

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ciclo 50 mg soft capsules
Цикло 50 mg меки капсули

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>Н-5102</u> , <u>04.06.09</u>
Одобрено: <u>У/27.05.2009</u>

2. Качествен и количествен състав

Всяка капсула съдържа 50 mg циклоспорин (*ciclosporin*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, мека.
Червено-кафяви меки желатинови капсули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

1. Профилактика на остро и хронично отхвърляне на трансплантата след алогенна трансплантация на бъбреци, черен дроб, сърце, комбинирана трансплантация сърце-бял дроб, бял дроб и панкреас, в комбинация с други имunosупресори.

Лечение на реакцията на отхвърляне при пациенти, предварително лекувани с други имunosупресори.

2. Профилактика и лечение на реакцията на присадка срещу реципиента (*graft-versus-host disease - GVHD*) след алогенна трансплантация на костен мозък.

3. Лечение на тежък ендогенен увеит

- при манифестиран, неинфекциозен интермедиерен увеит или последващ риск от ослепяване, ако стандартната терапия се окаже неефективна или води до нежелани лекарствени реакции.
- увеит на Behçet с рецидивиращо възпаление на ретината.

4. Лечение на много тежки, неподатливи на лечение форми на псориазис (по-специално плочковиден псориазис), които не могат да бъдат третирани ефективно с конвенционална системна терапия.

5. Лечение на стероидно зависим и стероидно резистентен нефротичен синдром, свързан с нарушения на гломерулната функция, като минимални изменения на гломерулите, фокална сегментна гломерулосклероза или мембранозен гломерулонефрит, при възрастни и деца, при които глюкокортикоидите и алкилиращите агенти не са достатъчно ефективни или не могат да бъдат използвани поради повишения риск.

Циклоспорин може да бъде прилаган, за да се постигне ремисия или да се предотврати рецидивирање. Също така може да се използва за предпазване от рецидив след постигане на ремисия при приложение на стероиди, за да се намали дозата на кортикостероидите.

6. Лечение на тежък активен ревматоиден артрит при пациенти, при които конвенционалното лечение, включващо базова терапия най-малко с един активен агент, е оказало неефективно (като сулфазалазин, парентерални златни съединения, метотрексат, ниски дози).



7. Лечение на тежки упорити форми на персистиращ атопичен дерматит, който не се повлиява достатъчно при конвенционална терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Началното лечение с циклоспорин капсули трябва да се проведе само от лекари, които имат съответния опит с имunosупресивна терапия или лечение на пациенти след трансплантация. При терапия с циклоспорин трябва да се осигури съответното мониториране на пациента, което включва подробни физикални прегледи и анализ на лабораторните параметри и кръвното налягане. Лекарят, който е отговорен за последващото лечение на пациента, трябва да получи детайлна информация.

Допълнителна информация за пациенти след преминаване от друг лекарствен продукт, съдържащ циклоспорин към Цикло 50 mg капсули.

Пациенти след трансплантация

Общо новата дозировка може да бъде давана в съотношение 1:1 с предишната дозировка: плазмената концентрация обикновено трябва да бъде сравнима с предишните концентрации. В някои случаи може да се наблюдава клинично значимо повишаване или редукция на бионаличността на Цикло 50 mg. Поради тази причина плазмената концентрация трябва да бъде проследявана в рамките на 4-7 дни от промяната и ако е необходимо съответно дозата да бъде променена. Допълнително най-малко 2 месеца след промяната трябва да бъдат проследявани други клинични параметри като серумен креатинин и кръвно налягане.

Други показания освен пациенти след трансплантация

Новата дозировка при показанията тежък ендогенен увеит и нефротичен синдром трябва също да бъде давана в съотношение 1:1 с предишната доза. По време на промяната трябва да бъдат проследявани плазмените концентрации, при което те трябва да бъдат общо сравними с наблюдаваните преди това. В някои случаи може да се наблюдава клинично значимо повишаване или редукция на бионаличността на Цикло 50 mg капсули. Определено за тези показания мониториране на плазмените концентрации (Виж горе Дозировка) трябва да бъде проведено в рамките на 4-7 дни от промяната и ако е необходимо дозата да бъде съответно променена. Пациентите трябва да бъдат непосредствено проследявани за симптоми на увеличаване честотата на нежеланите реакции. Също най-малко 2 месеца след промяната трябва да бъдат проследявани клиничните параметри като серумен креатинин и кръвно налягане.

Новата дозировка при индикацията тежък ревматоиден артрит също се дава в съотношение 1:1 с предишната доза, за да се избегне риска от екзацербация на симптомите след промяната. В първите седмици от промяната, поради възможността от повишаване бионаличността на Цикло 50 mg капсули, е възможно да се засили риска от нежелани реакции. Пациентите трябва да бъдат непосредствено мониторирани и ако е необходимо дозата да бъде съответно променена. Кръвното налягане и креатининовите концентрации трябва да бъдат мониторирани 2, 4 и 8 седмици след промяната. (Виж препоръки при дозиране).

При пациенти с “много тежки форми на псориазис” и “тежки упорити форми на атопичен дерматит” същата процедура, прилагана в началото на лечението, е необходимо да бъде адаптирана при промяна. Пациентът трябва в началото да получи дневна доза от 2,5 mg/kg телесно тегло, приета в два отделни приема и след това дозата да бъде титрирана до най-малката ефективна доза, както е описано по-долу. Тъй като е възможно повишаване на бионаличността на Цикло 50 mg капсули в някои случаи, в първите седмици след промяната е възможен повишен риск от нежелани реакции. Пациентите трябва да бъдат непосредствено мониторирани и ако е необходимо дозата да бъде съответно променена. Кръвното налягане и креатининовите концентрации трябва да бъдат мониторирани 2, 4 и 8 седмици след промяната при последните две споменати индикации. (Виж “препоръки при дозиране” за всякакви по-нататъшни мерки).



Прилагат се следните препоръки при дозиране:

Дневната доза трябва винаги да бъде давана в два отделни приема.

а) Пациенти с органна трансплантация

Началната доза от 10-14 mg циклоsporин/kg телесно тегло/ден трябва да бъде разделена на два отделни приема 12 часа преди трансплантацията. Терапията трябва да бъде продължена с тази начална дозировка 1-2 седмици по време на следоперативната фаза. След това дозировката трябва постепенно да бъде понижена до поддържащата доза от 2-6 mg циклоsporин/kg телесно тегло/ден при мониториране на плазмените концентрации (вж. т. 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Плазмената концентрация преди следващото приложение трябва да бъде в границите от 100-400 ng циклоsporин/ml (определена чрез прилагане на специфични моноклонални антители).

Наблюдаван е бил повишен риск от реакции на отхвърляне при пациенти с бъбречни трансплантати при приложение на дози, близки до най-ниските препоръчителни, т.е. по-малко от 3-4 mg/kg телесно тегло/ден с ниски плазмени концентрации под 100 ng/ml.

Някои пациенти се нуждаят от поддържаща доза под 5 mg циклоsporин/kg телесно тегло/ден в рамките на един месец след трансплантацията, ако се прилагат едновременно кортикостероиди.

б) Пациенти с трансплантация на костен мозък

При инициране на терапията първата доза от 12,5-15 mg /kg телесно тегло/ден циклоsporин трябва да се раздели на 2 отделни приема и да се приложи в деня преди костномозъчната трансплантация. Същата дневна доза трябва да се прилага и постоперативно за приблизително 5 дни. Терапията трябва да бъде продължена при дозировка от 12,5 mg циклоsporин/kg телесно тегло/ден най-малко за 3-6 месеца и след това може постепенно да бъде намалена преди прекъсване приложението на циклоsporин. Този процес може да продължи до 1 година. Терапията с циклоsporин може да бъде започната отново, ако се появи реакция на присадка срещу реципиента (GVHD) след прекъсване на приложението на продукта; лека хронична GVHD може да бъде лекувана с ниски дози.

в) Терапия на остра GVHD

Началната доза е 12,5-15 mg циклоsporин/kg телесно тегло/ден р.о.: терапията трябва да бъде продължена при тази начална дозировка в рамките на 50 дни. След това дозата може да бъде намалена с 5% през интервали от една седмица до достигане на дневна доза от 2 mg /kg телесно тегло, на което ниво лекарството може да бъде прекъснато.

Забележки към т. а) и б)

Ако е необходимо приложението на циклоsporин чрез интравенозна инфузия поради това, че пациента показва преходни гастроинтестинални нарушения, които могат да нарушат абсорбцията на перорално приложения циклоsporин, 1/3 от преди това приложената перорална дневна доза трябва да се дава като еднократна интравенозна доза.

Съществува само ограничен опит при приложението на циклоsporин при деца. Не са отбелязани специфични проблеми при приложение на циклоsporин в препоръчителни дози при деца над 1 година. При децата е наблюдаван толеранс и са били необходими по-високи дози/kg телесно тегло в сравнение с възрастните при различни клинични проучвания. Поради по-високия клирънс на циклоsporин при деца е възможно при тази група пациенти да са необходими по-високи дози, за да се постигнат плазмените концентрации, наблюдавани при възрастни.

Някои определени състояния (напр. чернодробна трансплантация, включваща Вонг-сп-У анастомоза, кистична фиброза, синдром на късото черво) са свързани с малабсорбцията на циклоsporин. При преминаване от продукт, съдържащ циклоsporин, който не е под формата на



микроемулсия, към Цикло 50 mg капсули, при пациентите може да се забележи подобряване на абсорбцията на циклоспорин. В такива случаи е важно да се спазва информацията за преминаването към друга лекарствена форма.

г) Тежък ендогенен увеит

От съществено значение е лечението с циклоспорин да бъде проведено само от лекар с опит в имunosупресорната терапия; лечението трябва да бъде проведено под ръководството на офталмолог с постоянно проследяване на плазмените нива на циклоспорин. Тъй като циклоспорин може да наруши бъбречната функция, само пациенти със здрави бъбреци трябва да бъдат третирани със субстанцията. Бъбречната функция трябва да бъде мониторирана през чести интервали от време. Трябва да бъде гарантирано, серумните креатининови нива да не надвишават повече от 30% базовата стойност, дори и те да останат в нормалните стойности. Ако това се наблюдава, дозата на циклоспорин трябва да бъде намалена с 25-50%. Ако концентрациите на серумния креатинин се увеличат с повече от 50%, дозата на циклоспорин трябва да бъде понижена най-малко с 50%.

Тъй като не съществуват достатъчно данни, се препоръчва терапията да бъде започната с дози от 5-10 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден, приети в два отделни приема и да бъде продължена до настъпването на ремисия на манифестирания увеит и подобрене на зрителната острота.

За да се постигне бърза ремисия или за третиране на острата фаза, може да се обсъди съпътстващо приложение на системни кортикостероиди (0,2-0,6 mg преднизон/kg телесно тегло/ден или друг кортикостероид в доза с подобна ефективност), ако самостоятелната терапия с циклоспорин не е достатъчно ефективна.

За поддържаща терапия дозата трябва да се намали постепенно до най-ниската ефективна доза.

Желаната тотална плазмена концентрация на циклоспорин е 100-150 ng/ml (измерена със специфични моноклонални антитела).

Няма данни за употребата при малки деца и съществуват само ограничени данни за употреба при деца над 5 години.

е) Много тежки форми на псориазис

Тъй като циклоспорин може да наруши бъбречната функция, базовата плазмена концентрация на креатинин трябва да бъде измервана най-малко 2 пъти преди началото на терапията. През първите 3 месеца на терапията плазмените нива на креатинин трябва да се монитират на всеки 2 седмици. Ако плазмените нива на креатинин останат стабилни при доза от 2,5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден, нивата могат да бъдат проследявани през интервали от 2 месеца: ако се дават по-високи дози, нивата трябва да бъдат проследявани през месец. Дозата трябва да бъде намалена с 25-50%, ако плазмените нива на креатинин се увеличат с повече от 30% над базовата линия, дори да останат в нормалните стойности. Дозата трябва да бъде намалена най-малко с 50%, ако се наблюдава повишаване на концентрациите на серумния креатинин над 50%.

Терапията с циклоспорин трябва да бъде прекъсната, ако след един месец не се наблюдава ефект от определената доза.

Концентрациите на урея също трябва да бъдат измервани преди началото и през първите 3 месеца на лечението.

Максималните стойности на чернодробните ензими и билирубин не трябва да надвишават пет пъти нормалните стойности.



За да се постигне бърза ремисия, е необходимо да се приема доза от 2,5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден, разделена в два отделни приема. Ако след 1 месец не се наблюдава подобрение на кожните симптоми, дневната доза може постепенно да бъде увеличена със стъпки от 1 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден до максимум 5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден. За поддържаща терапия дозата трябва да бъде намалена до най-ниската ефективна доза.

Дозата от 5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден не трябва да бъде надвишавана. Терапията трябва да бъде прекратена при пациенти, при които след 6 седмици лечение с 5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден се наблюдава незадоволително подобряване на кожните симптоми или при които ефективната доза не съвпада с посочената информация.

При пациенти, при които е необходимо особено бързо облекчаване на симптомите, терапията може да бъде започната с доза от 5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден, разделена в два приема.

ж) Нефротичен синдром

Дозата трябва да бъде определена индивидуално, като се отчита ефикасността (протеинурия) и сигурността (главно концентрациите на серумния креатинин). Дозата не трябва да надвишава 5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден при възрастни и 6 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден при деца.

За да се постигне бърза ремисия на нефротичния синдром, дозата не трябва да надвишава 5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден доза за възрастни и 6 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден при деца, при нормална бъбречна функция. При съществуващо неекспесивно увреждане на бъбречната функция началната доза не трябва да надвишава 2,5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден (важна забележка: противопоказани са концентрации на серумния креатинин над 200 $\mu\text{mol/l}$ при възрастни и 140 $\mu\text{mol/l}$ при деца). Тези пациенти трябва да бъдат проследявани непосредствено.

За поддържаща терапия дозата трябва да бъде редуцирана постепенно до най-ниската ефективна доза.

Желаната тотална плазмена концентрация на циклоспорин е в границите 60-160 ng/ml (измерена със специфични моноклонални антитела). В началото на терапията трябва ежедневно да се проверява дали концентрацията е в тези граници, след което концентрациите трябва да бъдат измервани през 2 седмици.

През първите 3 месеца на терапията серумните нива на креатинин трябва да бъдат проследявани регулярно, тъй като циклоспорин може да увреди бъбречната функция (на всеки 2 седмици при пациенти с нормална бъбречна функция или веднъж седмично при пациенти с нарушена бъбречна функция).

Ако концентрациите на креатинин останат стабилни, нивата трябва съответно да бъдат измервани през интервали от 2 месеца. Дозата трябва да бъде редуцирана с 25-50%, ако плазмените нива на креатинин се увеличат с повече от 30% над изходните стойности, дори и да остават в рамките на нормалните стойности. Дозата трябва да бъде редуцирана най-малко с 50%, ако се наблюдава повишаване на концентрациите на серумния креатинин над 50%. Терапията с циклоспорин трябва да бъде прекъсната, ако не се наблюдава ефект от редуцираната дозировка в рамките на 1 месец.

Началната доза циклоспорин трябва да бъде намалена с 25-50% при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Може да се препоръча приложение на циклоспорин в комбинация с ниски дози перорални кортикостероиди, ако ефикасността на циклоспорин, приложен самостоятелно, не е задоволителна, особено при пациенти с резистентен към стероиди нефротичен синдром.



з) Тежък ревматоиден артрит

Тъй като циклоспорин може да наруши бъбречната функция, базовата серумна концентрация на креатинин трябва да бъде измервана най-малко два пъти преди началото на терапията. През първия месец от терапията нивата на серумния креатинин трябва да се мониторираат ежеседмично и след това през следващите 3 месеца през интервали от 2 седмици. Ако нивата на серумния креатинин останат стабилни, те могат да бъдат проследявани при месечни интервали: необходимо е по-често проследяване, ако е повишена дозата на циклоспорин, ако са приложени едновременно НСПВС или дозата на НСПВС е увеличена. Дозата трябва да бъде намалена с 25-50%, ако нивата на серумния креатинин се повишат с повече от 30% над изходните стойности, дори и да останат в нормалните граници. Ако се наблюдава повишаване на серумните креатининови концентрации над 50%, дозата трябва да бъде редуцирана най-малко с 50%. Терапията с циклоспорин трябва да бъде прекъсната, ако не се наблюдава ефект към редуцираната доза в рамките на 1 месец.

За да се гарантира сигурността на пациентите по време на терапия на ревматоиден артрит, трябва да бъдат мониторираны следните параметри при спазване на следните интервали:

- Хематологичен профил (брой еритроцити, левкоцити и тромбоцити): в началото на терапията и след това през 4 седмици
- Чернодробна функция: в началото на терапията и след това през 4 седмици
- Статус на урината: в началото и след това през 4 седмици
- Кръвно налягане: в началото на терапията, след това през 2 седмици в рамките на 3 месеца и след това през 4 седмици.
- Калий, липиди: в началото на терапията и след това през 4 седмици

Препоръчителната доза през началните 6 седмици от лечението е 2,5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден, приета в два отделни приема. Ако е необходимо, в зависимост от поносимостта, дозата може да бъде намалена под 2,5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден. Ако терапевтичният ефект е незадоволителен, дневната доза може да бъде увеличена постепенно в зависимост от толерантността. Дневната доза от 4 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден обикновено не трябва да бъде надвишавана. В някои отделни случаи може да бъде допуснато увеличаване на дозата до 5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден. Ако дозата се увеличи преди това, няма да бъде възможна правилна преценка на ефекта на субстанцията и съществува риск от предозиране.

При поддържаща терапия дозата трябва да бъде редуцирана до най-ниската индивидуално ефективна доза.

Циклоспорин може да се прилага в комбинация с ниски дози кортикостероиди и/или НСПВС (виж. т. 4.5 “Лекарствени и други взаимодействия”).

и) Тежки упорити форми на atopичен дерматит

Тъй като циклоспорин може да наруши бъбречната функция, базовата серумна концентрация на креатинин трябва да бъде проследявана най-малко 2 пъти преди започване на терапията. След това нивата на серумния креатинин трябва да се мониторираат през 2 седмици. Дозата трябва да бъде намалена с 25-50%, ако нивата на серумния креатинин се повишат с 30% над базовата стойност, дори и да останат в нормални граници. Ако се наблюдава повишаване на концентрациите на серумния креатинин над 50%, дозата трябва да се редуцира най-малко с 50%.

Терапията с циклоспорин трябва да бъде прекъсната, ако не се наблюдава ефект от редуцирането на дозата в рамките на 1 месец.

Концентрациите на урея трябва да бъдат измервани преди започването и по време на



Максималните стойности на чернодробните ензими и билирубин не трябва да надвишават два пъти нормалните стойности.

За да се постигне бърза ремисия, трябва да се приема доза от 2,5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден, приета в два отделни приема. Ако не се наблюдава задоволително подобрение след 2 седмици, дневната доза може да бъде увеличена максимално до 5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден.

При пациенти с крайно тежки симптоми може да се допусне начало на терапията с доза от 5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден, за да се овладеят по-бързо симптомите. При постигане на задоволителен резултат дозата трябва да се намали постепенно и ако е възможно приемът на циклоспорин да се прекрати.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, при които не се наблюдава задоволително подобрение на симптомите след 6 седмична терапия с циклоспорин или при които ефективната доза надвишава препоръчителната.

Начин и продължителност на приложение

Капсулите се приемат цели с вода от чешмата или ябълков сок. Те не трябва да се изваждат от блистера, освен непосредствено преди гълтане.

Показания при трансплантации:

Ако продуктът не е бил прилаган при профилактика или лечение на GVHD, не съществува специфично ограничение на продължителността на употреба.

Тежък ендогенен увеит:

Продължителността на приложение трябва да бъде 3-16 месеца.

Много тежки форми на псориазис:

Стандартната продължителност на терапия с циклоспорин обикновено е 12 седмици. Съществуват достатъчно данни за приложението на циклоспорин в контролирани клинични проучвания за периоди до 24 седмици. Няма достатъчно данни за по-продължителни периоди на приложение. Препоръчва се прекъсване на терапията, ако се окаже невъзможно адекватно лечение на хипертонията, появила се по време на терапията с циклоспорин.

Нефротичен синдром:

Ако не се наблюдава облекчаване на симптомите след 3 месечно лечение, терапията с циклоспорин трябва да бъде прекъсната.

Тежък ревматоиден артрит:

Съществуват данни за приложението на циклоспорин при клинични проучвания за периоди до 12 месеца. Няма достатъчно данни за приложението на циклоспорин за по-продължителни периоди от време. Ако не се наблюдава видимо подобрение след 3 месечно лечение, приложението на циклоспорин трябва да бъде преустановено.

Тежки упорити форми на персистиращ атопичен дерматит:

Най-общо трябва да се постигне ремисия след 6-8 седмично лечение. Наличният клиничен опит, натрупан при относително малка група от селектирани пациенти, които са реагирали добре на лечението с циклоспорин и не са показали големи проблеми с толерантността, показва, че ако спазват препоръките за мониториране на терапията (нива на серумния креатинин, кръвно налягане и т.н.) и се прилага средна доза от 2,2 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден, терапията с циклоспорин може да бъде ефективна при задоволителна поносимост за период



Пациенти в напреднала възраст

Опитът с употребата на циклоспорин при пациенти в напреднала възраст е ограничен. Въпреки това не са открити специфични проблеми при приложението му в препоръчителна дозировка. В клинични проучвания с циклоспорин за показанието ревматоиден артрит, 17,5% от пациентите са на възраст 65 години и повече. Вероятността за тези пациенти да развият систолна хипертония и повишение на серумния креатинин с $\geq 50\%$ над базовите нива се е увеличила след 3 до 4 месеца лечение с циклоспорин.

В клинични проучвания с циклоспорин при трансплантирани пациенти и пациенти с псориазис, са включени недостатъчно на брой пациенти на възраст ≥ 65 години с цел да се определи дали тези пациенти реагират различно на терапията в сравнение с младите пациенти. В клиничната практика не е съобщавано за разлика в терапевтичния отговор при млади и възрастни пациенти. Най-общо трябва да се дозира внимателно при пациентите в напреднала възраст, като обикновено се започва от най-ниската доза; по този начин се отразява по-високият риск от нарушена чернодробна, бъбречна и сърдечна функции, както и съпътстваща терапия на тези състояния.

4.3 Противопоказания

Противопоказания за всички концентрации и терапевтични показания

Приложението на продукта е противопоказано при известна свръхчувствителност към циклоспорин или към някоя от другите съставки.

Необходимо е внимание при приложение при пациенти с хиперурикемия (виж "Много тежки форми на псориазис").

Противопоказания при други терапевтични показания, различни от трансплантация

- Бъбречна дисфункция (вж. "Нефротичен синдром")
- Неконтролирана хипертония. Ако възникне хипертония по време на лечение с циклоспорин, която не може да бъде адекватно лекувана, се препоръчва да се намали дозировката на циклоспорин или да се прекрати терапията.
- Неконтролирани инфекциозни заболявания (вж. също 4.8 "Нежелани лекарствени реакции")
- Анамнеза на известен или диагностициран малигнен тумор от всички видове (виж "Много тежки форми на псориазис" и т. 4.8 "Нежелани лекарствени реакции")

Други свързани с показанията противопоказания

Циклоспорин не трябва да бъде прилаган при лечение на псориазис, ревматоиден артрит и atopичен дерматит при деца, тъй като няма достатъчно клинични данни за приложението при тази група пациенти.

Много тежки форми на псориазис

Циклоспорин не трябва да се прилага при пациенти с псориазис и с тежки чернодробни нарушения, повишена плазмена концентрация на урея и калий или при лечение на форми на псориазис, които могат да бъдат провокирани или обострени от приложението на лекарствени продукти.

Циклоспорин не трябва да бъде прилаган едновременно с PUVA (лечение с псорален и UVA), селективна ултравиолетова фототерапия, ретиноиди или имunosупресивна терапия.

Приложението на циклоспорин е противопоказано при пациенти с псориазис на възраст под 18 години, при алкохолици, еритродермичен или пустуларен псориазис и пациенти, които са били на терапия с метотрексат за продължителен период от време, тъй като няма достатъчно клинични данни при тези групи.

Тежки упорити форми на персистиращ atopичен дерматит



Циклоспорин не трябва да бъде прилаган за лечение на форми на atopичен дерматит, които реагират на конвенционална терапия, особено на терапия с локални кортикостероиди.

Циклоспорин не трябва да бъде прилаган едновременно с PUVA или селективна ултравиолетова фототерапия при пациенти с atopичен дерматит (виж "Много тежки форми на псориазис").

Приложението на циклоспорин е противопоказано при пациенти под 18 години и алкохолици, тъй като няма достатъчно клинични данни при тези групи.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Този продукт съдържа 25,5 об.% алкохол. Ако се прилага както е показан, с всяка доза се набавят до 1,2 g алкохол (12 капсули). Възможен е риск за здравето на пациенти с чернодробно заболяване, алкохолна зависимост, епилепсия или мозъчно увреждане, при бременни и деца. Ефектът на други лекарствени продукти може да бъде понижен или потенциран.

Предпазни мерки

Бъбречната функция трябва да бъде проследявана непосредствено, поради риска от индукция на бъбречна недостатъчност.

Кръвното налягане трябва да бъде измервано регулярно по време на терапия с Цикло 50 mg капсули. Трябва да се предприемат съответни мерки за лечение на хипертония.

Чернодробната функция трябва да бъде непосредствено мониторирана поради риска от индукция на чернодробна недостатъчност.

Препоръчва се да се измерят нивата на мазнини в кръвта преди началото и след първия месец от лечението. Ако се наблюдава повишаването им, е необходимо да се обсъди намаляване на дозата на Цикло 50 mg капсули и/или ограничаване приема на мазнини с храната.

Тъй като циклоспорин в редки случаи може да причини хиперкалиемия, хипомагниемия или да обостри преди това съществуващи състояния, се препоръчва проследяване нивата на калий и магнезий, особено при пациенти със значително нарушена бъбречна функция.

При пациенти на терапия с циклоспорин трябва да се избягва приложението на калий-съхраняващи диуретици, лекарствени продукти, съдържащи калий и значителен прием на храни, съдържащи калий.

Циклоспорин не трябва да бъде прилаган в комбинация с други имunosупресори, освен кортикостероиди, въпреки че съществува тенденция за приложението на циклоспорин с азатиоприн или други имunosупресори (всички в ниски дози), за да се намали риска от индуцирано от циклоспорин нарушение на бъбречната функция или бъбречно увреждане. Прекомерната имunosупресия може да доведе до повишена податливост към инфекции и вероятно развитие на малигнен лимфом (главно не-Ходжкинов лимфом и ретикулосарком).

Циклоспорин не трябва да бъде прилаган в комбинация с други калцинеуринови инхибитори като такролимус, тъй като не се очаква потенциране на ефекта, а засилване на нежеланите лекарствени реакции.

Препоръчват се редовни прегледи на кожата и хистологичен анализ на съмнителни лезии, тъй като по време на терапия с циклоспорин са били наблюдавани увеличен брой случаи на развитие на малигнен тумор, особено на кожата.



Бъбречната функция (особено серумните креатининови нива) трябва да бъде проследявана на чести интервали, ако едновременно се прилагат други съединения с известен нефротоксичен потенциал. Ако се наблюдава значително увреждане на бъбречната функция, дозата на съпътстващия продукт трябва да бъде намалена или да бъде обсъдена алтернативна терапия.

Бъбречната функция трябва да бъде непосредствено проследявана при пациенти, които едновременно са приемали лекарствени продукти, съдържащи фибрати. Може да се наложи прекратяване на приема на съпътстващия продукт, ако се наблюдава значително увреждане на бъбречната функция.

Ако се наблюдават значителни промени в концентрацията или бионаличността на циклоsporин по време на едновременно приложение с orlistat, приемът на продукта трябва да бъде прекъснат. Приложението на лекарствени продукти или хранителни добавки, които съдържат *Hypericum perforatum* (жълт кантарион) по време на лечение с циклоsporин трябва да се избягва, тъй като те могат да понижат ефекта на циклоsporин.

Тъй като нифедипин може да предизвика гингивална хиперплазия, той не трябва да се прилага при пациенти, които показват пролиферация на венеца по време на терапия с циклоsporин.

Ако едновременното приложение на субстанции, които увеличават или намаляват бионаличността на циклоsporин не може да се избегне, се препоръчва непосредствено мониториране на нивата на циклоsporин в кръвта и съответно определяне на дозата, особено при започването и прекратяването на приложението на съпътстващия медикамент.

Необходимо е внимание при едновременното приложение на циклоsporин с N-метилтиотетразолови цефалоспорици.

Трябва да се избягва прием на сок от грейпфрут по време на терапията с циклоsporин.

За други показания освен трансплантации

Ако се окаже невъзможно овладяването на хипертонията, която е възникнала по време на терапията с циклоsporин, дозата трябва да се намали или лечението да се прекрати.

По време на прием на циклоsporин, както и при терапия с други имunosупресори, се наблюдава повишен риск от лимфопролиферативни нарушения и развитие на малигнени тумори. Пациенти, приемащи циклоsporин, особено за продължителен период от време, трябва да бъдат непосредствено проследявани за начални признаци на тези нарушения. Терапията трябва да бъде прекратена, ако се наблюдават преанцерогенни и канцерогенни изменения.

Важна мярка за сигурността по време на мониториране на терапията при пациенти с трансплантация, увеит или нефротичен синдром е измерването на тоталните плазмени концентрации на циклоsporин със специфични моноклонални антитела (вж. 4.2 “Дозировка-Органна трансплантация”).

Много тежки форми на псориазис

Циклоsporин не трябва да бъде прилаган в рамките на 4 седмици след прекъсване приложението на етретинат. При пациенти, които са били на продължителна терапия с PUVA циклоsporин трябва да бъде прилаган само след внимателна оценка на очакваната полза в сравнение с потенциалния риск (повишен риск от рак на кожата).

Пациентите трябва да избягват прекомерно излагане на слънчева светлина.



Забележка

Ако при пациента се появят кожни изменения, които не са напълно характерни/типични за псориазис и могат да представляват признаци за развитието на кожен рак, *mucosis fungoides* или кожна преканцероза (напр. болест на Bowen), трябва да бъде назначена биопсия преди началото на терапия с циклоспорин.

Пациенти с малигнени кожни изменения или значими прекурсорни етапи трябва да започнат терапия с циклоспорин само след подходящо лечение на тези нарушения и ако няма друго потенциално ефективно алтернативно лечение.

Нефротичен синдром

Тъй като пациенти с предварително съществуващо увреждане на бъбречната функция могат да почувстват допълнително влошаване при приложение на продукта, те трябва да бъдат непосредствено проследявани. Лимитът на базовата концентрация на креатинин, при който е възможна терапия при повишено внимание при максимална доза от 2,5 mg/kg телесно тегло/ден е 200 μmol при възрастни и 140 $\mu\text{mol/l}$ при деца.

Пациенти с нефротичен синдром не трябва да приемат циклоспорин, ако имат неконтролирана хипертония. Съществува повишен риск от влошаване на бъбречната функция при приложение на продукта при пациенти в напреднала възраст.

При някои пациенти с нефротичен синдром може да бъде трудно разпознаването на бъбречно увреждане, индуцирано от циклоспорин, ако е маскирано от едновременното облекчаване на клиничните симптоми. Препоръчва се да се извърши бъбречна биопсия, ако лечението на нефротичен синдром с циклоспорин трябва да бъде продължено за продължителен период от време (напр. над 1 год.).

Терапия на тежки упорити форми на atopичен дерматит

Пациентите трябва да избягват прекомерно излагане на слънчева светлина.

Трябва да се гарантира излекуването на вируса на варицела и други вирусни инфекции преди започване на терапия с циклоспорин (напр. включващи molluscum, кондилома, многобройни брадавици).

Активни инфекции с herpes simplex и herpes zoster трябва да бъдат излекувани преди началото на терапията с циклоспорин. Ако тези нарушения възникнат по време на лечението с продукта, те не представляват причина за прекъсване на терапията с циклоспорин, ако се предположи, че инфекцията не е тежка.

Кожни инфекции със *Staphylococcus aureus* не са абсолютно противопоказание за терапията с циклоспорин, но е необходимо провеждане на подходяща антибиотична терапия. Трябва да се избягва приложението на перорален еритромицин, тъй като е известно, че може да причини повишаване на плазмените концентрации на циклоспорин (виж т.4.5 "Лекарствени и други взаимодействия"). Ако не е възможно използването на алтернатива, се препоръчва непосредствено проследяване на плазмените концентрации на циклоспорин и бъбречната функция и проверка за признаци на нежелани лекарствени реакции на циклоспорин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Във връзка с едновременното приложение на циклоспорин с други имunosупресори виж т.4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба".



Необходимо е особено внимание при комбинирано приложение на циклоспорин с други субстанции с известен нефротоксичен потенциал (напр. аминогликозиди като гентамицин и тобрамицин, амфотерицин В, ципрофлоксацин, мелфалан, триметоприм и сулфаметоксазол, ванкомицин, НСПВС като диклофенак, напроксен и сулиндак) (виж т.4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

Съобщени са отделни случаи на значително, дори обратимо увреждане на бъбречната функция (със съответстващо повишаване на серумния креатинин) при пациенти с органна трансплантация, приемащи едновременно фибрати (напр. беафибрат, фенофибрат – виж т. 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

При едновременно приложение на диклофенак и циклоспорин се наблюдава значително повишаване на бионаличността на диклофенак и съответно на риска от индукция на обратима бъбречна недостатъчност. Повишаването на бионаличността на диклофенак вероятно е свързано с редуцията на иначе високия first-pass ефект на субстанцията. Дозата на диклофенак трябва съответно да бъде намалена.

Орлистат потиска абсорбцията на мазнините от храната и по този начин може да повлияе на бионаличността на циклоспорин. Наличните данни показват, че това може да се отнася само за перорално приложените продукти, съдържащи циклоспорин (виж т.4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

Различни субстанции могат да причинят повишаване или понижаване на тоталната плазмена концентрация на циклоспорин чрез конкурентна инхибиция или индукция на чернодробните ензими, включени в метаболизма и елиминирането на циклоспорин: това се отнася особено за цитохром P450 оксидаза.

Субстанциите, които могат да доведат до повишена тотална плазмена концентрация на циклоспорин са кетоназол и с по-слабо изразен ефект – флуконазол и итраконазол, някои макролидни антибиотици като еритромицин, кларитромицин, йозамицин, позиномицин и пристинамицин, доксициклин, перорални контрацептиви, пропафенон, метилпреднизолон (във високи дози), метоклопрамид, даназол, амиодарон, холинова киселина и нейните деривати, някои калциеви антагонисти (като дилтиазем, никардипин, верапамил и мибефрадил) (виж т.4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

Субстанциите, които могат да редуцират тоталната плазмена концентрация на циклоспорин са барбитурати, карбамазепин, фенитоин, метамизол, рифампицин, нафцилин, октреотид, пробукол, троглитазон и интравенозно (но не перорално) приложен сулфадимидин, триметоприм и продукти, съдържащи жълт кантарион (виж т. 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

При едновременно приложение на циклоспорин с такролимус могат да се наблюдават синергични/адитивни нефротоксични ефекти и удължаване на полуживота на циклоспорин (виж т.4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

Циклоспорин може да понижи клирънса на дигоксин, колхицин, CSE-инхибитори като ловастатин и преднизолон. Това може да доведе до повишаване токсичността на дигоксин и тежестта на нежеланите лекарствени реакции на колхицин и CSE-инхибиторите върху мускулите (напр. миалгия, миастения, миозит и рабдомиолиза). По тази причина се препоръчва внимателно обмисляне на едновременното приложение на тези продукти с циклоспорин.



За повече информация по отношение на приложението на храни, богати на калий и приложението на лекарствени продукти, съдържащи калий или калий-съхраняващи диуретици виж т. 4.4 “Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба”.

При приложението на N-метил тиотретразолови цефалоспорици и циклоспорин са наблюдавани дисулфирам подобни ефекти (напр. Antabus[®]) (виж също т. 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

Поради имunosупресорните ефекти на циклоспорин не може да се изключи риск от атипични потенциално опасни ефекти от инокулация с живи ваксини. По тази причина инокулация с живи ваксини по време на терапия с циклоспорин е противопоказана (виж т. 4.3 “Противопоказания”). Възможно е отговорът към инактивирани ваксини да бъде намален. По тази причина трябва да се определя титъра при мониториране успеха на инокулацията. Възможен е намален имуноен отговор към инокулация с убити микроорганизми. При този случай също трябва да бъде мониториран успеха от инокулация (напр. чрез определяне на титъра на антителата).

Сок от грейпфрут взаимодейства със системата цитохром P450 и по тази причина може да повиши плазмените нива на циклоспорин. Степента на този ефект се различава съществено при различните индивиди и не може да бъде предвидена (виж т. 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

4.6 Бременност и кърмене

Циклоспорин е показал репродуктивна токсичност при опити с животни (плъхове и зайци) (вж. 5.3. Предклинични данни за безопасност).

Опитът от приложение на продукта при бременни жени е ограничен. При жени с трансплантация има данни, че циклоспорин, както другите имunosупресори, повишава вероятността от специфични за бременността усложнения като прееклампсия, преждевременно раждане с ниско тегло на плода. Налични са ограничен брой наблюдения при деца (на възраст под 7 години), експозирани на циклоспорин *in utero*. Тези деца имат нормална чернодробна функция и кръвно налягане. Не са провеждани контролирани клинични проучвания при бременни жени.

Циклоспорин трябва да се прилага по време на бременност само ако очакваната полза от лечението надвишава потенциалния риск за фетуса. Бременни жени, които приемат циклоспорин трябва да бъдат непосредствено проследявани.

Циклоспорин и алкохол (съдържа се в капсулите, виж “Състав”) преминават в кърмата. Майки, приемащи циклоспорин, не трябва да кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма известни.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции при лечението с циклоспорин са зависими от дозата и намаляват при нейната редукция. Профилът на нежеланите лекарствени реакции е подобен при всички терепевтични показания, въпреки че се наблюдават разлики по отношение на честотата и тежестта. Колкото са по-високи натоварващите дози при пациенти с трансплантация, толкова по-често се наблюдават нежелани лекарствени реакции и те могат да бъдат по-тежки при тази група пациенти, в сравнение с пациентите, лекувани за други състояния.

Честота на нежеланите реакции по MedDRA конвенцията:



Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: анемия
Редки: левкопения
Много редки: тромбоцитопения в комбинация с микроангиопатична хемолитична анемия с бъбречна недостатъчност (хемолитично-уремичен синдром)

Стомашно-чревни нарушения

Чести: хиперпластичен гингивит, гастроинтестинални усложнения, напр. загуба на апетит, гадене, повръщане, диария, гастрит или гастроентерит
Нечести: стомашна язва
Редки: панкреатит
Много редки: колит

Циклоспорин може да повиши нивата на билирубин и чернодробни ензими. Този ефект е зависим от дозата и е обратим. Ако се наблюдава такъв ефект, дозата трябва да бъде редуцирана.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: хипертрихоза
Нечести: акне, кожен обрив или кожни алергични реакции, алопеция
Редки: еритема, пруритус

Съобщени са били развитие на малигнени тумори, особено на кожата, при пациенти с псориазис, които приемат циклоспорин след конвенционална терапия.

Сърдечно-съдови нарушения

Чести: артериална хипертония
Редки: исхемична болест на сърцето

Нарушения на имунната система

Съобщени са развитие на малигнени неоплазми и лимфопролиферативни ефекти. Честотата и разпределението са били подобни на тези, при пациенти на конвенционална имуносупресивна терапия.

При някои пациенти с псориазис, лекувани с циклоспорин, са били наблюдавани доброкачествени лимфопролиферативни нарушения и В и Т клетъчна лимфома: тези ефекти изчезват веднага след прекъсване приема на субстанцията.

Рискът от инфекция може да бъде повишен по време на лечение с високи дози циклоспорин (виж препоръчителна дозировка при пациенти с трансплантация).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителна тъкан

Редки: миоспазъм, мускулна болка, мускулна слабост (миопатия)

Нарушения на нервната система

Чести: тремор, умора, парестезии (по-специално парене на ръцете и краката, основно през първата седмица от терапията)

Нечести: конвулсии

Редки: моторна полиневропатия, енцефалопатия, която може да бъде проявена в различни форми: състояния на обърване, нарушаване на съзнанието с кома в някои случаи, зрителни и слуховни нарушения.



Много редки: моторни нарушения, кортикална слепота, оглушаване, пареза (хемиплегия, тетраплегия), атаксия, възбуда, смущения в съня
папилоедема

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Най-честото и вероятно най-сериозно усложнение е повишаването на серумните концентрации на креатинин и урея, което може да се наблюдава през първите седмици от лечението с циклоспорин. Този ефект е предизвикан от функционални промени в бъбреците, той е зависим от дозата, обратим и обикновено реагира на редуция на дозата.

При някои пациенти по време на дълготрайно приложение на циклоспорин съществува риск от бъбречно увреждане със структурни промени (напр. интерстициална фиброза): тези ефекти трябва да бъдат разграничавани от ефектите на хронично отхвърляне при пациенти с бъбречни трансплантати.

В редки случаи са били наблюдавани структурни изменения в бъбреците, свързани с приложението на циклоспорин, без придружаващо повишаване на серумните креатининови нива.

Нарушения на метаболизма и храненето (виж “Нарушения на бъбреците и пикочните пътища” и “Стомашно-чревни нарушения”)

Чести: слабо и обратимо повишаване на плазмените нива на мазнините, особено при едновременно приложение на кортикостероиди
Нечести: покачване на телото, хипергликемия, хиперурикемия, подагра, хиперкалиемия или задълбочаване на съществуваща хиперкалиемия, хипомагнезиемия

Други

Нечести: фациална едема, обратима дисменорея, аменорея
Редки: хипертермия, гинекомастия, горещи вълни

4.9 Предозиране

а) Симптоми на интоксикация

Съществуват само ограничени данни при предозиране. След перорално приложение на дози до 10g циклоспорин (средно 150 mg/kg телесно тегло) са били наблюдавани повръщане, безсъние, главоболие, тахикардия и при някои пациенти средно тежка обратима бъбречна недостатъчност. Тежки симптоми на интоксикация са били съобщени при недоносен плод след случайно парентерално предозиране.

б) Терапия на интоксикация

В случай на предозиране са показани симптоматично лечение и общи поддържащи мерки. Индуциране на повръщане и стомашна промивка могат да бъдат ефективни, ако е възможно да се осъществят през първите часове на приема. Могат да възникнат преходни нефротоксични ефекти, които общо отзвучават при прекратяване приема на продукта. Циклоспорин не се диализира и не може да бъде елиминиран при използването на активен въглен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуносупресори



АТС: L 04AA 01

Циклоспорин е цикличен полипептид, състоящ се от 11 аминокиселини. Той е силен имуносупресорен агент, който е бил прилаган успешно при алогенна трансплантация – операции на бъбреци, панкреас, костен мозък, черен дроб, сърце и сърце-бял дроб. Циклоспорин е доказал своята ефективност при лечение на различни автоимунни нарушения като тежък ендегенен увеит, много тежка форма на псориазис, нефротичен синдром, много тежък ревматоиден артрит и тежки упорити форми на atopичен дерматит.

Резултатите от различни проучвания показват, че циклоспорин инхибира развитието на следните клетъчно медиранни реакции: имунитет след алогенна трансплантация, късна реакция на кожна свръхчувствителност, експериментален алергичен енцефаломиелит, артрит на Freund's, реакция на присадка срещу реципиента (graft-versus-host disease - GVHD) и образуване на Т-клетъчно зависими антители. Циклоспорин вероятно блокира неподвижните лимфоцити в G₀ или G₁ фазата на клетъчния цикъл. Той инхибира също продукцията и освобождаването на лимфокини, включително интерлевкин 2 или Т-клетъчен растежен фактор.

Наличните данни показват, че циклоспорин действа специфично и обратимо върху лимфоцитите.

5.2 Фармакокинетични свойства

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации на циклоспорин (t_{max}) е $1,2 \pm 0,3$ часа.

Циклоспорин се разпределя в тялото основно извън циркулиращата кръв и показва видим обем на разпределение от 3-5 l/kg. В кръвта разпределението зависи от концентрацията на активната субстанция: 33-47% е в плазмата, 4-9% в лимфоцитите, 5-12% в гранулоцитите и 41-58% в еритроцитите.

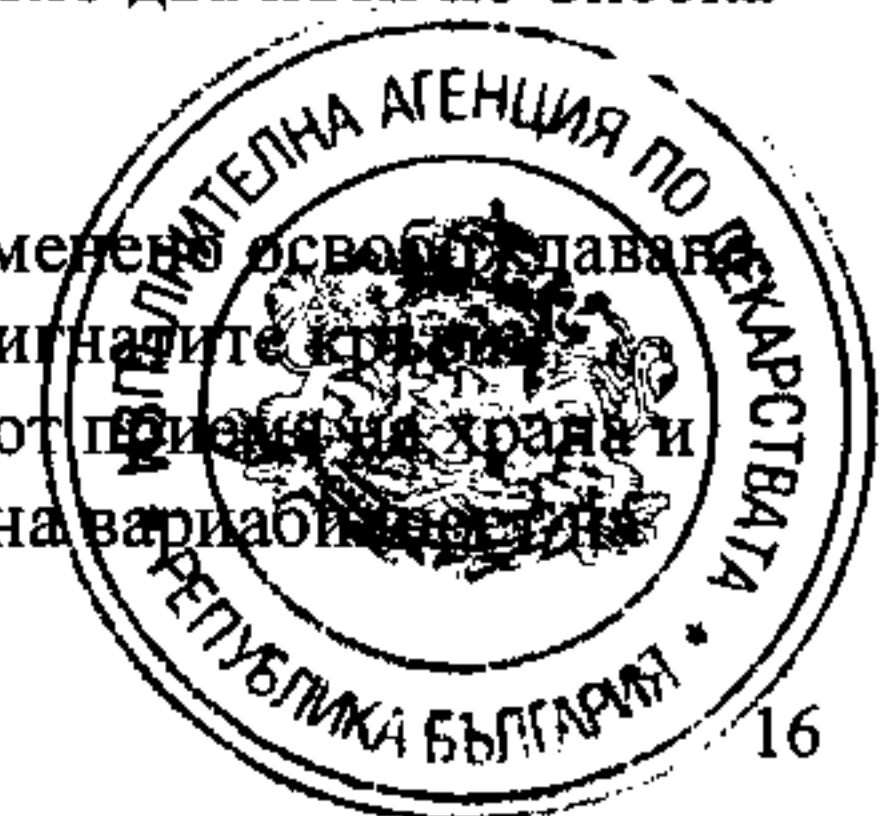
В плазмата циклоспорин е свързан средно в 90% с протеините, главно липопротеини.

Циклоспорин се метаболизира средно до 15 различни метаболита. Основният метаболит е цитохром Р450-зависима монооксигеназна система в черния дроб. Основният метаболитен път е моно- и дихидроксилиране на различни места от молекулата. Установено е, че те инхибират или активират цитохром Р 450 зависимата ензимна система, повишават или редуцират циклоспориновите нива (вж.4.5.Взаимодействие с други лекарствени продукти). Всички досега идентифицирани метаболити имат цялостна пептидна структура на изходната субстанция. Никой от метаболитите няма повече от 10% от имуносупресорната активност на изходната субстанция. Елиминирането се осъществява основно чрез жлъчните пътища, само 6% от перорално приетата доза се екскретират в урината; само 0,1% от непроменената субстанция се елиминира в урината.

Съобщени са много различни данни за терминалния живот на полу-елиминиране на циклоспорин в зависимост от метода на анализ, използван при групата пациенти. Той е бил 6,3 h при здрави доброволци, 20,4 h при пациенти с тежко чернодробно заболяване и средно 11 h при реципиент на бъбречен трансплантат (средно: 2-25 h).

Обемът на разпределение при деца с трансплантати и при деца с нефротичен синдром е почти същия като този при възрастни. Клирънсът на циклоспорин при деца е с около два пъти по-висока стойност от този при възрастни.

При сравнение с друг лекарствен продукт, съдържащ циклоспорин с непроменено освобождаване Цикло 100 mg показва по-добра линейност между приложената доза и достигнатите кръвни концентрации, по-постоянен резорбционен профил и по-малка зависимост от приема на храна и денонощните биоритми. Резултатите от това са по-малка интраиндивидуална вариация.



фармакокинетиката на циклоспорин, както и значително по-добра корелация между измерените минимални кръвни концентрации и общата експозиция на циклоспорин.

Резултатите от последващи проучвания показват, че проследяването на циклоспориновото разпределение първите 4 часа след поглъщането (AUC 0-4) дава по-точно предсказване на циклоспориновата експозиция, отколкото мониторирането на минималните кръвни нива (C_0).

Може да се заключи от проучванията, че кръвните нива 2 часа след приема (C_2) добре корелират с AUC₀₋₄ при пациенти с трансплантация. Това означава, че циклоспориновите C_2 нива могат да бъдат измервани като начин да се адаптира индивидуално дозата на циклоспорин.

След промяната на съотношението на дозите от 1:1 към приложението на продукта с по-ниска бионаличност са били установени сравними плазмени концентрации. При много пациенти са наблюдавани по-високи пикови концентрации (C_{max}) и по-висока наличност на циклоспорин (AUC). При малка част от пациентите тези ефекти могат да бъдат изявени и да станат клинически значими.

Бионаличност

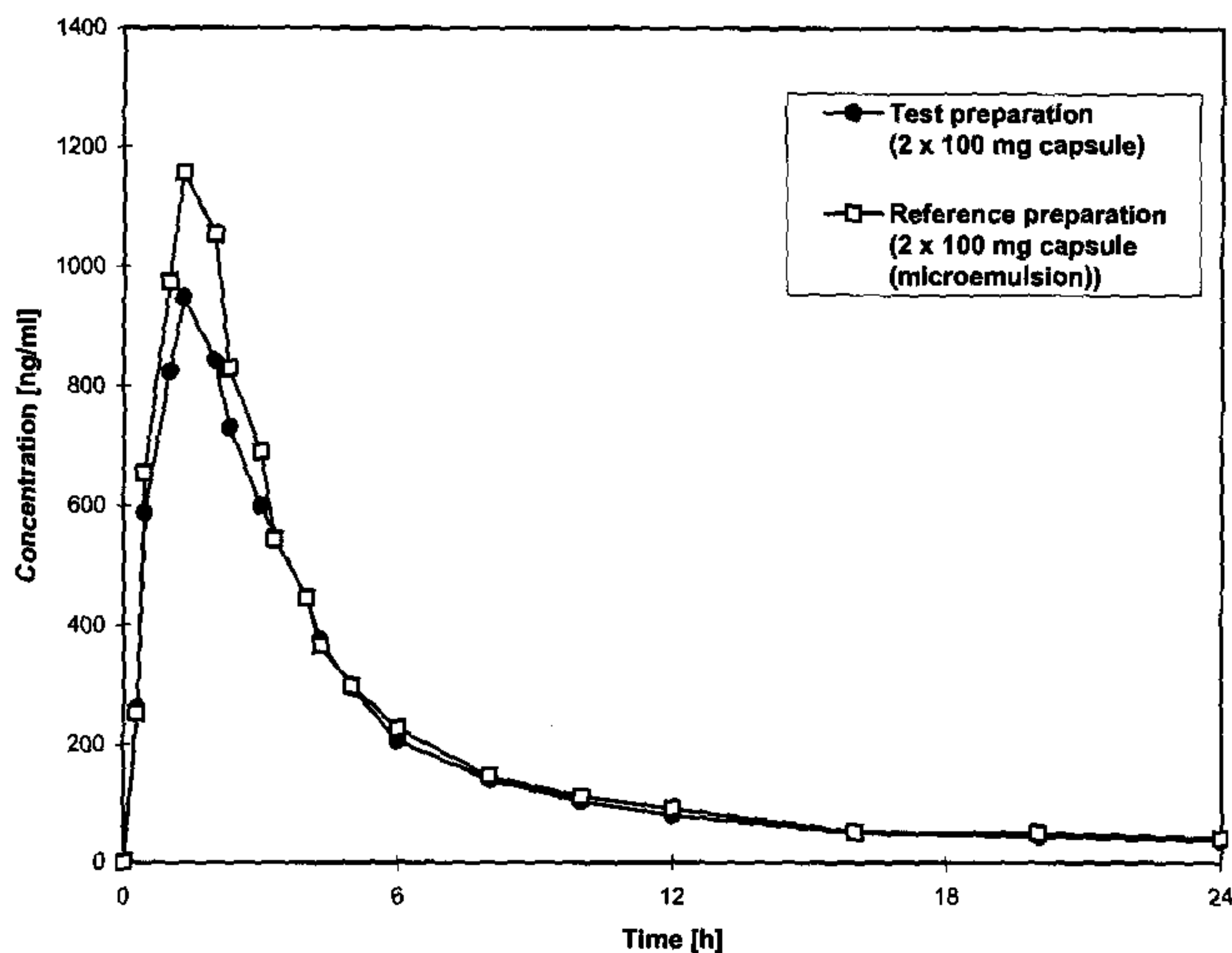
Резултатите след приложението на еднократна доза от 2 меки желатинови капсули от 100 mg в сравнение с референтния препарат (микроемулсионна капсула) при 12 доброволци при проучване, проведено през 1996 год са били следните:

	<u>Тестов препарат</u>	<u>Референтен препарат</u>
C_{max} [ng/ml]		
Максимална плазмена концентрация	1104 ± 275	1302 ± 369
t_{max} [min]	95,0 ± 42,10	90,0 ± 25,6
Време за достигане на максималната плазмена концентрация		
AUC _(0-t) [ng/ml*h]	4406 ± 1020	4942 ± 1369
Площ под кривата концентрация/време		
AUC (0-∞) [ng/ml*h]	4884 ± 1009	5393 ± 1472
Площ под кривата концентрация/време		

Горе представените стойности са изразени като основни аритметични стойности със стандартно отклонение.

Основните криви на плазмените концентрации на продукта, сравнени с тези на референтния препарат, са показани на кривата концентрация/време:





Бионаличността на циклоспорин капсули е средно 40% по-висока от тази на референтния препарат, който не е под форма на микроемулсия.

Циклоспорин капсули са биоеквивалентни на референтния продукт (микроемулсия).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологични свойства

След i.v. приложение на циклоспорин при мишки LD₅₀ е 107 mg/kg телесно тегло, при плъхове LD₅₀ е 25 mg/kg телесно тегло и при зайци LD₅₀: >10 mg/kg телесно тегло, а след перорално приложение е 2329 mg/kg телесно тегло (мишки), 1480 mg/kg телесно тегло (плъхове) и > 1000 mg/kg телесно тегло (зайци). Хроничната токсичност също е била ниска: при кучета и резус маймуни приложението на перорални дози до 200 mg/kg телесно тегло/ден не е довело до токсични ефекти. При проучвания, проведени при мишки и плъхове над 78 и 104 седмици, е наблюдавана повишена смъртност като резултат от токсични ефекти върху черния дроб и бъбреците при най-високите приложени дози (16 и 8 mg/kg телесно тегло/ден). Циклоспорин няма мутагенен или карциногенен потенциал. При дози, които са били токсични за майката от животинския вид (от 30 до 100 mg/kg телесно тегло/ден при плъхове и от 100 до 300 mg/kg телесно тегло/ден при зайци) е показал ембриотоксични ефекти. Не е била нарушена фертилността при мъжки и женски плъхове след приложение на дози до 5 mg/kg телесно тегло/ден.

Две публикувани проучвания, при които зайци са експозирани на циклоспорин (10 mg/kg телесно тегло/ден подкожно) показват намален брой нефрони, бъбречна хипертензия, системна хипертензия и напреднала бъбречна недостатъчност при животните на възраст до 3 месеца.



Бременни плъхове, третирани с 12 mg/kg телесно тегло/ден (двойна доза на препоръчителната интравенозна при хора) циклоспорин интравенозно са имали фетуси с повишена честота на дефекти на камерната преграда.

Тези резултати не са повторени при други видове и не е известна тяхната релевантност при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

d-алфатокоферилполиетиленгликол 1000 сукцинат
полиетиленгликол
чист етанол
Макрогол глицеролхидроксистеарат
пречистена вода

Капсулна обвивка

желатин
сорбитол 70% (некристализиращ)
глицерол
червен железен оксид
пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.

6.5 Данни за опаковката

Меките капсули са опаковани в блистерни ленти алуминий-алуминий в картонени кутии. Оригиналните опаковки съдържат 50 и 100 капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-Holzkirchen, Германия



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20040162

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

09.04.2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2007

