

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

СЕРИУС: 11-5223

ДАТА 11-5223/18.06.09

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Циклоспорин Алкалоид® 50 mg меки капсули

Ciclosporin Alkaloid® 50 mg soft capsules

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Циклоспорин Алкалоид® 50 mg меки капсули

Всяка мека капсула съдържа 50 mg циклоспорин

Всяка мека капсула 50 mg съдържа 50.00 mg етанол и 190.00 mg макроглицерол хидроксистеарат.

За пълния списък на помощните вещества виж 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула

Бяла желатинова капсула

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

В комбинация с други имunosупресивни средства за предотвратяване на остро и хронично отхвърляне на присадката след алогенна трансплантация на бъбрек, черен дроб, сърце, сърце-бял дроб, бял дроб или панкреас.

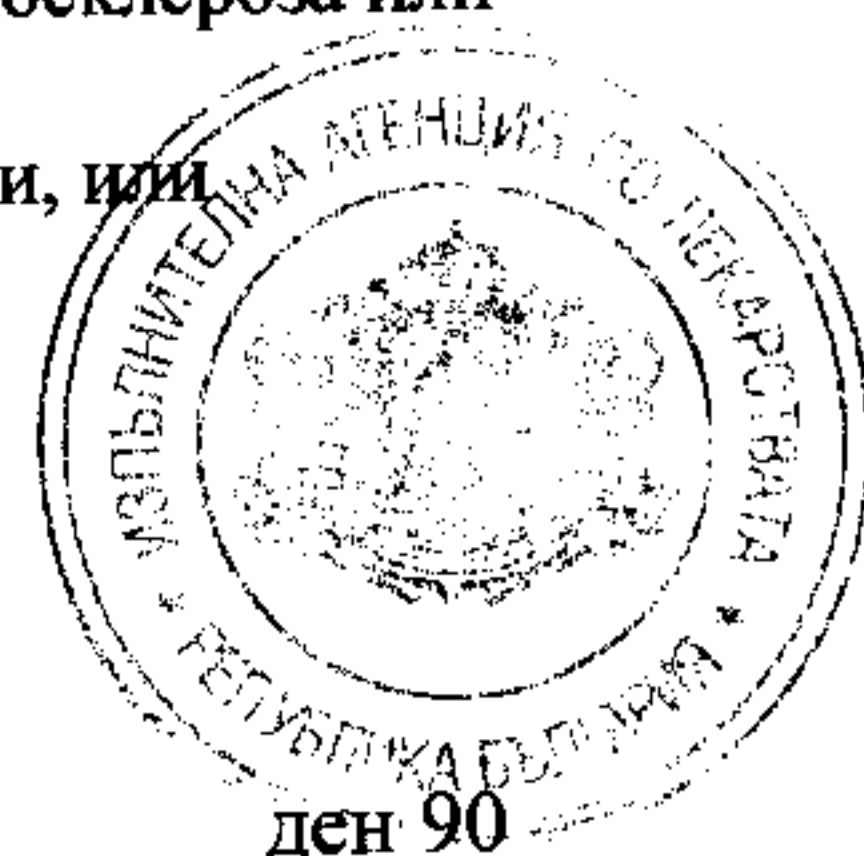
Лечение на отхвърляне на присадката при пациенти, приемали преди това други имunosупресанти.

Предотвратяване и лечение на реакцията на присадката срещу гостоприемника (graft-versus-host-disease (GVHD) след алогенна трансплантация на костен мозък.

Лечение на тежки форми на псориазис, особено плаков тип, които не се повлияват задоволително от конвенционалната системна терапия.

Лечение на тежък atopичен дерматит у пациенти, при които конвенционалната терапия е неподходяща или неуспешна.

Лечение на стероидно-зависим и стероидно-резистентен нефротичен синдром поради гломерулни увреждания като фокална сегментна гломерулосклероза или мембранозен гломерулонефрит у възрастни и деца, при които глюкокортикоидите или алкилиращите агенти или са недостатъчни, или приемането им е свързано с неприемлив риск.



Циклоспорин може да се назначи за достигане или поддържане на ремисия. Лекарството може да се използва и за поддържане на стероид-индуцирана ремисия, което да позволи понижаване на кортикостероидната доза.

Лечение на тежък активен ревматоиден артрит при възрастни, когато конвенционалната терапия, включваща поне едно високо ефективно повлияващо болестта антиревматоидно лекарствено средство (DMARD) (напр. ниски дози метотрексат), се е оказала безуспешна.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Прием през устата

Дневната доза на Циклоспорин Алкалоид® винаги се разделя на два приема.

Капсулата се поглъща цяла.

При трансплантирани пациенти нивото на циклоспорин в кръвта се следи редовно, за да се избегне рискът от нежелани лекарствени реакции (при твърде високо ниво в кръвта) или отхвърляне на органа (ако нивото е твърде ниско).

Поради възможните различия в бионаличността пациентите не бива да преминават от една на друга формула на циклоспорин през устата без съответното строго следене на концентрацията на циклоспорин в кръвта, на нивото на креатинин и на кръвното налягане. Поради тази причина може би е подходящо съобразяване на предписването и с търговската марка.

За проследяване на нивото на медикамента в кръвта се предпочита вземане на цялостна кръв и използване на специфичен аналитичен метод. Съществуват няколко метода, които измерват непроменения циклоспорин (HPLC, радиоимунометод със специфични моноклонални антитела), както и неспецифични методи, които измерват някои метаболити. Резултатите от различните методи за определяне не са взаимозаменяеми. За предпочитане е нивото на циклоспорин да се определя чрез специфични моноклонални антитела или чрез HPLC. Таргетната концентрация зависи от типа орган, времето след трансплантацията и имunosупресивния режим.

Трябва да се отбележи, че и други фактори освен нивото на циклоспорин в кръвта могат да повлияят клиничното състояние на пациента. Затова резултатите се считат само като ориентир за дозиране и се интерпретират винаги в комбинация с другите клинични и лабораторни параметри.

По-висока доза през устата или интравенозно инжектиране могат да се наложат, ако абсорбцията е нарушена поради стомашно-чревни нарушения.

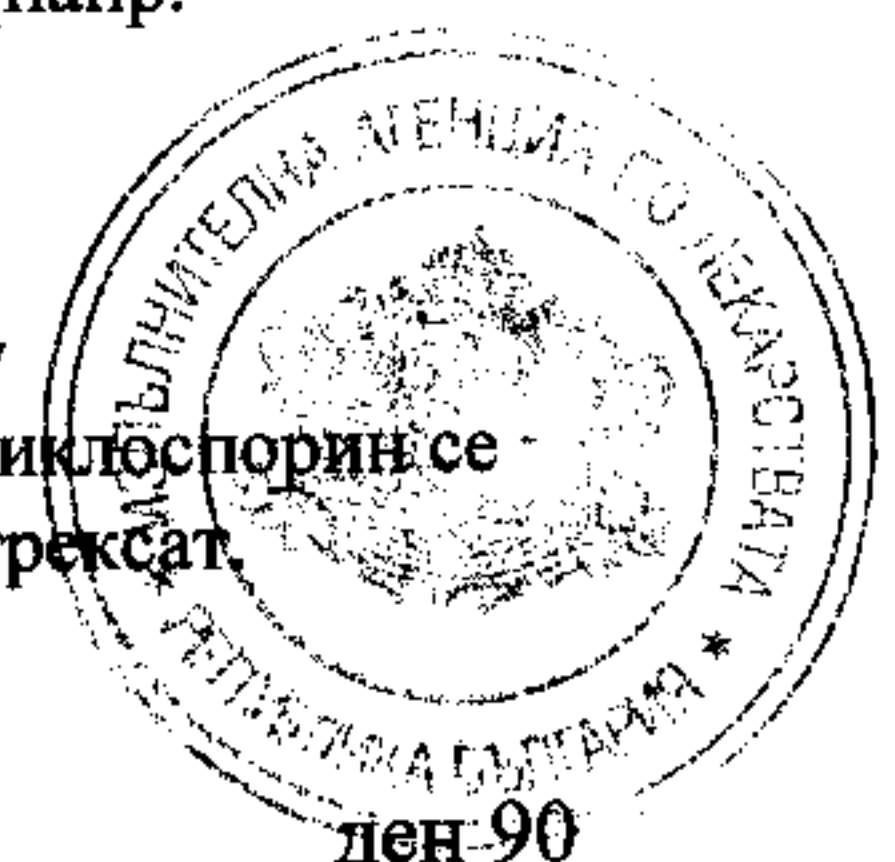
Органна трансплантация:

Приемът на циклоспорин започва до 12 часа преди хирургичната интервенция с доза 10-15 mg/kg, разделена в два приема. С тази дневна доза се продължава 1-2 седмици след операцията, след което дневната доза постепенно се понижава в съответствие с концентрацията в кръвта до достигане на поддържаща доза от приблизително 2-6 mg/kg, разделена в два приема.

Когато циклоспорин се приема едновременно с други имunosупресори (напр. кортикостероиди или политерапия) се назначава по-ниска доза (напр. първоначална доза 3-6 mg/kg, разделена в два приема).

Трансплантация на костен мозък:

За предотвратяване на болестта на реакция на присадката срещу гостоприемника (graft-versus-host-disease (GVHD) обикновено циклоспорин се назначава първоначално за кратък период в комбинация с метотрексат.



Циклоспорин Алкалоид® 50 mg меки капсули

Оптималната доза се регулира индивидуално. Най-общо лечението започва 1-2 дни преди костно-мозъчната трансплантация с втревенозно инжектиране на циклоспорин (доза 2.5 до 5 mg/kg дневно). То се замества с преорален прием веднага след като пациентът е в състояние да приема през устата (обикновено 12.5 mg/kg дневно). Приемът през устата продължава най-малко 3-6 месеца преди да започне постепенното редуциране на дозата и евентуалното преустановяване на приема.

Алтернативен лечебен режим е интравенозно инжектиране на циклоспорин като монотерапия с 5 mg/kg дневно (от ден 1 до ден 3) и 3 mg/kg дневно (от ден 4 до ден 14) или комбинирана терапия с интравенозен циклоспорин с доза 3-5 mg/kg дневно и кортикостероиди. В тези случаи лечението с циклоспорин също трябва да премине към прием през устата възможно най-бързо, за да продължи през по-дълъг период от време.

Ако циклоспорин се използва като иницираща терапия, препоръчаната доза е 12.5 до 15 mg/kg дневно, разделена в два приема, като се започва в деня преди трансплантацията.

Някои пациенти могат да развият реакция на присадката срещу гостоприемника (graft-versus-host-disease (GVHD) при прекъсване на лечението с циклоспорин, но обикновено отговарят добре при възстановяване на приема. При леко протичаща хронична реакция на присадката срещу гостоприемника (graft-versus-host-disease (GVHD) може да се назначи ниска доза циклоспорин.

Нефротичен синдром:

За *индуциране на ремисия* препоръчаната доза през устата за възрастни е 5 mg/kg дневно, разделена в два приема, и 6 mg/kg дневно за деца при нормална бъбречна функция. При пациенти с намалена бъбречна функция първоначалната доза не бива да надвишава 2.5 mg/kg дневно.

Препоръчва се предварително определяне на нивото на циклоспорин в кръвта при деца, за да се избегне предозиране.

При фокална сегментна гломерулосклероза комбинацията между циклоспорин и кортикостероиди може да се окаже благоприятна.

При липса на ефект след 3-месечен прием при минимална гломерулна промяна и фокална сегментна гломерулосклероза или след 6-месечно лечение за мембранозен гломерулонефрит терапията с циклоспорин трябва да се преустанови.

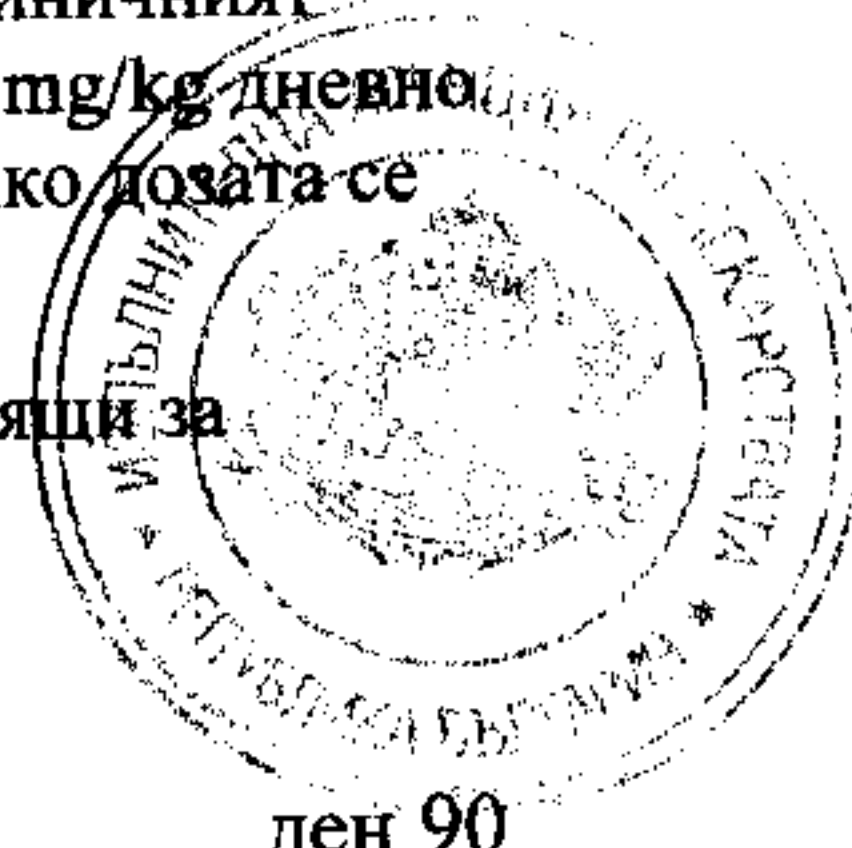
Дозата се регулира индивидуално съобразно ефекта (протеинурия) и безопасността (основно серумния креатинин), но не бива да надвишава 5 mg/kg дневно за възрастни и 6 mg/kg дневно за деца.

При *поддържащо лечение* дозата бавно се редуцира до възможно най-ниското терапевтично ефективно ниво.

Ревматоиден артрит:

За първите шест седмици от терапията препоръчаната доза е 2.5 mg/kg дневно, разделена в два приема. Дозата може да се намали в зависимост от толеранса. Дневната доза може да се увеличи постепенно, ако се счита, че клиничният ефект не е достатъчен. Обикновено дневната доза не надвишава 4 mg/kg дневно. В отделни случаи дозата може да се увеличи до 5 mg/kg дневно. Ако дозата се увеличава бързо, има риск от предозиране.

При пациенти с тегло под 80 kg капсулите от 100 mg не са подходящи за прецизно дозиране.



Циклоспорин Алкалоид® 50 mg меки капсули

При *поддържащо лечение* дозата се установява индивидуално до възможно най-ниската, с която се постига ефект.

Ниски дози кортикостероиди и/или нестероидни противовъзпалителни средства могат да се комбинират с циклоспорин (виж също 4.5. Взаимодействие с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие).

Псориазис:

Лечението при това състояние се регулира индивидуално поради голямата вариабилност на болестта. За *постигане на ремисия* препоръчаната дневна доза е 2.5 mg/kg дневно през устата, разделена в два приема. Ако до един месец не се наблюдава подобрене, дневната доза постепенно се увеличава до максимум 5 mg/kg. Лечението се преустановява при пациенти с псориаитични лезии, които не са се повлияли след 6 седмици при доза 5 mg/kg дневно или при които клинично ефективната доза е несъвместима с безопасността.

Първоначална доза от 5 mg/kg дневно е оправдана при пациенти, чието състояние изисква бързо подобрене. Когато се постигне задоволителен клиничен отговор, лечението с циклоспорин може да се преустанови като възможното възвръщане на болестта се третира с установената преди това клинично ефективна доза. Някои пациенти се нуждаят от непрекъсната поддържаща терапия.

При *поддържащо лечение* дозата се регулира индивидуално до възможно най-ниското клинично ефективно ниво като не бива да надвишава 5 mg/kg дневно, разделена в два приема.

Атопичен дерматит:

Лечението на това състояние се назначава индивидуално поради голямата вариабилност на болестта. Препоръчаната доза е 2.5 – 5 mg/kg дневно през устата, разделена в два приема за период от максимум 8 седмици. Ако първоначална доза от 2.5 mg/kg дневно не даде задоволителен резултат до две седмици, дневната доза се увеличава до максимум 5 mg/kg. В много тежки случаи може да се започне с 5 mg/kg дневно. Когато се постигне задоволителен отговор, дозата се намалява постепенно и приемът се преустановява.

Начин на приложение:

Дозовият диапазон е посочен единствено като ориентир. Изисква се редовно проследяване на нивото на циклоспорин в кръвта, за да се постигне оптимална терапевтична концентрация за всеки отделен пациент. Проследяването може да се извършва чрез радиоимунни методи (RIA) с помощта на моноклонални антитела.

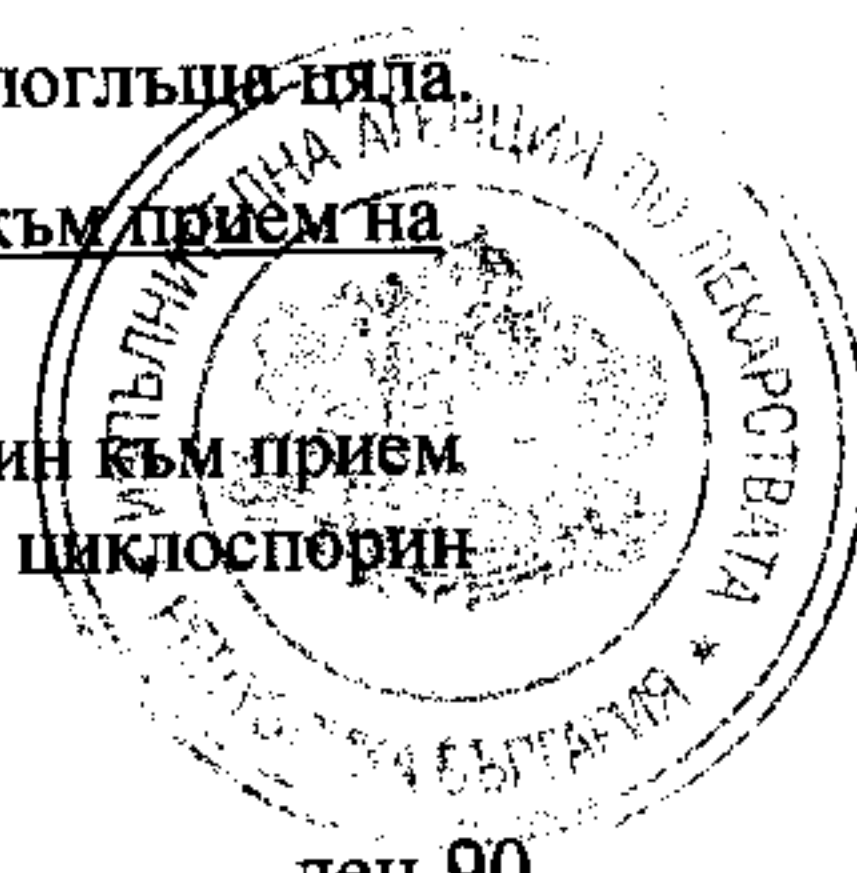
Общата дневна доза трябва винаги да се разделя на два приема. Двете дневни дози се прилагат винаги по едно и също време като интервалът между тях трябва да бъде приблизително еднакъв. Препоръчва се двете дози да се вземат съответно сутрин и вечер.

Циклоспорин се приема без съобразяване с приема на храна.

Циклоспорин се приема с помощта на течност като капсулата се поглъща цяла.

Преминаване от прием на други орални препарати циклоспорин към прием на този циклоспорин:

За да се премине от прием на други орални препарати циклоспорин към прием на този циклоспорин, преди това трябва да се проверят нивата на циклоспорин



в кръвта, на серумния креатинин и на кръвното налягане (т.е. докато все още трае приемът на другия циклоспоринов препарат). Започва се със същата дневна доза (mg за mg). След 4-7 дни се препоръчва нова проверка на нивото на циклоспорин в кръвта, на серумния креатинин и на кръвното налягане. Ако е необходимо, се прави корекция на дозата. През първите два месеца след смяната на препарата (напр. на седмица 2, 4 и 8) се налагат допълнителни проверки с цел уточняване на дозата.

Дозиране при бъбречна недостатъчност:

Не са правени специални изследвания на фармакокинетиката на циклоспорин при трансплантирани пациенти с нарушени бъбречни функции. Необходимо е специално внимание в случай на бързо покачване на серумния креатинин (дори когато е в рамките на нормалните стойности) след започване на лечение със циклоспорин. Покачването на серумния креатинин или понижаването на креатининовия клирънс могат да бъдат израз и на остра реакция на отхвърляне особено след бъбречна трансплантация. Лечение с циклоспорин при налична бъбречна дисфункция и последващо пригаждане на дозата трябва да се започне единствено след внимателна преценка на ползата и риска, имайки пред вид цялостната клинична картина и нивото на циклоспорин в кръвта.

При пациенти с нефротоксичен синдром и умерено увредена бъбречна функция (базово ниво на серумния креатинин при възрастни $<200 \mu\text{mol/L}$ и при деца $<140 \mu\text{mol/L}$) не бива да се надвишава началната доза от 2.5 mg/kg телесна маса дневно като пациентите се наблюдават внимателно.

Дозиране при увредена чернодробна функция:

В някои случаи увредената чернодробна функция може значително да видоизмени фармакокинетиката на циклоспорин. Концентрацията на циклоспорин в кръвта (C_{min}) се контролира внимателно при пациентите с увредена чернодробна функция и дозата се корегира съобразно.

При псориазис прилагането на циклоспорин се преустановява, ако стойностите на чернодробните ензими и билирубина се повишат двукратно над базовото ниво.

При пациенти с нефротичен синдром с тежки чернодробни смущения началната доза се намалява с 25 % до 50 %.

Дозиране при пациенти в напреднала възраст:

Опитът с приложението на циклоспорин при пациенти в напреднала възраст е ограничен. Не са отбелязани проблеми при прилагане на препоръчаната доза. Въпреки това факторите, свързани със стареенето като увредена бъбречна функция, налагат внимателно наблюдение и съответно коригиране на дозата.

Дозиране при деца:

Опитът при деца е ограничен. Все пак циклоспорин е прилаган в препоръчителната доза при деца над 1 год, без да са възникнали проблеми. В някои от проучванията децата са се нуждаели от по-висока доза циклоспорин на килограм телесна маса, в сравнение с дозата за възрастни. Те са понесли по-високата доза добре, въпреки че при дози над максимално препоръчаната децата са по-податливи към задържане на течности, конвулсии и хипертензия. Тези симптоми се повлиявали от намаляване на дозата.



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Циклоспорин е противопоказан при пациенти с псориаатичен и атопичен дерматит и нарушени бъбречни функции, неконтролирана хипертония, неконтролирани инфекции или малгненост от всякакъв вид, различна от тази на кожата (виж 4.4. Специални предупреждения)
- Циклоспорин е противопоказан при пациенти с ревматоиден артрит с нарушени бъбречни функции, неконтролирана хипертония, неконтролирани инфекции и всякакъв вид малигненост.
- Нарушения на бъбречната функция освен при пациенти с нефротичен синдром и лека до умерена бъбречна недостатъчност.
- Циклоспорин е противопоказан при пациенти с псориазис, получаващи терапия с PUVA, UVB, катран, лъчелечение или други имunosупресори.
- Циклоспорин е противопоказан при пациенти с нефротичен синдром с неконтролирана хипертония, неконтролирани инфекции и всякакъв вид малигнености.
- Циклоспорин не се прилага за лечение на ревматоиден артрит при деца и юноши поради ограничения опит в тази възрастова група.
- Едновременната употреба с такролимус е изрично противопоказана.
- Едновременната употреба на *Hypericum perforatum* (жълт кантарион) драстично понижава плазмената концентрация на циклоспорин. Това може да доведе до загуба на терапевтичен ефект (виж раздел 4.5. Взаимодействия).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

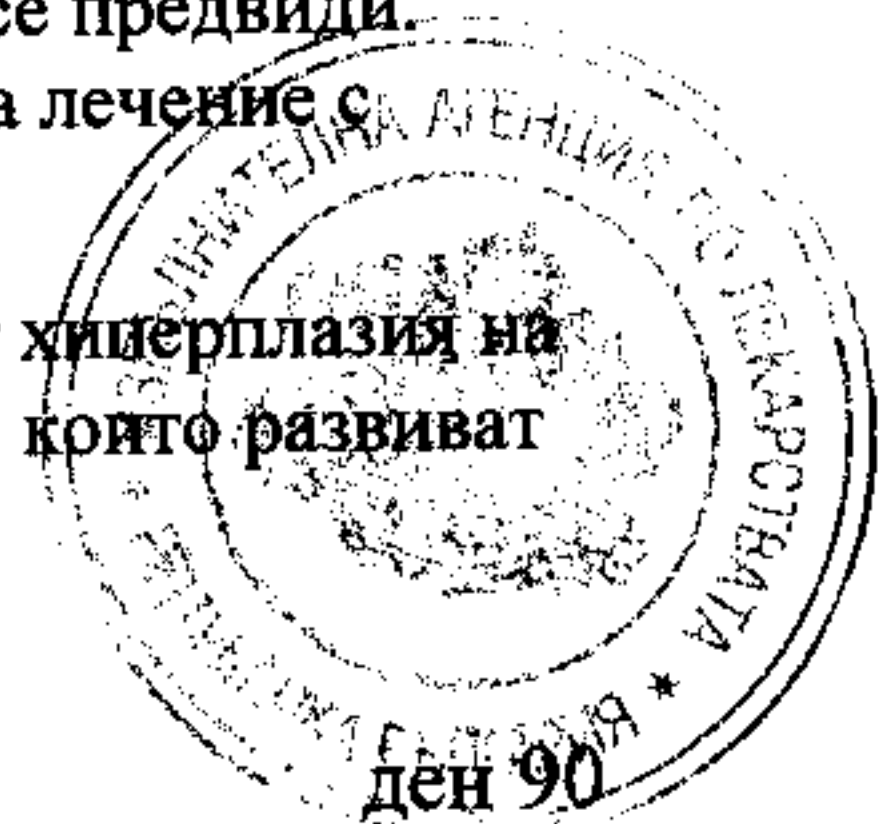
Циклоспорин се предписва само от лекар, специалист по органна трансплантация, дерматология, нефрология или ревматология. Пациентите се наблюдават в лечебни заведения с достатъчен лабораторен капацитет и поддържащи медицински ресурси. Лекуващият лекар трябва да притежава цялата налична информация и подготовка за проследяване на пациентите си.

Циклоспорин не се предписва в комбинация с други инхибитори на калциневрин като такролимус, тъй като това може да доведе до засилване на нежеланите ефекти (виж също раздел 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие) без подобряване на лечебната ефективност.

При пациенти, лекуващи се с циклоспорин, употребата на калий-съхраняващи диуретици, медицински препарати, съдържащи калий, АКЕ-инхибитори, антагонисти на ангиотензин-II-рецептора, както и повишен прием на калий чрез храната трябва да се избягват.

Сокът от грейпфрут може да повиши нивото на циклоспорин в кръвта по пътя на взаимодействие със системата на цитохром-P450. Степента на повлияване на нивото на циклоспорин в кръвта е индивидуална и не може да се предвиди. Затова не се препоръчва прием на сок от грейпфрут по време на лечение с циклоспорин.

Приемът на медицински продукти, които могат да предизвикат хиперплазия на венците (напр. нифедипин), трябва да се избягва при пациенти, които развиват



Циклоспорин Алкалоид® 50 mg меки капсули

гингивална пролиферация по време на лечение с циклоспорин (виж раздел 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

При прилагане на инактивирани или токсидни ваксини имунният отговор трябва винаги да се контролира чрез определяне на титъра (виж раздел 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Необходимо е внимание при пациенти с хиперурикемия, тъй като циклоспорин може допълнително да повиши нивото на пикочната киселина.

Циклоспорин може да увреди бъбречните функции. Поради тази причина преди започване на лечение с циклоспорин трябва достоверно трябва да се установи базовото ниво на креатинина. През първите три месеца на лечението серумният креатинин и серумната урея се проследяват на всеки две седмици.

В случаите, когато бъбречно трансплантирани пациенти с много високи нива на циклоспорин в кръвта постоянно влошават бъбречните си функции и това не се повлиява от съответното редуциране на дозата, се налагат по-обстойни диагностични тестове, напр. бъбречна биопсия.

Циклоспорин може също да увреди чернодробната функция. Поради тази причина параметрите на чернодробната функция също се проследяват редовно.

Тъй като циклоспорин в някои случаи може да предизвика хиперкалиемия или хипомагнеземия или пък да изостри предхождащи електролитни смущения от този тип, препоръчва се проследяване на серумния калий и магнезий особено при пациентите с изразена бъбречна дисфункция.

В хода на лечение с циклоспорин е необходимо редовно проследяване на кръвното налягане (виж раздел 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Лечението с циклоспорин се преустановява, ако хипертонията не може да се контролира с подходяща антихипертензивна терапия.

Когато се приема циклоспорин, може да възникне обратимо повишаване на липидите в кръвта. Поради тази причина се препоръчва преди започване на лечението, както и след първия месец от терапията, да се определи нивото на липидите в кръвта. В случай, че нивото на липидите се повиши, приемът на мазнини в храната се ограничава и/или дозата циклоспорин се редуцира.

Препоръчват се редовни стоматологични прегледи (на всеки три месеца). За да се предвиди появата или да се редуцира гингивалната хиперплазия, зъбите трябва да се почистват професионално и пациентът да бъде инструктиран относно необходимите мерки за лична зъбна хигиена.

При лечение с циклоспорин има повишена честота на поява на кожни тумори. Поради тази причина пациентите се предупреждават да избягват ненужно излагане на слънце. Препоръчва се редовен преглед на кожата, както и хистологична проверка на suspectните промени.

Специално внимание се препоръчва при пациенти с нелекувани остри инфекции.

Рутинното определяне на минималната концентрация на циклоспорин в цялостна кръв е важна предпазна мярка за контролиране на лечението при трансплантирани пациенти (виж раздел 4.2. Дозировка и начин на приложение при органна трансплантация).

Трябва да се има пред вид, че определянето на нивото на циклоспорин в цялостната кръв, в плазмата или серума е само един от факторите, допринасящ за клиничната преценка на статуса на пациента. Затова нивото на циклоспорин

в кръвта трябва да служи като указание за лечението като се подкрепя и от другите клинични и лабораторни параметри.

Циклоспорин може да увеличи риска от доброкачествена вътречерепна хипертензия. Пациентите, представящи се със симптоми на повишено вътречерепно налягане, трябва да се изследват и ако се установи доброкачествена вътречерепна хипертензия, лечението с циклопорин се преустановява поради риск от перманентна загуба на зрението.

Допълнителни предупреждения при нефротичен синдром

Тъй като циклоспорин може да намали бъбречните функции, необходимо е често контролиране и ако се установи, че стойностите на креатинин са повече от 30 % над базовото ниво в повече от едно измервания, дозата на циклоспорин се редуцира с 25-50%. Пациентите с патологично базово ниво на бъбречната функция първоначално започват прием с 2.5 mg/kg дневно и се наблюдават внимателно.

Заслужава да се отбележи, че в някои случаи самият нефротичен синдром предизвиква промяна в бъбречната функция. Така са установени структурни бъбречни промени във връзка с лечението с циклоспорин без да се наблюдава повишение на нивото на серумния креатинин. При пациенти, лекувани с циклоспорин в продължение на повече от една година, е показана бъбречна биопсия, за да се прецени прогресията на бъбречното заболяване и степента на циклоспорин асцицираните промени в бъбречната морфология, които могат да същесвуват.

При пациенти с нефротичен синдром, лекувани с имunosупресори (вкл. циклоспорин), е съобщавано за малигнени новообразувания (вкл. ходжкинов лимфом).

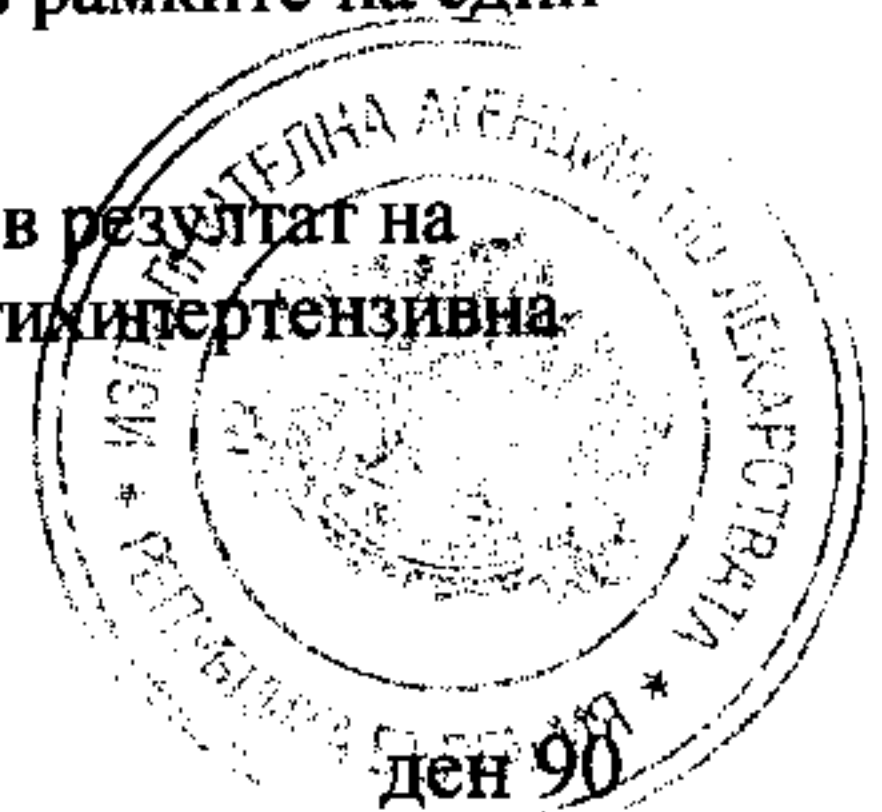
Дългосрочните данни за ролята на циклоспорин в лечението на нефротичния синдром са ограничени. Все пак в клинични изпитания пациентите са били лекувани в продължение на една до две години. Може да се обсъжда дългосрочно лечение, ако има данни за значително понижение на протеинурията със запазване на креатининовия клирънс и осигуряване на подходящите предпазни мерки.

Допълнителни предупреждения при ревматоиден артрит

Тъй като циклоспорин може да понижи бъбречната функция, преди започване на лечение е необходимо надеждно установяване на базовото ниво на серумния креатинин в поне две измервания. След това нивото на серумния креатинин се контролира ежеседмично в продължение на един месец, след което в продължение на три месеца – на всеки две седмици, а след това – ежемесечно. По-чест контрол се налага, когато дозата се увеличава или когато се започва съпътстващо лечение с нестероидни противовъзпалителни средства или пък се увеличава дозата им.

Ако нивото на серумния креатинин е повече от 30 % над базовото ниво в няколко измервания, дозата циклоспорин се редуцира. Ако нивото на серумния креатинин се повиши с повече от 50 %, дозата се намалява с 50 %. Тези препоръки се отнасят дори и за случаите, когато стойностите са в нормалния диапазон. Ако нивото на серумния креатинин не се понижава в рамките на един месец, лечението с циклоспорин се преустановява.

Лечението се преустановява и в случаите, когато появилата се в резултат на приема хипертония не може да се контролира с подходяща антихипертензивна терапия.



Както при всяка дълготрайна имunosупресивна терапия съществува повишен риск от лимфопролиферативни заболявания. Препоръчва се внимание, ако циклоспорин се прилага едновременно с метотрексат.

При лечение на ревматоиден артрит, имайки пред вид безопасността за пациента, трябва да се извършват допълнителни контролни прегледи съгласно следната времева схема:

- хематологичен профил (еритроцити, левкоцити и тромбоцити): първично, след което на всеки 4 седмици;
- чернодробни ензими: първично, след което на всеки 4 седмици;
- урина: първично, след което на всеки 4 седмици;
- кръвно налягане: първично, след което на всеки 2 седмици в продължение на 3 месеца, а след това на всеки 4 седмици;
- Калий, липиди: първично, след което на всеки 4 седмици.

Съществуват данни от клинични изпитвания за период до 12 месеца. Опитът за по-дълъг срок на лечение понастоящем е ограничен. Ако до три месеца не бъде установен забележим ефект от лечението, приемът на циклоспорин се преустановява.

Допълнителни предупреждения при псориазис

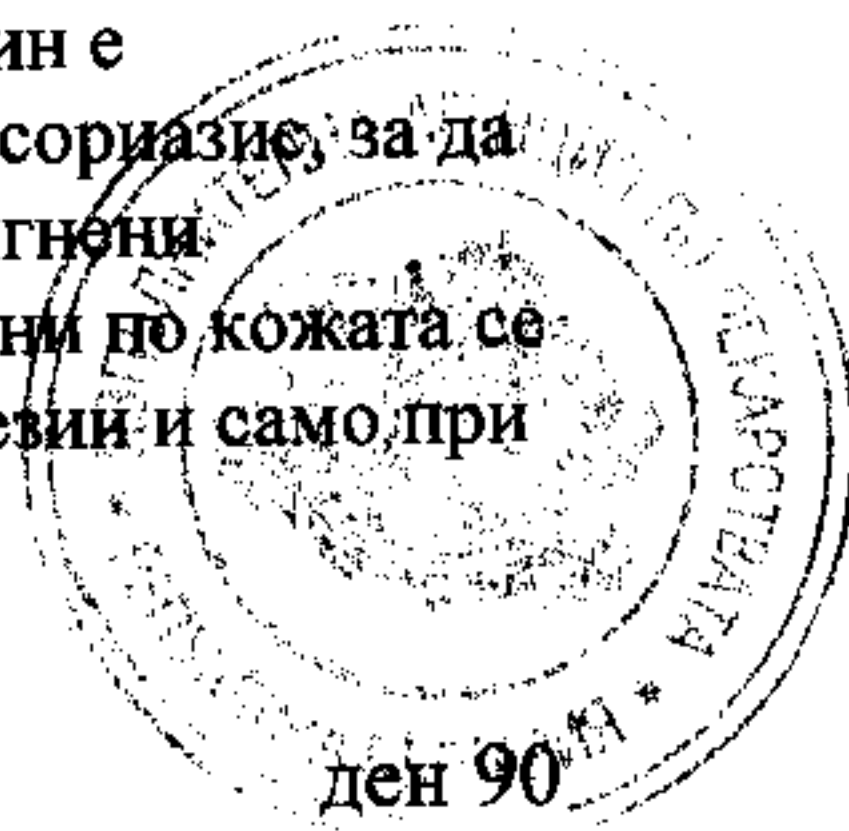
Тъй като циклоспорин може да понижи бъбречната функция, необходимо е достоверно установяване на базовото ниво на серумния креатинин в поне две измервания преди започване на лечението. Серумният креатинин се контролира на всеки две седмици през първите три месеца на лечението, след което се следи ежемесечно. Ако нивото на серумния креатинин се повиши с повече от 30 % над базовото ниво и продължава да се повишава в повече от едно измерване, дозата на циклоспорин се редуцира с 25-50 %. Ако серумния креатинин се повиши с повече от 50 %, дозата се редуцира с 50 %. Тези препоръки се отнасят дори и за случаите, когато стойностите са в нормалния диапазон. Ако нивото на серумния креатинин не се понижи в рамките на един месец, лечението с циклоспорин се преустановява.

Лечението се прекъсва и в случаите, когато се установи лекарствено предизвикана хипертония, която не се овладява от съответната антихипертензивна терапия.

Пациентите в напреднала възраст трябва да се лекуват с циклоспорин, само в случай на остър псориазис, като бъбречната им функция се следи внимателно.

Продължителността на приема обикновено е 12 седмици. Опитът с курс на лечение по-дълъг от 24 седмици е ограничен. Препоръчва се преустановяване на приема, ако в хода на лечението с циклоспорин се установи поява на трудно контролируема хипертония.

Съобщавано е за поява на малигени новообразувания (особено на кожата) при пациенти със псориазис, лекувани със циклоспорин, както и при тези, лекувани с традиционни имunosупресори. Препоръчва се предварителен преглед за всякакви форми на съществуващи тумори, включително на кожата и на шийката на матката. Преди започване на лечението с циклоспорин е необходима биопсия от кожните лезии, които не са типични за псориазис, за да се изключат рак на кожата, mycosis fungoides или други премалигнени разстройства. Пациентите с малигнени или премалигнени промени по кожата се лекуват с циклоспорин само след съответно третиране на тези лезии и само при липса на алтернативно лечение.



Ограничен брой пациенти с псориазис, лекувани с циклоспорин, развиват лимфопрлиферативни разстройства, които са обратими след незабавно преустановяване на приема. Пациенти, които се лекуват с циклоспорин, не бива едновременно да се с облъчват с UV-B или да получават PUVA-фотохимиотерапия.

Пред вид потенциалния риск от кожни малигнености пациентите, приемащи циклоспорин, трябва да бъдат предупреждени да избягват прекомерното без предпазни средства излагане на слънце.

Допълнителни предупреждения при atopичен дерматит

Тъй като циклоспорин може да понижи бъбречната функция, необходимо е достоверно установяване на базовото ниво на серумния креатинин в поне две измервания преди започване на лечението. Серумният креатинин се контролира на всеки две седмици през първите три месеца на лечението, след което се следи ежемесечно. Ако нивото на серумния креатинин се повиши с повече от 30 % над базовото ниво и продължава да се повишава в повече от едно измерване, дозата на циклоспорин се редуцира с 25-50 %. Тези препоръки се отнасят дори и за случаите, когато стойностите са в нормалния лабораторен диапазон. Ако нивото на серумния креатинин не се понижи в рамките на един месец, лечението с циклоспорин се преустановява.

Лечението се преустановява и в случаите, когато се установи лекарствено предизвикана хипертония, която не се овладява от съответната антихипертензивна терапия.

Тъй като опитът с циклоспорин при деца с atopичен дерматит е ограничен, употребата му при деца не се препоръчва.

Пациентите в напреднала възраст се лекуват с циклоспорин само в случай, че симптомите на atopичния дерматит отшумяват, като бъбречната им функция се следи внимателно.

Бенигнената лимфаденопатия често се свързва с внезапно изостряне на atopичния дерматит и отзвучава спонтанно или при подобряване на заболяването. Лимфаденопатията, наблюдавана във връзка с лечението с циклоспорин, се наблюдава внимателно. Ако лимфаденопатията персиситира независимо от подобряването на състоянието, препоръчва се превантивна биопсия, за да се изключи вероятността от лимфом.

Активната инфекция с вирус херпес симплекс трябва да се елиминира преди започване на терапия с циклоспорин, но преустановяване на приема е оправдано само в случай на развитие на тежка инфекция в хода на лечението.

Кожните инфекции със *Staphylococcus aureus* не са абсолютна контраиндикация за лечение с циклоспорин, но трябва да се третират с подходящи антибактериални средства. Пероралният еритромицин може да повиши концентрацията на циклоспорин в кръвта (виж раздел 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие) и затова трябва да се избягва. Ако не съществува алтернатива, нивото на циклоспорин в кръвта, бъбречната функция и появата на възможни нежелани ефекти се следят внимателно.

Тъй като съществува потенциален риск от малигнени кожни образувания, пациентите, лекувани с циклоспорин, се предупреждават да не се излагат прекомерно на слънце без предпазни средства. Тези пациенти не бива едновременно да се с облъчват с UV-B или да получават PUVA-фотохимиотерапия.



Помощни вещества на циклоспорин

Това лекарство съдържа макроглицерол хидроксистеарат, който може да преизвика стомашно разстройство и диария.

Този лекарствен продукт съдържа етанол:

Една мека капсула Циклоспорин Алкалоид® 50 mg съдържа 50.00 mg чист етанол.

Този лекарствен продукт съдържа 12.7 об. % етанол (алкохол), т.е. до 525 mg на доза, което е еквивалентно на 13 ml бира или 6 ml вино за доза. Това може да е вредно за страдащите от алкохолизъм. Да се има пред вид при бременни и кърмещи жени, при деца и при високо-рисковите групи на пациентите с чернодробни заболявания или епилепсия.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие с храна

Установено е, че едновременният прием на сок от грейпфрут повишава бионаличността на циклоспорин.

Взаимодействие с други лекарства

Разделът по-долу изброява лекарствата, при които достатъчно добре е доказано клинично значимо взаимодействие с циклоспорин.

Различните лекарства повишават или понижават концентрацията на циклоспорин в плазмата или в цялостна кръв обикновено чрез инхибиция или индукция на ензимите, участващи в метаболизма на циклоспорин (особено цитохром P450).

Това лекарство съдържа етанол (виж раздел 4.4.) Етанолът може да взаимодейства с други лекарствени средства.

Лекарства, които понижават концентрацията на циклоспорин:

Барбитурати, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал; примидон, гризеофулвин; метамизол; нафцилин, сулфадимидин и триметоприм венозно; рифампицин; октреотид; пробукол; сулфадиазин; орлистат; троглитазон; *Hypericum perforatum* (жълт кантарион); тиклопидин.

Пациентите, които се лекуват с циклоспорин, не бива да приемат продукти/билкови препарати, съдържащи *Hypericum perforatum*, тъй като това може да доведе до значително понижение на плазмената концентрация на циклоспорин чрез индукция на CYP3A4 и по този начин до понижение на терапевтичната му ефективност (виж раздел 4.3. Противопоказания).

Лекарства, които повишават концентрацията на циклоспорин:

Макролидни антибиотици (основно еритромицин, кларитромицин, джосамицин, рокситромицин и пристинамицин); кетоконазол, флуконазол, итраконазол; калциеви антагонисти (като дилтиазем, никардипин, верапамил); метоклопрамид; орални контрацептиви; пропafenон; даназол; метилпреднизолон (високи дози); алопуринол; H2-антагонисти (циметидин, ранитидин); хлороквин, амиодарон; бромкриптин; протеазни инхибитори, доксициклин.



Други форми на взаимодействие с други лекарствени продукти

Препоръчва се внимание, когато едновременната употреба на други лекарства с циклоспорин води до нефротоксичен синергизъм: аминогликозиди (включително гентамицин, тобрамицин), амфотерацин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, триметоприм (+сулфаметоксазол); нестероидни противовъзпалителни средства (включително диклофенак, напроксен, сулиндак); мелфалан такролимус и сиролимус.

По време на лечение с циклоспорин ваксинациите могат да бъдат по-малко ефективни, затова приложението на живи атенюирани ваксини се избягва.

Едновременният прием на нифедипин и циклоспорин може да изостри гингивалната хиперплазия, наблюдавана при самостоятелно прилагане на циклоспорин.

Съобщавано е за повишен риск от припадъци при комбиниране на циклоспорин с кортикостероиди, метилпреднизолон, преднизон или преднизолон. Това се отнася особено за високи дози кортикостероиди.

Едновременното приложение на диклофенак и циклоспорин води до изразено повишаване на бионаличността на диклофенак, което може да предизвика обратимо понижаване на бъбречната функция. Повишената бионаличност на диклофенак вероятно се дължи на редукция на ефекта на първо преминаване на диклофенак. Ако едновременно с циклоспорин се използват нестероидни противовъзпалителни средства със слаб ефект на първо преминаване (напр. ацетилсалицилова киселина), повишена бионаличност не се очаква.

Циклоспорин може също да понижи екскрецията на дигоксин, колхицин, ловастатин, правастатин, симвастатин, аторвастатин и преднизолон, с което да доведе до поява на токсичност на дигоксина или до повишен риск от мускулна токсичност (включително болка и слабост в мускулите, миозит и понякога рабдомиолиза), предизвикани от колхицин, ловастатин, правастатин, симвастатин и аторвастатин.

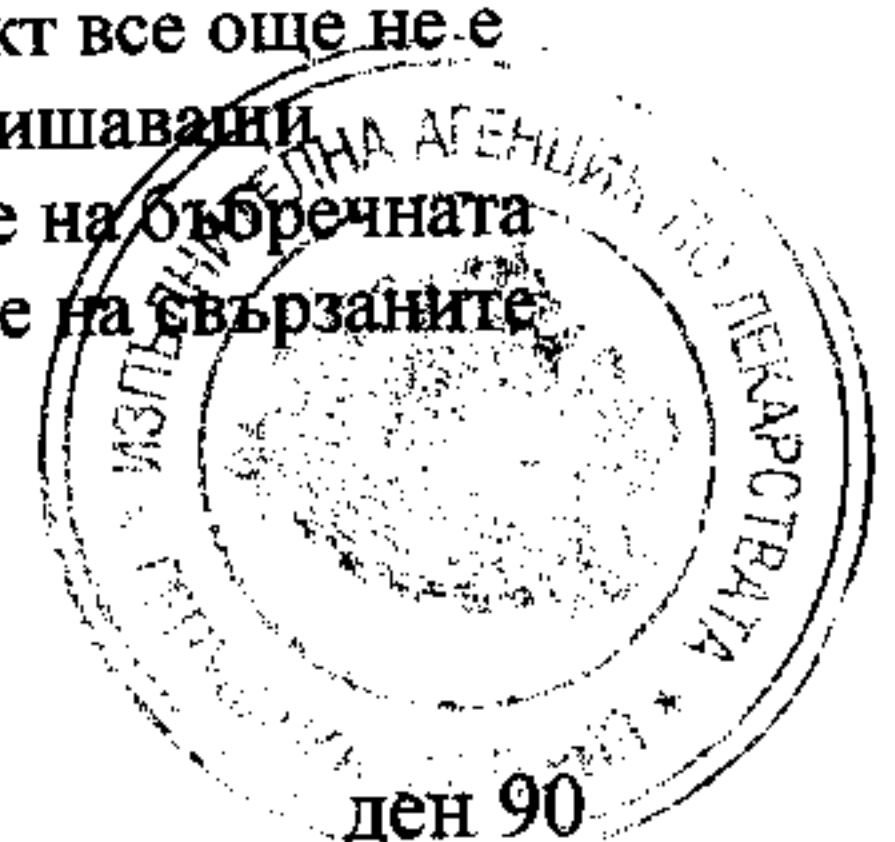
Препоръки

Ако едновременната употреба на циклоспорин с лекарства, които си взаимодействат с него, е неизбежна, трябва да се спазват следните основни препоръки:

При едновременна употреба на лекарства, предизвикващи нефротоксичен синергизъм, бъбречната функция се следи внимателно (особено серумния креатинин). Ако бъбречната функция е значително понижена, дозата на съпътстващото лекарство се намалява или да се търси алтернативно лечение.

Лекарства, които понижават или повишават бионаличността на циклоспорин:

При трансплантирани пациенти е необходимо често измерване на концентрацията на циклоспорин с възможност за коригиране на дозата особено в началото на лечебния курс или при прекъсване на приема на съпътстващото лекарство. При нетрансплантирани пациенти значението на много строгото контролиране на концентрацията на циклоспорин в кръвта е съмнително, тъй като връзката между концентрацията в кръвта и клиничния ефект все още не е добре установена. Ако едновременно се приемат лекарства, повишаващи концентрацията на циклоспорин, по-удачно е честото измерване на бъбречната функция и внимателното наблюдение на пациента по отношение на свързаните с циклоспорин нежелани ефекти.



Едновременната употреба с нифедипин се избягва при пациенти с гингивална хиперплазия.

Нестероидните противовъзпалителни средства, за които се знае, че имат изразен метаболизъм при първо преминаване (напр. диклофенак), се предписват с по-ниска доза от нормално препоръчаната при пациенти, неприемащи циклоспорин.

Тъй като хепатотоксичността е потенциален нежелан ефект на нестероидните противовъзпалителни средства, препоръчва се редовно контролиране на чернодробната функция, когато се налага едновременно лечение с циклоспорин на пациенти с ревматоиден артрит.

Ако дигоксин, колхицин, ловастатин, правастатин или симвастатин се прилагат едновременно с циклоспорин, необходимо е внимателно клинично наблюдение.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Опитът с циклоспорин при бременни жени е ограничен.

Циклоспорин не е показал тератогенност при опитни животни. Ограниченият опит по отношение на безопасността от приложението му при бременни жени не е разкрил данни за тератогенност. Циклоспорин не преминава в плацентата. Началният опит с трансплантирани пациенти все пак показва, че циклоспорин, както и други имunosупресивни агенти, повишава вероятността от специфични усложнения на бременността от типа на преeklampсия и преждевременно раждане на новородено с по-ниско тегло. Циклоспорин се предписва на бременни само когато ползата превишава риска. Бременните, лекувани с циклоспорин, се наблюдават внимателно.

Кърмене:

Циклоспорин се излъчва през майчиното мляко. Жените, които се лекуват с циклоспорин, не бива да кърмят.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Липсват данни за ефекта на циклоспорин върху способността за шофиране и работа с машини.

Продуктът съдържа етанол (виж раздел 4.4.). Етанолът може да има влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Много от нежеланите лекарствени реакции към циклоспорин са дозо-зависими и могат да се избягнат чрез намаляване на дозата. Нежеланите реакции обикновено са еднакви при различните индикации, но се изясняват с различна честота. Тъй като при трансплантации се налага по-висока първоначална доза и по-дълготрайно поддържащо лечение, нежеланите реакции се срещат по-често и обикновено са по-тежки при трансплантираните пациенти в сравнение с пациентите, лекувани по други индикации.



Циклоспорин Алкалоид® 50 mg меки капсули

Оценка на честотата:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)

Много редки ($< 1/10,000$),

Не се знае (не може да се прецени от наличните данни)

Нарушения на кръвоносната и лимфна системи

Сравнително рядко: анемия, тромбоцитопения.

Рядко: микроангиопатична хемолитична анемия, хемолитичен уремичен синдром.

Нарушения на ендокринната система

Сравнително рядко: при някои пациенти е съобщавано за малигнена неоплазия или лимфопролиферативни заболявания с честота и разпределение, подобни на срещаните при пациенти, получаващи традиционно имunosupресивно лечение.

Рядко: менструални смущения, гинекомастия.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много често: хиперлипидемия, хиперхолестеролемия.

Често: хиперурикемия, хиперкалиемия, хипомагnezемия.

Рядко: хипергликемия.

Нарушения на нервната система

Много често: тремор, главоболие.

Често: парестезии.

Сравнително рядко: симптоми на енцефалопатия като конвулсии, объркване, дезориентация, намалена реактивност, тревожност, безсъние, зрителни смущения, слепота, кома, парези, церебеларна атаксия.

Рядко: моторна полиневропатия.

Много рядко: едем на визуална пупила, включително едем на диска с възможно отслабване на зрението след бенигнена интракраниална хипертензия.

Съдови нарушения

Много често: хипертония.

Стомашно-чревни нарушения

Често: анорексия, гадене, повръщане, коремни болки, диария, гингивална хиперплазия.



Хепато-билиарни нарушения

Често: чернодробна дисфункция.

Рядко: панкреатит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Често: хипертрихоза.

Сравнително рядко: алергичен обрив.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Често: мускулни крампи, миалгия.

Рядко: мускулна слабост, миопатия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много често: бъбречна дисфункция (виж 4.4. Специални указания и предпазни мерки).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Често: умора.

Нечесто: едем, наддаване на тегло.

4.9 Предозиране

а) Симптоми на интоксикация

Съществува ограничен опит при предозиране. След поглъщане на доза до 10 g циклоспорин (приблизително 150 mg/kg) са наблюдавани повръщане, сънливост, главоболие, тахикардия и при някои пациенти умерено тежка обратима бъбречна дисфункция. Има съобщения за тежки симптоми на интоксикация при преждевременно родени деца след непреднамерено парентерално предозиране.

б) Лечение на интоксикацията

Възможните симптоми на интоксикация в повечето случаи са обратими след прекъсване на прилагането на циклоспорин. В случай на предозиране се прилага симптоматично лечение и общо поддържащи процедури. Циклоспорин не се диализира, нито може да се елиминира чрез хемоперфузия през активен въглен.

Затова елиминирането е ограничено до неспецифично лечение от типа на стомашно промиване. Все пак активният въглен е в състояние да елиминира малки количества циклоспорин от ентерохепаталната циркулация. През първите няколко часа след предозирането е добре да се предизвика повръщане.



5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имunosупресор, АТС код: L 04 AA 01

Циклоспорин (наричан още циклоспорин А) е цикличен полипептид, който се състои от 11 аминокиселини. Представлява силен имunosупресор, който у животни удължава преживяемостта на алогенните транспланти на кожа, сърце, бъбреци, панкреас, костен мозък, тънко черво и бял дроб. Проучванията показват, че циклоспорин инхибира развитието на клетъчно-медираните реакции, включително алотрансплантационния имунитет, забавената кожна свръхчувствителност, експерименталния алергичен енцефаломиелит, адювантния артрит на Фройнд, реакцията на присадката срещу гостоприемника (graft-versus-host disease (GVHD) и продукцията на Т-клетъчно зависимите антитела. На клетъчно ниво циклоспорин инхибира продукцията и освобождаването на лимфокини, включително интерлевкин 2 (Т-клетъчен растежен фактор, TCGF). Очевидно циклоспорин задържа почиващите лимфоцити във фаза G_0 или G_1 на клетъчния цикъл и инхибира антиген индуцираното освобождаване на лимфокини от активираните Т-клетки.

Съществуващите данни показват, че циклоспорин действа специфично и обратимо на лимфоцитите. Противно на цитостатиците циклоспорин не подтиска хемопоезата и няма ефект върху функцията на фагоцитите. Пациентите, лекувани с циклоспорин, са по-малко уязвими към инфекции, отколкото онези, лекувани с други имunosупресори.

Направени са успешни органични и костномозъчни трансплантации на хора като за предотвратяване или лечение на отхвърлянето или на реакцията на присадката (GVHD) е прилаган циклоспорин.

Лечението с циклоспорин е полезно и в редица състояния, известни или подозирани като автоимунни.

5.2 Фармакокинетични свойства

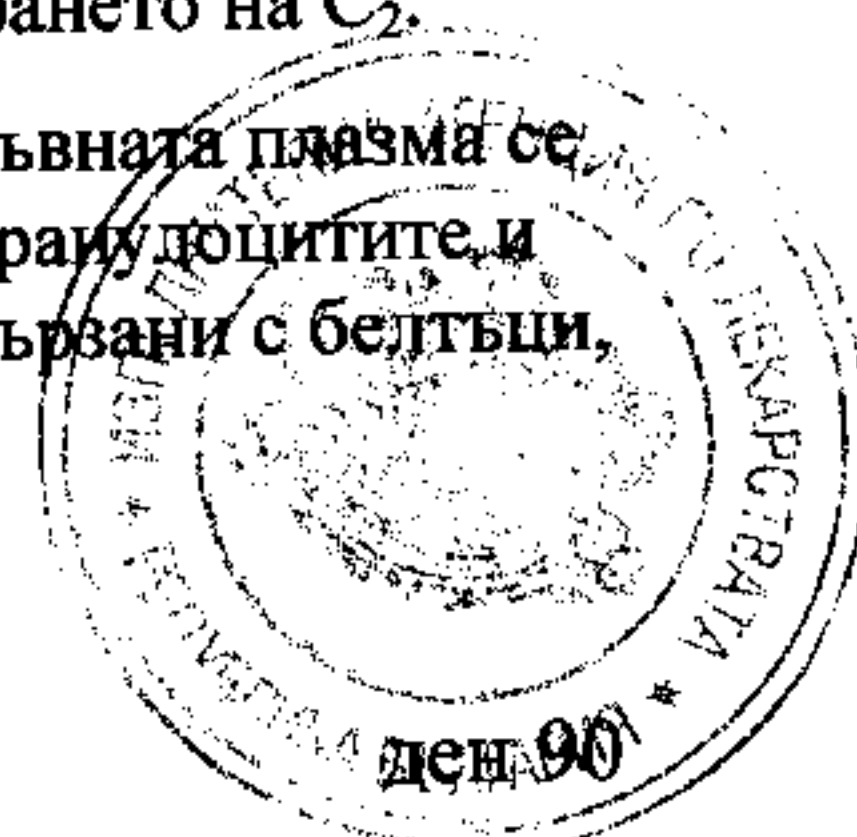
Максимална концентрация в кръвта (C_{max}) се постига за 1-2 часа (T_{max}). Абсолютната бионаличност е 30-60%. Интер- и интра-индивидуалната фармакокинетична вариабилност е 10-20 % за площта под кривата (AUC) и (C_{max}) при здрави доброволци. Циклоспорин може да се приема без съобразяване с приема на храна.

Резултатите от няколко изследвания показват, че мониторирането на площта на циклоспорин под кривата време-концентрация през първите 4 часа след приема на доза (AUC_{0-4}) дава възможност за по-прецизно предвиждане на експозицията на циклоспорин в сравнение с базовото мониториране (C_0).

Резултатите от по-нататъшни изследвания показват, че единичната контролна точка два часа след дозата (C_2) корелира добре с AUC_{0-4} при трансплантирани пациенти.

За целите на фармакокинетичното наблюдение в медицинската практика може да се използва както определянето на нивото, така и контролирането на C_2 .

Циклоспорин се разпределя основно извън кръвния обем. В кръвната плазма се намира в 33-47 %, 4-9 % се намират в лимфоцитите, 5-12 % в гранулоцитите и 41-58 % в еритроцитите. В плазмата приблизително 90 % са свързани с белтъци, основно липопротеини.



Биотрансформацията на циклоспорин се осъществява по няколко метаболитни пътеки до приблизително 15 метаболита. Елиминацията е предимно чрез жлъчката, като само 6 % от пероралната доза се елиминира през урината. Само 0.1 % се елиминира непроменена в урината.

Съществуват големи вариации в наличните данни относно крайния полуживот на циклоспорин в зависимост от анализа и таргетната група. Крайният полуживот варира между 6.3 часа при здрави доброволци до 20.4 часа при пациенти с тежко чернодробно заболяване.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Циклоспорин не е показал мутагенен или тератогенен ефект в съответните тест системи. Изследванията върху репродуктивността при плъхове показват отрицателни ефекти само при дозите, токсични за женските животни. При токсични дози (плъхове 30 mg/kg и зайци 100 mg/kg дневно през устата) циклоспорин е ембрио- и фетотоксичен, което се е изразило в повишена пренатална и постнатална смъртност, по-ниско тегло на плода и редукция на костообразуването.

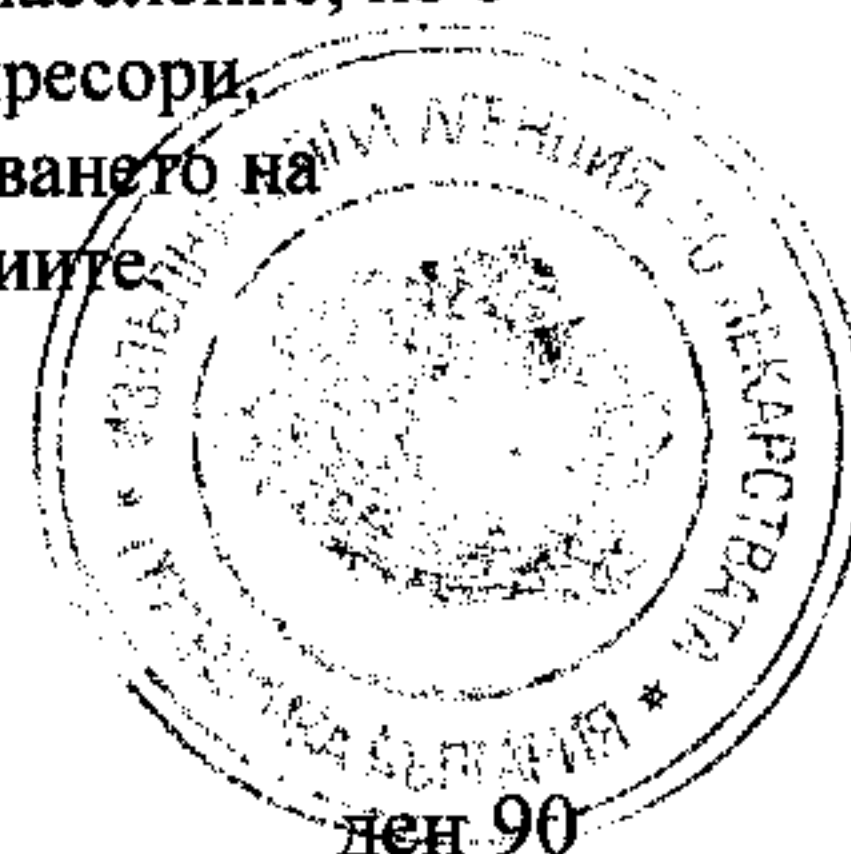
В рамките на добре поносимите дози (при плъхове до 17 mg/kg дневно и при зайци до 30 mg/kg дневно през устата) циклоспорин не е показал ембрио-летални или тератогенни ефекти.

Изследванията за канцерогенност са проведени върху мъжки и женски плъхове и мишки. При изследванията върху мишки, продължили 78 седмици, е наблюдавано статистически значимо увеличение на броя на случаите на лимфоцитни лимфومي у женските животни при дози 1, 4 или 16 mg/kg дневно и значително по-висока честота на хепатоцелуларен рак у мъжките животни в сравнение с контролната група. При изследванията върху плъхове, продължили 24 месеца, и включващи дози 0.5, 2 и 8 mg/kg дневно честотата на инсулоцелуларния аденом на панкреаса значително надвишава честотата в контролната група при ниската доза. Хепатоцелуларният карцином и инсулоцелуларният аденом на панкреаса не са дозо-зависими.

Изследванията при мъжки и женски плъхове не показват намаляване на фертилитета.

Циклопсорин не е показал мутагенен/генотоксичен ефект в теста на Ames, в теста v79-hgprt или в микроядрения тест при мишки и китайски хамстери, както и в теста за хромозомни аберации в костния мозък на китайски хамстери, в теста за анализ на доминиращата смъртност у мишки и в теста за корекция на ДНК в спермата на изследваните мишки. Ин витро анализът на обмена на сестрински хроматиди (SCE) в човешки лимфоцити показва положителен ефект на циклоспорин при високи дози в тази система.

Отбелязаното усложнение във връзка с имunosупресията при органно трансплантирани пациенти е повишената честота на малигнени новообразувания. Най-честата форма на неоплазия са неходжкиновите лимфومي и кожните карциноми. Рискът от малигнени новообразувания в хода на лечението с циклоспорин е по-висок в сравнение с здравото население, но е съпоставим с риска при пациентите, лекувани с други имunosупресори. Съществуват съобщения, че намаляването на дозата или прекъсването на лечението с имunosупресори може да доведе до регресия на лезиите.



6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на меките капсули

Етанол безводен

α -Токоферилацетат рацемат (E307)

Диетилен гликол моноетил етер

Олеоил макроголглицериди

Макроголглицерол хидроксистеарат

Капсула

Желатин

Глицерол

Пропилен гликол

Титанов диоксид (E171),

Пречистена вода.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този медицински продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка с цел да се предпазва от влага и светлина.

6.5 Данни за опаковката

Меките капсули са опаковани в Алуминий-Алуминиеви блистери от: 10, 20, 30, 50 и 60 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неоползотвореният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ALKALOID d.o.o. Ljubljana

Celovska 40a

1000 Ljubljana

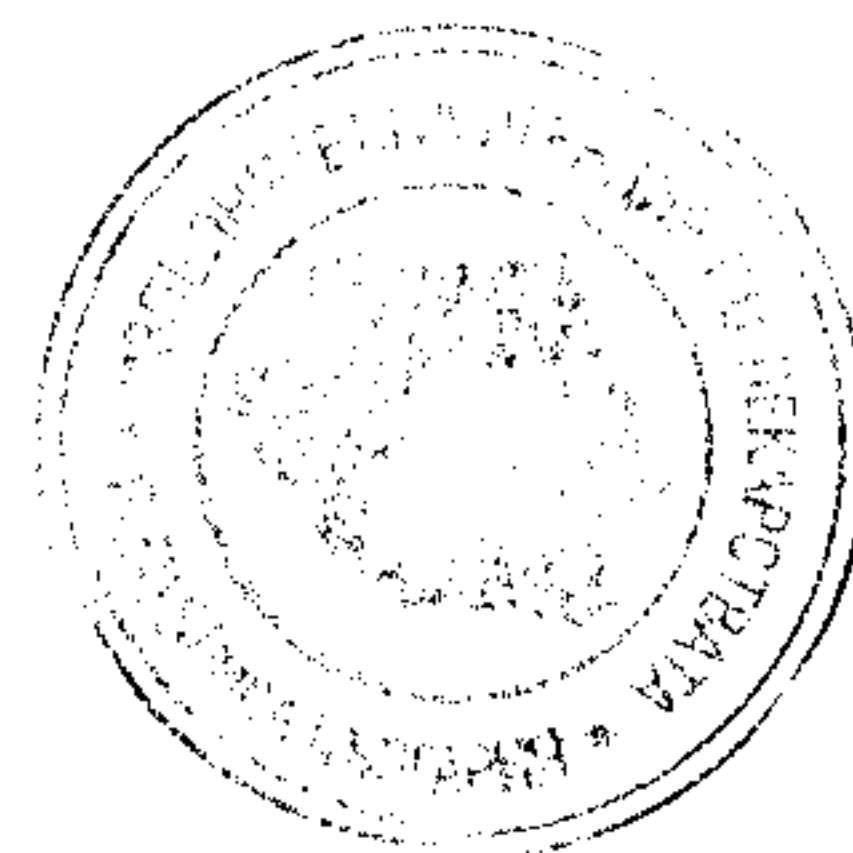
Р. Словения



Циклоспорин Алкалоид® 50 mg меки капсули

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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



10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
05/2009

11 ДОЗИМЕТРИЯ (АКО СЕ ОТНАСЯ)

**12 ИНСТРУКЦИИ ЗА ПРИГОТВЯНЕ НА
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ
(АКО СЕ ОТНАСЯ)**

