

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

EQUORAL®/ЕКВОРАЛ капсула, мека 25 mg
EQUORAL®/ЕКВОРАЛ капсула, мека 50 mg
EQUORAL®/ЕКВОРАЛ капсула, мека 100 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една капсула содржи 25 mg циклоспорин

Помошни супстанции со познат ефект:

Етанол 39,9 mg / капсула. Equoral меки капсули содржат 18,8% v/v етанол (14,9% w/v).
Сорбитол 70% (некристализирачки): 8,6 mg / капсула.

Една капсула содржи 50 mg циклоспорин

Помошни супстанции со познат ефект:

Етанол 79,8 mg / капсула. Equoral меки капсули содржат 18,8% v/v етанол (14,9% w/v).
Сорбитол 70% (некристализирачки): 20,20 mg / капсула.

Една капсула содржи 100 mg циклоспорин

Помошни супстанции со познат ефект:

Етанол 159,6 mg / капсула. Equoral меки капсули содржат 18,8% v/v етанол (14,9% w/v).
Сорбитол 70% (некристализирачки): 28,70 mg / капсула.

За комплетната листа на помошните супстанции видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Капсула, мека

Екворал 25 mg се меки капсули со овална форма, големина 12,5 x 8mm, со жолта боја, содржат жолтеникава до жолтеникаво-кафеава маслена течност. Секоја капсула има лого “песочен часовник” и текст “25 mg”.

Екворал 50 mg се меки капсули со издолжена форма, големина 21 x 8mm, со окер –жолта боја, содржат жолтеникава до жолтеникаво-кафеава маслена течност. Секоја капсула има лого “песочен часовник” и текст “50 mg”.

Екворал 100 mg се меки капсули со издолжена форма, големина 26 x 10, светло кафеави по боја, содржат жолтеникава до жолтеникаво-кафеава маслена течност. Секоја капсула има лого “песочен часовник” и текст “100 mg”.

По отворањето на блистерот се чувствува карактеристичен мирис.



4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Трансплантациони индикации

Трансплантации на цврсти органи

Превенција на отфрлање на графтот по трансплантација на цврсти органи.
Лекување на клеточно отфрлање на трансплантат кај пациенти кои претходно примале други имуносупресивни лекови.

Трансплантација на коскена срцевина

Превенција на отфрлање на графт по алогена трансплантација на коскена срцевина и трансплантација на матични клетки.

Превенција или лекување на болеста графт против домаќин (GVHD).

Нетрансплантациски индикации

Ендоген увеитис

Лекување на по видот загрозувачки интермедијарен или заден увеитис со неинфективна етиологија кај пациенти кај кои конвенционалната терапија не била успешна или предизвикала неприфатливи несакани дејства.

Лекување на *Behçet* увеитис со повторливи инфламаторни напади кои ја вклучувале мрежницата кај пациенти без невролошки манифестации.

Нефротски синдром

Нефротски синдром зависен или резистентен на стероиди, поради примарни гломеруларни болести како што се нефропатија со минимални промени, фокална и сегментална гломерулосклероза или мембранозен гломерулонефритис. Екворал капсулите може да се користат за индуцирање или одржување на ремисии. Исто така може да се користат за одржување на ремисии индуцирани со стероиди, овозможувајќи повлекување на стероидите.

Ревматоиден артритис

Лекување на тежок, активен ревматоиден артритис.

Псоријаза

Лекувањето на тешки псоријази кај пациенти кај кои конвенционалното лекување е неефикасно или несоодветно.

Атопичен дерматитис

Екворал е индициран кај пациенти со тежок атопичен дерматитис кога е потребна системска терапија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дадениот распон на дози за перорална администрација се наменети да служат само како насоки.



Дневната доза на Екворал капсулите треба да биде дадена во две поделени дози кои е потребно да бидат рамномерно распоредени во текот на денот. Се препорачува Екворал капсулите да се употребуваат по доследен распоред во однос на времето во текот на денот и во однос на оброците. Екворал треба да се пропишува само од страна на, или во тесна соработка со, лекар со искуство во имunosупресивна терапија и / или трансплантација на органи.

Трансплантација

Трансплантација на цврсти органи

Лекувањето со Екворал капсули треба да започне во рамките на 12 часа пред операцијата со доза од 10-15 mg/kg дадена во две поделени дози. Оваа доза треба да се одржува како дневна доза во тек на една до две недели постоперативно и потоа треба постепено да се намалува според нивоата во крвта во согласност со локалните протоколи за имunosупресија се додека не се постигне препорачаната доза на одржување од 2 до 6 mg/kg дадена во две поделени дози.

Кога Екворал капсулите се даваат заедно со други имunosупресивни лекови (на пример со кортикостероиди или како дел од тројна или четворна комбинација на лекови), може да се користат пониски дози (пример 3 до 6 mg/kg, дадена во две поделени дози за иницијална терапија).

Трансплантација на коскена срцевина

Почетната доза треба да се даде ден пред трансплантацијата. Во поголем број од случаите за таа цел е пожелно да се даде интравенска инфузија на циклоспорин. Препорачаната интравенска доза е 3-5 mg/kg/дневно. Оваа доза со инфузија се продолжува да се дава во период непосредно после трансплантацијата, односно во тек на две недели, а потоа истата се заменува со перорална терапија со доза за одржување од околу 12,5 mg/kg/дневно поделена во две поделени дози.

Со терапијата на одржување се продолжува најмалку 3 месеци (но препорачливо е и 6 месеци), пред дозата постепено да се намали на нула до време од 1 година по трансплантацијата.

Доколку Екворал се користи за да се започне терапијата, препорачаната дневна доза е 12,5-15 mg/kg во две поделени дози, почнувајќи од денот пред трансплантацијата.

Повисоки дози на Екворал, или користење на циклоспорин интравенска терапија, може да биде потребно во присуство на гастроинтестинални нарушувања кои може да ја намалат апсорпцијата.

Кај некои пациенти откако ќе се прекине терапијата со циклоспорин можно е да се појави болеста графт против домаќин (англиски *Graft Versus Host Disease – GVHD*), која обично поволно реагира на повторно воведување на терапијата. Во такви случаи треба да се даде почетна ударна перорална доза од 10 до 12,5 mg / kg, проследено со секојдневна перорална администрација на дозата на одржување, за кој претходно е утврдено дека задоволува. За лекување на умерено хроничен GVHD се даваат ниски дози.

Нетрансплантациски индикации



Кога се користи Equoral во било која од утврдените нетрансплантациски индикации, треба да се почитуваат следниве општи правила:

Пред започнувањето на третманот со најмалку две мерења треба да се одреди сигурно почетното ниво на бубрежната функција. Проценетата брзина на гломеруларна филтрација (eGFR) со помош на MDRD формулата може да се користи за проценка на бубрежната функција кај возрасни и треба да се користи соодветна формула за да се оцени eGFR кај педијатриски пациенти. Бидејќи Equoral може да ја наруши бубрежната функција, реналната функција потребно е да се проценува често. Ако eGFR се намали за повеќе од 25% под почетната вредност на повеќе од едно мерење, дозата на Equoral треба да се намали за 25 до 50%. Ако намалувањето на eGFR во однос на почетната линија надминува 35%, треба да се разгледа дополнително намалување на дозата на Equoral. Овие препораки се однесуваат дури и ако вредностите на пациентот сè уште се наоѓаат во рамките на лабораториската нормала. Ако редукција на дозата не е успешна во подобрување на eGFR во рок од еден месец, Equoral третманот треба да се прекине (видете дел 4.4).

Потребно е редовно следење на крвниот притисок.

Потребно е одредување на билирубинот и параметрите со кои се оценува функцијата на црниот дроб пред да се започне терапијата и за време на третманот се препорачува внимателно следење. Се препорачува определување на серумските липиди, калиум, магнезиум и мокрачна киселина пред почетокот на третманот и периодично во текот на лекувањето.

Повремено следење на циклоспорин во крвта може да биде релевантно кај нетрансплантациски индикации, на пример, кога Equoral е коадминистриран со супстанции кои може да ја попречуваат фармакокинетиката на циклоспорин, или во случај на необичен клинички одговор (на пример недостаток на ефикасност или зголемена нетолерантност кон лекот, како што е бубрежна дисфункција). Нормалниот пат на администрација е преку уста. Ако се користи концентрат за раствор за инфузија, внимателно треба да се разгледа администрирање на соодветна интравенска доза што одговара на пероралната доза. Препорачливо е консултација со лекар со искуство во користење на циклоспорин.

Освен кај пациенти со по вид опасен ендеген увеитис и кај деца со нефротски синдром, вкупната дневна доза не смее да надминува 5 mg / kg.

За третман на одржување најниската ефективна доза која добро се толерира треба да се определува индивидуално.

Кај пациенти кај кои во рамките на дадено време за конкретни информации (видете подолу) не се постигне соодветен одговор или ефективната доза не е компатибилна со воспоставените безбедносни препораки, третманот со Equoral треба да се прекине.

Ендеген увеитис



За индуцирање на ремисија почетната перорална доза која се користи е 5 mg/kg/дневно, во две поделени дози, додека не се постигне ремисија на активното увеално воспаление и подобрување на остријата на видот. Во рефракторни случаи дозата може да се зголеми до 7 mg/kg/ден за ограничен период.

За да се постигне иницијална ремисија или сузбивање на воспалителни очуларни напади, може да се додаде системска кортикостероидна терапија во дневни дози од 0,2 до 0,6 mg/kg на преднизон или еквивалент, доколку состојбата само со Екворал не може да се контролира на соодветен начин. По 3 месеци, дозата на кортикостероиди може постепено да се намали на најниската ефективна доза.

Во текот на терапијата на одржување, дозите треба постепено да се намалат на најниското ефективно ниво. Во тек на ремисионите фази, дозата не треба да надминува 5 mg/kg/дневно.

Пред да се употребат имunosупресивни лекови, потребно е да се исклучат инфективните случаи на увеитис.

Нефротски синдром

За индуцирање на ремисија, препорачаната дневна доза се дава во 2 поделени дози.

Ако бубрежната функција (освен протеинурија) е нормална, препорачаната дневна доза е:

-возрасни 5 mg/kg

-деца 6 mg/kg

Кај пациенти со нарушена бубрежна функција почетната доза не треба да надминува 2,5 mg/kg/ден.

Доколку лекувањето само со Екворал капсули не се покаже како задоволително, се препорачува Екворал да се комбинира со ниски дози на перорални кортикостероиди, особено кај пациентите кои се резистентни на стероиди.

Времето до подобрување варира од 3 до 6 месеци во зависност од видот на гломерулопатија. Доколку состојбата на пациентот не се подобри после тој период на времето на подобрување, терапијата со Екворал капсули треба да се прекине.

Дозите мора индивидуално да се прилагодат во согласност со ефикасноста (протеинурија) и безбедноста на примената, но не треба да надминуваат 5 mg/kg/ден кај возрасни и 6 mg/kg/ден кај деца.

Во текот на терапијата на одржување дозата е потребно постепено да се намалува до најниското ефективно ниво.

Ревматоиден артритис

Во текот на првите 6 недели на терапија се препорачува перорална доза од 3 mg/kg/ден, во две поделени дози. Доколку клиничкото дејство не е доволно, дневната доза може постепено да се зголеми зависно од подносливоста, но не смее да надмине 5 mg/kg.

За да се постигне полна ефективност можно е да биде потребна терапија и до 12 недели со Екворал капсули. Во текот на терапијата на одржување потребно е индивидуално да се титрира дозата до најниска ефективна доза, согласно подносливоста кон лекот. Екворал капсулите може да се применуваат заедно со ниски дози на кортикостероиди и / или нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ)(видете дел 4.4).



Equoral, исто така, може да се комбинираат со ниска неделна доза на метотрексат кај пациенти кои имаат недоволен одговор на метотрексат ако се користи како монотерапија, со користење на Equoral 2,5 mg / kg во 2 поделени дози на ден на почетокот, со опција да се зголеми дозата ако добро се поднесува.

Псоријаза

Терапијата со Equoral треба да биде иницирана од страна на лекари со искуство во дијагноза и третман на псоријаза. Поради варијабилноста на оваа состојба, третманот мора да биде индивидуализиран.

Препорачаната почетната орална доза за индуцирање на ремисија е 2,5 mg/kg/дневно, во две поделени дози. Доколку состојбата на пациентот не се подобри после еден месец, дневната доза може постепено да се зголеми, но не треба да се надмине дозата од 5 mg/kg. Доколку состојбата на пациентот не се подобри во период од 6-недели земање на 5 mg/kg/дневно или ако ефективната доза не е компатибилна со насоките за безбедна примена, терапијата треба да се прекине (видете дел 4.4).

Може да се применуваат почетни дози од 5 mg/kg/дневно кај пациенти чија здравствена состојба бара брзо подобрување. Откако ќе се постигне задоволителен терапевтски одговор, терапијата со Екворал капсули може да се прекине. Во случај на повторен релапс на болеста, повторно се воведуваат Екворал капсули со користење на доза која претходно се покажала како ефективна. Кај некои пациенти, потребна е континуирана терапија на одржување.

Во текот на терапијата на одржување дозата мора индивидуално да се титрира до најниската можна ефективна доза на лекот, но не смее да надминува 5 mg/kg/дневно.

Атопичен дерматитис

Терапијата со Equoral треба да биде иницирана од страна на лекари со искуство во дијагноза и третман на атопичен дерматитис. Поради варијабилноста на оваа состојба, третманот мора да биде индивидуализиран.

Препорачаната дневна доза е 2,5 до 5,0 mg/kg/дневно, поделена во две поединечни перорални дози. Доколку со почетната доза од 2,5 mg/kg/дневно не се постигне подобрување на здравствената состојба на пациентот во период од две недели од лекувањето, дневната доза може брзо да се зголеми до максимум 5 mg/kg. Кај особено тешки случаи може да настапи брзо подобрување доколку терапијата од самиот почеток се спроведува со дози од 5 mg/kg/дневно. Откако ќе се постигне задоволително подобрување, дозата треба постепено да се намалува и доколку дозволува здравствената состојба на пациентот терапијата со Екворал капсули треба да се прекине. Евентуален релапс може повторно да се лекува со повторна примена на Екворал капсули.

Иако третманот во период од 8 недели е обично доволен за да се постигне задоволителен терапевтскиот одговор, се покажало дека примената на Equoral капсули и до една година исто така е ефективна и добро се поднесува, под услов да се следат насоките за мониторинг.

Префрлување од перорален циклоспорин на перорален микроемулгиран циклоспорин

Достапните податоци укажуваат на тоа дека по 1:1 префрлање од циклоспорин на микроемулгиран циклоспорин, најниските концентрации на циклоспорин во полната крв се споредливи. Кај голем број пациенти, сепак, може да се појават највисоки



максимални концентрации (C_{max}) и зголемена изложеност на активната супстанција (AUC). Во мал процент од пациентите овие промени се поизразени и може да бидат од клиничко значење. Покрај тоа, апсорпцијата на циклоспорин од микроемулгиран циклоспорин е помалку варијабилна и корелацијата помеѓу најниските концентрации на циклоспорин и изложеноста (во однос на AUC) е посилен отколку со циклоспорин.

Бидејќи преминот од циклоспорин да микроемулгиран циклоспорин може да резултира со зголемување на изложеноста на циклоспорин, следниве правила мора да се почитуваат:

Кај пациенти со трансплантација, микроемулгиран циклоспорин треба да се започне во иста дневна доза како што претходно бил употребуван циклоспорин. На почетокот треба да се следат најниските концентрации во полната крв, во рок од 4-7 дена по преминувањето на микроемулгиран циклоспорин. Покрај тоа, клиничките безбедносни параметри, како што се бубрежна функција и крвниот притисок мора да се следат во текот на првите 2 месеци по префрлањето. Ако најниското ниво на циклоспорин во крвта е надвор од терапевтскиот опсег, и / или дојде до влошување на параметрите на клиничката безбедност, дозата треба да се приспособи соодветно.

Кај пациенти третирани заради нетрансплантациски индикации, примената на микроемулгиран циклоспорин треба да се започне со иста дневна доза како што бил користен циклоспорин. 2, 4 и 8 недели по префрлањето, реналната функција и крвниот притисок треба да се следат. Ако крвниот притисок значително го надмине нивото на кој бил пред префрлањето или ако eGFR се намали за повеќе од 25% под вредноста измерена пред циклоспоринската терапија, дозата треба да се намали (видете истотака мерки на претпазливост во дел 4.4). Во случај на неочекувана токсичност или неефикасност на циклоспорин, треба да се следат најниските нивоа во крвта.

Префрлување помеѓу перорални циклоспорински формулации

Преминот од една перорална формулација на циклоспорин во друга треба да се направи под лекарски надзор, вклучувајќи и следење на нивоата на циклоспорин во крвта кај пациенти со трансплантација.

Посебни популации

Пациенти со бубрежно оштетување

Сите индикации

Циклоспорин е подложен на минимална ренална елиминација и реналното оштетување и нема големо влијание на неговата фармакокинетиката (видете дел 5.2). Сепак, поради неговиот нефротоксичен потенцијал (видете дел 4.8), се препорачува внимателно следење на реналната функција (видете дел 4.4).

Нетрансплантациски индикации

Со исклучок на пациенти кои се лекуваат заради нефротски синдром, пациенти со оштетена бубрежна функција не треба да примаат циклоспорин (видете дел за Дополнителни мерки на претпазливост кај нетрансплантациски индикации во делот



4.4). Кај пациенти со нефротски синдром и со оштетена бубрежна функција, иницијалната доза не треба да надминува 2,5 mg/ kg / ден.

Пациенти со хепатално оштетување

Циклоспорин широко се метаболизира преку црниот дроб. Зголемување приближно 2 до 3 пати на изложеноста на циклоспорин може да се забележи кај пациенти со хепатално оштетување. Може да биде потребно намалување на дозата кај пациенти со тешко оштетување на црниот дроб за одржување на крвните нивоа во рамките на препорачаниот целен распон (видете дел 4.4 и 5.2) и се препорачува следење на циклоспорин во крвта се додека не се постигне стабилно ниво.

Педијатриска популација

Клиничките студии вклучиле деца од 1 и повеќе години. Во неколку студии, педијатриските пациенти барале и толерирале повиски дози циклоспорин на kg телесна тежина отколку тие користени кај возрасни.

Употребата на Екворал капсули кај деца за нетрансплантациски индикации, освен за нефротски синдром не може да се препорача (видете дел 4.4).

Постара популација (возраст 65 и повеќе години)

Искуството со Екворал капсули кај постари пациенти е ограничено.

Во клиничките испитувања на ревматоиден артритис со перорален циклоспорин кај постари пациенти со возраст од 65 и повеќе години, постоела поголема веројатност за развој на систолна хипертензија во текот на лекувањето и поголема веројатност за зголемување на серумското ниво на креатинин за $\geq 50\%$ над почетната вредност после 3 до 4 месеци терапија.

Изборот на доза за еден постар пациент треба да биде претпазливо, обично почнувајќи од ниски концентрации, како одраз на поголема фреквенција на намалена хепатална, бубрежна или срцева функција и на истовремено присуство на болести или лекови и зголемена подложност на инфекции.

Начин на администрација

Перорална употреба

Екворал капсулите треба да се проголтаат цели.

4.3. Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во делот 6.1.

Комбинација со производи кои содржат *Nurelactam perforatum* (кантарион) (видете дел 4.5).

Комбинација со лекови кои се супстрати на повеќе лекови ефлуksen транспортер Р-гликопротеин и органски анјонски преносни протени (OATP) и за кои покачената концентрација во плазмата е поврзана со сериозни и / или опасни по живот настани, на пример, босентан, дабигатран етексилат и алискирен (видете дел 4.5).



4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Медицински надзор

Екворал капсулите може да ги пропишуваат само лекари кои имаат доволно искуство со имunosупресивна терапија и кои можат внимателно да го следат пациентот, што вклучува и редовни физикални прегледи, мерење на крвниот притисок и контрола на лабораториските безбедносни параметри. Пациентите кај кои е извршена трансплантација и земаат Екворал капсули треба да се лекуваат во центри опремени со лабораториски и помошни медицински центри. Лекарот кој ќе биде одговорен за терапијата за одржување треба да добива целосни информации потребни за дополнително следење на пациентот.

Лимфоми и други малигни болести

Како и другите имunosупресиви, циклоспоринот го зголемува ризикот од лимфоми и други малигни заболувања особено оние на кожата. Зголемениот ризик веројатно е поврзан со степенот и траењето на имunosупресијата отколку со употребата на специфични средства. Сепак, терапискиот режим кој содржи повеќе имunosупресиви, (вклучувајќи и циклоспорин) треба да се употребува внимателно бидејќи истиот може да доведе до лимфопролиферативни нарушувања и цврсти органски тумори, од кои некои може да завршат со смртен исход.

Поради потенцијалниот ризик од малигни заболувања на кожата, пациентите кои употребуваат циклоспорин, а особено оние со псоријаза или atopичен дерматитис, треба да се советуваат да избегнуваат премногу долго и незащитена изложеност на сонце, а во исто време не смее да добиваат фототерапија (UVB зрачење) или фотохемотерапија (PUVA).

Инфекции

Како и другите имunosупресивни лекови, циклоспорин создава предиспозиција за развој на различни бактериски, габични, паразитски и вирусни инфекции, често опортунистички патогени.

Активирање на латентните инфекции со полиомавирусот што може да доведат до нефропатија поврзана со полиомавирус (анг. *polyomavirus associated nephropathy, PVAN*), особено ВК вирусни нефропатии (BKVN) или до прогресивни мултифокални леукоенцефалопатии (PML) поврзани со JC вирусот, забележана е кај пациенти кои земаат циклоспорин. Овие состојби се често поврзани со високи вкупни имunosупресивни оптоварувања и треба да се земат предвид при поставување на диференцијалната дијагноза кај имunosупримираните пациенти со ренална дисфункција или невролошки симптоми. Забележани се сериозни случаи и / или смртни исходи. Ефикасни превентивни и терапевтски стратегии треба да се применат кај пациенти на повеќекратна и долготрајна имunosупресивна терапија.

Бубрежна токсичност

Честа и потенцијално сериозна компликација односно зголемени вредности на серумскиот креатинин и уреа, може да се случи во текот на терапијата со циклоспорин. Тие функционални промени се зависни од дозата и се иницијално реверзибилни и обично



реагираат на намалување на дозата. За време на долготраен третман кај некои пациенти може да се развијат структурни промени во бубрезите (на пр. интерстициска фиброза), која кај трансплантирани бубрежни пациенти треба да се разликува од промените предизвикани од хронично отфрлање на органи. Затоа е потребно зачестено следење на бубрежната функција во согласност со локалните насоки за релевантната индикација (видете дел 4.2 и 4.8).

Хепатотоксичност

Циклоспорин, исто така, може да предизвика реверзибилно зголемување на серумски билирубин, кое е дозно-зависно и понекогаш на ензимите на црниот дроб (видете дел 4.8). Постојат извештаи за поттикнати и спонтани извештаи за хепатотоксичност и оштетување на црниот дроб, вклучувајќи холестаза, жолтица, хепатитис и затајување на црниот дроб кај пациенти лекувани со циклоспорин. Поголемиот дел од извештаите се однесувале на пациенти со значајни истовремено присутни болести, примарни болести и други фактори, вклучувајќи инфективни компликации и истовремена примена на лекови со хепатотоксичен потенцијал. Кај некои, главно трансплантирани пациенти се пријавени и смртни случаи (видете дел 4.8). Потребно е внимателно да се следат индикаторите на функцијата на бубрезите и црниот дроб, ако вредностите се надвор од нормалните граници, дозата можеби ќе треба да се намали (видете дел 4.2 и 5.2).

Постара популација (со возраст од 65 и повеќе години)

Реналната функција треба внимателно да се следи, особено кај постари пациенти.

Следење на нивото на циклоспорин (видете дел 4.2)

Кога циклоспорин се користи кај трансплантирани пациенти, рутинско следење на нивото на циклоспорин во крвта е важна сигурносна мерка.

За следење на нивото на циклоспорин во крвта, најдобро е да се користат специфични моноклонални антитела (одредување на активната супстанција); може да се користи и HPLC метод со кој исто така се утврдува активната супстанција. Ако се користи плазма или серум треба да се следи стандардниот протокол за сепарација (време и температура). За почетното следење на пациентите со трансплантиран црн дроб треба да се користат или специфични моноклонални антитела или паралелни мерења со користење и на специфични моноклонални антитела и неспецифични моноклонални антитела за да се одреди дозата која ќе обезбеди соодветна имуносупресија.

Кај нетрансплантирани пациенти, се препорачува повремено следење на циклоспорин во крвта, на пример, кога Equoral е коадминистриран со супстанции кои може да пречат на фармакокинетиката на циклоспорин, или во случај на необичен клинички одговор (на пример недостаток на ефикасност или зголемена нетолерантност кон лекот, како што се бубрежна дисфункција).

Треба да се напомене дека концентрацијата на циклоспорин во крвта, плазмата или серумот е само една од серијата фактори кои придонесуваат за клиничката состојба на пациентот. Затоа, резултатите, заедно со други клинички и лабораториски параметри треба да служат само како водич за дозирање.

Хипертензија



За време на третманот со циклоспорин потребна е редовна контрола на крвниот притисок. Во случај на хипертензија треба да се воведат соодветна антихипертензивна терапија. Предност се дава на антихипертензивни кои не интерферираат со фармакокинетиката на циклоспорин, на пример, исадипин (видете дел 4.5).

Покачени липиди во крвта

Бидејќи многу ретко е забележано дека циклоспорин предизвикува реверзибилно и благо зголемување на нивоата на липидите во крвта, препорачливо е да се утврдат вредностите на липидите пред третманот и еден месец по третманот. Ако има покачено ниво на липиди треба да се земе во предвид ограничен внес на масти и, ако е потребно, намалување на дозата на лекот.

Хиперкалиемија

Циклоспорин го зголемува ризикот од хиперкалиемија, особено кај пациенти со дисфункција на бубрезите. Претпазливост е потребна во случај на коадминистрација на циклоспорин и лекови кои штетат калиум (на пример диуретици кои штетат калиум, инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ), антагонисти на рецепторите на ангиотензин II) и лекови кои содржат калиум како и кај пациенти чија исхрана е богата со калиум. Во овие случаи се препорачува контрола на нивото на калиум.

Хипомагнезимија

Циклоспоринот го зголемува клиренсот на магнезиум, што може да доведе до симптоматска хипомагнезимија, особено во перитрансплантациониот период. Затоа, во овој период, се препорачува контрола на нивоата на магнезиум во серумот, особено кај пациенти со невролошки симптоми/знаци. Доколку е потребно, пациентите треба да земат додатоци со магнезиум.

Хиперурикемија

Циклоспорин треба да се користи со претпазливост кај пациенти со хиперурикемија.

Живи атенуирани вакцини

Терапијата со циклоспорин може да ја намали ефикасноста на вакцините; примената на живи атенуирани вакцини треба да се избегнува (видете дел 4.5).

Интеракции

Претпазливост е потребна при коадминистрација на циклоспорин со лекови кои значително ги зголемуваат или намалуваат плазма концентрациите на циклоспорин, преку инхибиција или индукција на CYP3A4 и / или P-гликопротеин (видете дел 4.5). Реналната токсичност треба да се следи при започнување на терапијата со циклоспорин заедно со активни супстанции кои ги зголемуваат нивоата на циклоспорин или со супстанции кои покажуваат нефротоксична синергија (видете дел 4.5). Клиничката состојба на пациентот треба внимателно да се следи. Може да биде потребно следење на нивото на циклоспорин во крвта и прилагодување на дозата на циклоспорин. Истовремена употреба на циклоспорин и такролимус треба да се избегнува (види дел 4.5). Циклоспорин е инхибитор на CYP3A4, и на ефлуксен транспортер P-гликопротеин и органски ајонски преносни протеини (ОАТР) на повеќе лекови и може да го зголеми плазматското ниво на истовремено примени лекови кои се субстрати на овој ензим и / или транспортер. Потребна е претпазливост при коадминистрација на циклоспорин со такви лекови



или треба да се избегнува истовремена употреба (видете дел 4.5). Циклоспорин ја зголемува изложеноста на HMG-CoA редуктаза инхибиторите (статици). Кога се администрираат истовремено со циклоспорин, дозата на статини треба да се намали и истовремена употреба на одредени статини треба да се избегнува во согласност со упатството. Терапијата со статини треба привремено да се повлече или да се прекине кај пациенти со знаци и симптоми на миопатија или оние со предиспонирачки ризик фактори за тешко бубрежно оштетување, вклучувајќи и затајување на бубрезите заради рабдомиолиза (видете дел 4.5).

По истовремена употреба на циклоспорин и лерканидипин, AUC на лерканидипин се зголемил за три пати и AUC на циклоспоринот се зголемил за 21%. Затоа треба да се избегнува истовремена комбинација на циклоспорин и лерканидипин. Администрација на циклоспорин 3 часа по лерканидипин не предизвикала никаква промена на лерканидипин AUC, но циклоспорин AUC била зголемена за 27%. Оваа комбинација затоа треба да се даде со претпазливост со интервал од најмалку 3 часа.

Посебни ексципиенси: Етанол

Equoral капсулите содржат 18,8 vol. % етанол; пр. 500mg доза на Equoral капсули содржи 798 mg етанол еквивалентно на скоро 20ml пиво (5%) или 8,3 ml вино (12%). Тоа може да биде штетно кај пациенти зависници од алкохол и овој факт треба да биде земен во предвид за време на администрацијата на лекот кај бремени или доилки, пациенти со заболувања на црниот дроб или епилепсија или за време на употребата на овој лек кај деца.

Посебни ексципиенси: Сорбитол

Пациенти со ретки наследни пореметувања со неподносливост на фруктоза не треба да го земаат овој лек поради присуството на сорбитол.

Дополнителни мерки на претпазливост кај нетрансплантациски индикации

Пациенти со оштетена бубрежна функција (освен пациенти со нефротски синдром и прифатлив степен на оштетување на бубрезите), неконтролирана хипертензија, неконтролирана инфекција или било кој тип на малигнитет не треба да употребуваат циклоспорин.

Пред започнувањето на третманот треба да се воспостави веродостојна проценка на почетната бубрежна функција со најмалку две мерења на eGFR. Реналната функција мора да биде оценувана почесто во текот на терапијата за да се овозможи прилагодување на дозата (видете дел 4.2).

Дополнителни мерки на претпазливост кај пациенти со ендокрини увентис

Equoral треба да се администрира со претпазливост кај пациенти со невролошки Behcet-ов синдром. Невролошкиот статус на овие пациенти треба да биде внимателно следен. Има само ограничено искуство со употребата на Equoral кај деца со ендокрини увентис.



Дополнителни мерки на претпазливост кај пациенти со нефротски синдром

Пациентите кај кои почетните вредности на бубрежната функција се надвор од нормалните граници треба на почетокот да добијат 2,5 mg / kg на ден и треба да се следат многу внимателно.

Кај некои пациенти може да биде тешко да се открие бубрежна дисфункција предизвикана од циклоспорин што се должи на промените во бубрежната функција предизвикани од самиот нефротски синдром. Тоа објаснува зошто во ретки случаи се забележани структурни промени на бубрезите поврзани со примената на циклоспорин, без зголемување на серумскиот креатинин. Кај пациенти со нефропатија, која е зависна од стероиди и предизвикува минимални промени и кои земаат циклоспорин повеќе од една година треба да се разгледа потребата од биопсија на бубрезите. Кај пациенти со нефротски синдром третирани со имunosупресиви, вклучувајќи и циклоспорин, пријавена е појава на малигноми, вклучувајќи и Hodgkin лимфом.

Дополнителни мерки на претпазливост кај пациенти со ревматоиден артритис

По шест месеци од терапијата, бубрежната функција треба да се оценува на секои 4-8 недели, во зависност од стабилноста на болеста, истовремено примените лекови и истовремено присутната болест. Потребни се почести проверки ако се зголеми дозата на циклоспорин или ако се воведе симултан третман со нестероидни анти-инфламаторни лекови, или зголемување на дозата.

Терапија со циклоспорин може да биде потребно да се прекине при појавата на хипертензија, која не може да биде контролирана со примена на соодветна антихипертензивна терапија.

Како и со другите долготрајни имunosупресивни терапии (вклучувајќи ја и онаа со циклоспорин), треба да се земе во предвид зголемениот ризик од развој на лимфопролиферативни пореметувања. Особено треба да се внимава во случај на истовремена употреба на циклоспорин и метотрексат заради нефротоксична синергија.

Дополнителни мерки на претпазливост кај пациенти со псоријаза

Терапијата со циклоспорин се препорачува да се прекине и при појава на хипертензија, која не може да се контролира со соодветна антихипертензивна терапија.

Постарите пациенти треба да употребуваат циклоспорин само ако имаат псоријаза, кој ги онеспособува. Кај нив треба особено внимателно да се следи бубрежната функција.

Има само ограничено искуство од употреба на циклоспорин кај деца со псоријаза.

Кај пациенти со псоријаза кои земаат циклоспорин, како и оние на конвенционална имunosупресивна терапија, забележан е развој на малигни заболувања (особено на кожата). Пред да се започне третманот со циклоспорин треба да се направи биопсија на лезии на кожата кои не се карактеристични за псоријаза, а кои се малигни или премалигни. Пациенти со малигни или премалигни промени на кожата треба да се третираат со циклоспорин само по соодветен третман на овие лезии и ако не постои друга опција за успешна терапија.

Кај мал број од пациентите со псоријаза третирани со циклоспорин се случиле лимфопролиферативни нарушувања кои реагираат на итно повлекување на терапијата.

Пациенти кои примаат циклоспорин не смеа истовремено да добијат ултравиолетово В зрачење или фотохемотерапија (PUVA).



Дополнителни мерки на претпазливост кај пациенти со atopичен дерматит

Терапија со циклоспорин се препорачува да се прекине и при појавата на хипертензија, која не може да биде контролирана со соодветна антихипертензивна терапија.

Искуството од употребата на циклоспорин кај деца со atopичен дерматит е ограничено.

Постарите пациенти треба да употребуваат циклоспорин само ако имаат atopичен дерматитис и се онеспособени и за време на администрацијата на циклоспорин треба да се следи особено внимателно функцијата на бубрезите.

Бенигна лимфоаденопатија е често поврзана со појава на црвенило кај atopичен дерматитис и без исклучок исчезнува спонтано или со општото подобрување на болеста.

Лимфоаденопатија забележано во тек на терапијата со циклоспорин треба внимателно да се следи. Кај пациенти со лимфоаденопатија која не се повлекува и покрај подобрувањето на болеста треба како мерка на претпазливост да се направи биопсија за да се исклучи можноста од лимфом. Активна инфекција со вирусот херпес симплекс треба да биде санирана пред започнувањето на терапијата со циклоспорин. Сепак оваа инфекција ако настане за време на терапијата не бара прекин на терапијата со циклоспорин, освен ако постои тешка инфекција.

Инфекции на кожата од *Staphylococcus aureus* не се апсолутна контраиндикација за третман со Equoral капсули, но треба да се третираат со соодветни антибактериски агенси. Пероралниот еритромицин, кој е познат по тоа што може да ја зголеми концентрацијата на циклоспорин во крвта (видете дел 4.5), треба да се избегнува, а ако не постои алтернативна терапија се препорачува внимателно да се следи концентрација на циклоспорин во крвта, бубрежната функција и можните несакани дејства на циклоспорин.

Пациенти кои примаат циклоспорин не смее истовремено да се лекуваат со ултравиолетово зрачење В или фотохемотерапија (PUVA).

Педијатриска употреба кај нетрансплантациски индикации

Освен за третман на нефротски синдром, не постои соодветно искуство за примената на циклоспорин. Неговата употреба кај деца под 16 години за нетрансплантациски индикации, освен нефротски синдром, не може да се препорача.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Интеракција со лекови

Од многу забележани интеракции на циклоспорин со лекови, наведени се оние кои се објаснети на соодветен начин и за кои се смета дека имаат клиничко значење.

Познато е дека различните агенси или го зголемуваат или го намалуваат нивото на циклоспорин во плазмата или полната крв, обично со инхибиција или индукција на ензимите кои се вклучени во метаболизмот на циклоспорин, особено CYP3A4. Циклоспоринот е исто така инхибитор на CYP3A4, на ефлуксен транспортер Р-гликопротеин и органски анијонски преносни протеини (ОАТР) на повеќе лекови и може да ги зголеми плазматските концентрации на истовремено администрирани лекови кои се субстрати на овој ензим и / или транспортер.

Лековите за кои се знае дека може да ја намалат или зголемат биодоступноста на циклоспорин: Кај трансплантирани пациенти потребно се чести мерења на нивоата на



циклоспорин и доколку е потребно, потребно е прилагодување на дозата на циклоспорин, особено за време на воведување или повлекување на коадминистрираниот лек. Кај нетрансплантирани пациенти односот помеѓу нивото во крвта и клиничкиот ефект не е толку добро утврдено. Ако лекови за кои се знае дека ги зголемуваат нивоата на циклоспорин се дадат истовремено, честа проценка на бубрежната функција и внимателно следење на циклоспорин-поврзани несакани дејства може да биде посоодветно во однос на мерење на нивото во крвта.

Лекови кои го намалуваат нивото на циклоспорин

Сите индуктори на CYP3A4 и / или P-гликопротеин се очекува да ги намалуваат нивоата на циклоспорин. Примери на лекови кои ги намалуваат нивоата на циклоспорин се: Барбитурати, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин; нафцилин, сулфадимидин i.v.; пробукол, орлистат, *Hypericum perforatum* (кантарион), тиклопидин, сулфинпиразон, тербинафин, босентан.

Производи кои содржат *Hypericum perforatum* (кантарион) не смее да се користат истовремено со Equoral поради ризик од намалено ниво на циклоспорин во крвта а со тоа и намалување на ефектот (видете дел 4.3).

Рифампицин го индуцира метаболизмот на циклоспорин во цревата и црниот дроб. Дозите на циклоспорин можеби ќе треба да се зголемат од 3 до 5 пати во текот на истовремена администрација.

Октреотид ја намалува апсорпцијата на пероралниот циклоспорин па можеби ќе биде неопходно зголемување на дозата на циклоспорин за 50% или префрлување на интравенска администрација.

Лекови кои ги зголемуваат нивоата на циклоспорин

Сите инхибитори на CYP3A4 и / или P-гликопротеин може да доведат до зголемување на нивото на циклоспорин. Примери за тоа се:

Никардипин, метоклопрамид, пероралните контрацептиви, метилпреднизолон (висока доза), алопуринол, холична киселина и деривати, протеаза инхибитори, иматиниб, колхицин, нефазодон.

Макролидни антибиотици: еритромицин може да ја зголеми изложеноста на циклоспорин за 4-7 пати, што понекогаш резултира со нефротоксичност. Забележано е дека кларитромицин двојно ја зголемува изложеноста на циклоспорин. Азитромицин ги зголемува нивоата на циклоспорин за околу 20%.

Азолни антибиотици: кетоконазол, флуконазол, итраконазол и вориконазол можат повеќе од двојно да ја зголемат изложеност на циклоспорин.

Канабидиол (инхибитор на P-gp): Има извештаи за зголемени нивоа во крвта на друг инхибитор на калцинеурин при истовремена употреба со канабидиол. Оваа интеракција може да се појави поради инхибиција на цревниот одлив на P-гликопротеин, што доведува до зголемена биорасположивост на инхибиторот на калцинеурин. Затоа, циклоспорин и канабидиол треба да се администрираат истовремено со претпазливост, внимателно следејќи ги несаканите ефекти. Кај примателите на трансплантација, следете ги минималните концентрации на циклоспорин во полна крв и прилагодете ја дозата на циклоспорин доколку е потребно. Кај пациенти кои не се трансплантирани, треба да се размисли за следење на нивото на циклоспорин во крвта, со прилагодување на дозата



доколку е потребно (видете ги деловите 4.2 и 4.4).

Верапамил ги зголемува концентрациите на циклоспорин во крвта за 2 до 3 пати. Кoadминистрацијата со *телапревир* резултирала со зголемување од околу 4,64 пати во нормализирана изложеност на дозата на циклоспорин (AUC).

Амиодарон значително ги зголемува концентрациите на циклоспорин во плазмата истовремено со зголемување на серумскиот креатинин. Оваа интеракција може да се случи и долго време по повлекувањето на амиодарон, поради неговиот многу долг полуживот (околу 50 дена).

Забележано е дека *Даназол* ги зголемува концентрациите на циклоспорин во крвта за околу 50%.

Дилтиазем (во дози од 90 mg / ден) може да ги зголеми плазматските концентрации на циклоспорин до 50%.

Иматиниб може да ја зголеми изложеноста на циклоспорин и Стах за околу 20%.

Интеракции со храна

Забележано е дека истовремена употреба со грејпфрут и сок од грејпфрут доведува до зголемување на биорасположивоста на циклоспорин.

Комбинации со зголемен ризик за нефротоксичност

Треба да се внимава кога се користи циклоспорин заедно со други активни супстанции кои покажуваат нефротоксична синергија како што се: *аминогликозиди* (вклучително *гентамицин*, *тобрамицин*), *амфотерицин Б*, *ципрофлоксацин*, *ванкомицин*, *триметоприм* (+сулфаметоксазол); *деривати на фибринска киселина* (на пр *безафибрат*, *фенофибрат*); *НСАИЛ* (вклучувајќи *диклофенак*, *напроксен*, *сулиндак*); *мелфаланот*; *хистамински H2-рецепторни антагонисти* (на пример, *циметидин*, *ранитидин*); *метотрексат* (видете дел 4.4).

За време на истовремена употреба на лекови кои можат да покажат нефротоксична синергија потребно е внимателно следење на реналната функција. Ако се појави значително оштетување на бубрежната функција, дозата на коадминистрираниот лек треба да се намали или да се разгледа алтернативен третман.

Истовремена употреба на циклоспорин и такролимус мора да се избегнува поради ризикот за нефротоксичност и фармакокинетски интеракции преку CYP3A4 и / или P- gp (видете дел 4.4).

Влијание на терапијата со DAA (антивирусно директно дејство)

Фармакокинетиката на циклоспорин може да биде под влијание на промените во функцијата на црниот дроб за време на терапијата со DAA. поврзана со клиренсот на вирусот на хепатитис Ц. Потребно е внимателно следење и прилагодување на потенцијалната доза на циклоспорин за да се обезбеди постојана ефикасност.

Ефектите од циклоспорин на други лекови

Циклоспоринот е инхибитор на CYP3A4, на ефлуksen транспортер P- гликопротеин (P-gp) и органски анионски преносни протеини (OATP) на повеќе лекови. Кoadминистрација на лекови кои се субстрати на CYP3A4, P-gp и OATP со циклоспорин може да ги зголеми плазматските нивоа на коадминистрираните лекови кои се субстрати на овој ензим и / или на транспортерот.

Некои примери се наведени подолу:

Циклоспорин може да го намали клиренсот на *дигоксин*, *колхицин*, *HMG-CoA редуктаза инхибитори (статици)* и *етопосид*. Ако било кој од овие лекови се користи истовремено со циклоспорин, потребно е блиско клиничко набљудување со цел да се овозможи рано откривање на токсични манифестации на лековите, проследено со намалување на дозата или повлекување на лекот. Кога се администрира истовремено со циклоспорин, дозата на статини треба да се намали и истовремена употреба на одредени статини треба да се избегнува во согласност со препораките во упатството. Промени на изложеност на најчесто користените статини со циклоспорин се сумирани во Табелата 1. Терапијата со статини треба привремено да се повлече или прекине кај пациенти со знаци и симптоми на миопатија или кај оние со предиспонирачки ризик фактори за тешка бубрежна повреда, што вклучува затајување на бубрезите заради рабдомиолиза.

Табела 1. Краток преглед на промени во изложеност на најчесто користените статини со циклоспорин

Статин	Достапни дози	Колку пати се менува изложеноста со циклоспорин
аторвастатин	10-80 mg	8-10
симвастатин	10-80 mg	6-8
флувастатин	20-80 mg	2-4
ловастатин	20-40 mg	5-8
правастатин	20-80 mg	5-10
росувастатин	5-40 mg	5-10
питавастантин	1-4 mg	4-6

Се препорачува претпазливост кога се коадминистрира перканидин со циклоспорин (видете дел 4.4).

По истовремена употреба на циклоспорин и *алискирен*, *P-gp* супстрат, *Стах* на алискирен се зголемила за околу 2,5 пати и *AUC* за околу 5 пати. Сепак, фармакокинетскиот профил на циклоспорин не е значително променет. Кoadминистрација на циклоспорин и алискирен не се препорачува (видете дел 4.3).

Истовремена употреба на дабигатран етексилат не се препорачува поради инхибиторната активност на циклоспорин на *P-gp* (видете дел 4.3).

Истовремената употреба на *нифедипин* со циклоспорин може да резултира со зголемена стапка на гингивална хиперплазија во споредба со забележаната кога циклоспорин е применет како монотерапија.



Откриено е дека истовремена употреба на *диклофенак* и *циклоспорин* резултира со значително зголемување на биорасположивоста на *диклофенак*, со можна последица од реверзибилно оштетување на реналната функција. Зголемување на биорасположивоста на *диклофенак* е најверојатно предизвикано од намалувањето на неговиот ефект на прв премин. Ако *НСАИЛ* со низок ефект на прв премин (на пример, ацетилсалицилна киселина) се дадени заедно со *циклоспорин*, не се очекува никакво зголемувањето на нивната биорасположивост.

Покачувањата на серумскиот креатинин е забележано во студиите во кои се користел *еверолимус* или *сиролимус* во комбинација со *циклоспорин* за микроемулзија во полна доза. Овој ефект е често реверзибилен со намалување на дозата на *циклоспорин*. *Еверолимус* и *сиролимус* имале само мало влијание врз фармакокинетиката на *циклоспорин*. Кoadминистрација на *циклоспорин* значително го зголемува крвното ниво на *сиролимус* и *еверолимус*.

Претпазливост е потребна при истовремена употреба на *лекови кои штедат калиум* (на пример, диуретици кои штедат калиум, *АКЕ* инхибитори, антагонисти на ангиотензин II рецепторите) или *лекови кои содржат калиум*, бидејќи тие можат да доведат до значително зголемување на серумскиот калиум (видете дел 4.4).

Циклоспорин може да ги зголеми плазматските концентрации на *репаглинид* во плазмата и со тоа да го зголеми ризикот од хипогликемија.

Кoadминистрација на *босентан* и *циклоспорин* кај здрави доброволци ја зголемува изложеноста на *босентан* за неколку пати и имало намалување изложеноста од 35%. Кoadминистрација на *циклоспорин* со *босентан* не се препорачува (видете погоре дел "Лекови кои го намалуваат нивото на *циклоспорин*" и делот 4.3).

Употреба на повеќекратна доза на *амбрисентан* и *циклоспорин* кај здрави доброволци резултирало со околу 2 пати зголемување на изложеноста на *амбрисентан*, додека изложеноста на *циклоспорин* маргинално се зголемила (околу 10%).

Значително зголемување на изложеноста на *антрациклински антибиотици* (на пример, *доксорубицин*, *митоксантрон*, *даунорубицин*) биле забележани во онкологијата кај пациенти при интравенска коадминистрација на *антрациклински антибиотици* и многу високи дози на *циклоспорин*.

За време на третманот со *циклоспорин*, вакцинацијата може да биде помалку ефикасна и употреба на живи атенуирани вакцини треба да се избегнува.

Педијатриска популација

Интеракциски студии се изведени само кај возрасни лица.

4.6. Плодност, бременост и доене

Бременост

Испитувањата кај животни покажале репродуктивна токсичност кај стаорци и зајаци. Искуството од употребата на *циклоспорин* кај бремени жени е ограничено. Кај бремени жени кои примаат имunosупресивна терапија по трансплантација, вклучувајќи *циклоспорин* и терапии кои содржат *циклоспорин*, постои ризик од предвремено породување (<37 недели).



Достапен е ограничен број на извештаи за децата изложени на циклоспорин во матката, на возраст до околу 7 години. Бубрежна функција и крвниот притисок кај овие деца биле во нормални граници. Сепак, нема соодветни и добро контролирани студии кај бремени жени и затоа циклоспорин не смее да се користи за време на бременост, освен ако потенцијалната корист за мајката го оправдува потенцијалниот ризик за фетусот. Содржина на етанол во Equoral формулациите, исто така, треба да се земе во предвид кај бремени жени (видете дел 4.4).

Доење

Циклоспорин се излачува во мајчиното млеко. Содржината на етанол во Equoral формулациите, исто така, треба да се земе во предвид кај жени кои дојат (видете дел 4.4). Мајки кои примаат третман со Equoral не треба да дојат, поради потенцијалот на Equoral да предизвика сериозни несакани дејства при доење на новороденчиња / доенчиња. Треба да се направи одлука дали мајката да го прекине доењето или користењето на лекот, земајќи ја во предвид важноста на лекот за мајката.

Плодност

Постојат ограничени податоци за ефектот на Equoral на плодноста кај луѓето (видете дел 5.3).

4.7. Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Нема податоци за влијанието на циклоспорин на способноста за возење и ракување со машини.

4.8. Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Главните несакани дејства забележани во клиничките испитувања и поврзани со администрација на циклоспорин вклучуваат бубрежна дисфункција, тремор, хирзутизам, хипертензија, дијареја, анорексија, гадење и повраќање.

Серија на несакани дејства поврзани со терапијата со циклоспорин зависат од дозата и реагираат на намалувањето на истата. Во различни индикации целиот спектар на овие несакани дејства е практично ист, но постојат разлики во инциденцата и тежината. Како резултат на повисока почетна доза и подолго лекување за одржување по трансплантацијата, несакани дејства се почести и обично потешки кај трансплантирани пациенти отколку кај оние со други индикации.

Инфекции и инфестации

Ризикот од инфекции (вирусни, бактериски, габични, паразитски) се зголемува кај пациентите на имunosупресивни терапии, вклучувајќи циклоспорин и терапевтски режими кои содржат циклоспорин (видете дел 4.4). Може да се појават и генерализирани и локализирани инфекции. Може да дојде до влошување на веќе постоечките инфекции, а реактивацијата на полиомавирусни инфекции може да доведе



до нефропатија поврзана со полиомвирусот (PVAN) или до прогресивна мултифокална леукопатија (PML) поврзана со JC вирус. Има сериозни и / или фатални исходи од такви инфекции.

Бенигни, малигни и неспецифични неоплазми (вклучувајќи цисти и полипи)

Ризикот од развој на лимфоми или лимфопролиферативни пореметувања и други малигни заболувања, особено на кожата, зголемен е кај пациенти на имunosупресивна терапија, вклучувајќи циклоспорин и терапевтски режими кои содржат циклоспорин. Фреквенцијата на овие малигни заболувања се зголемува со интензитетот и траењето на терапијата (видете дел 4.4). Некои малигни тумори може да бидат смртоносни.

Табеларен приказ на несакани дејства од клиничките испитувања

Несакани дејства од лекот во клиничките испитувања (Табела 2) се наведени во согласност со класификацијата по органски системи по MedDRA. Во рамките на секој органски систем, несаканите дејства се рангирани според фреквенција, почнувајќи од најчестите. Во рамките на секоја група, несаканите дејства се презентирани по редослед на намалување на сериозноста. Освен тоа соодветната категорија на фреквенција за секоја несакана реакција се темели врз основа на следнава конвенција (CIOMS III): Многу чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$, $<1/10$); Помалку чести ($\geq 1/1000$, $<1/100$); ретки ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); многу ретки ($<1/10000$); не е познато (не може да се процени од достапните податоци).

Табела 2: Несакани дејства од лекот во клиничките испитувања

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Чести: леукопенија

Помалку чести: тромбоцитопенија, анемија

Ретки: хемолитичко-уремиски синдром, микроангиопатска хемолитичка анемија,

Непознато: *тромботска микроангиопатија, тромботска тромбоцитопеничка пурпура

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Многу чести: хиперлипидемија

Чести: хипергликемија, анорексија, хиперурикемија, хиперкалиемија, хипомагнезиемија

Нарушувања на нервниот систем

Многу чести: тремор, главоболка

Чести: конвулзии, парестезија.

Помалку чести: енцефалопатија вклучувајќи постериорен реверзибилен енцефалопатиски синдром (PRES), знаци и симптоми како што се напади, конфузија, дезориентираност, намалена способност за реакција, нервоза, несонница, визуелни нарушувања, кортикално слепило, кома, пареза, церебеларна атаксија.

Ретки: моторна полиневропатија

Многу ретки: едем на оптички диск вклучувајќи папилоедем, со можено нарушување на видот, секундарно како последица на бенигна интракранијална хипертензија.

Непознато: *мигрена



Нарушувања на увото и лабиринтот
*Непознато**: Оштетување на слухот[#]

Васкуларни заболувања
Многу чести: хипертензија
Чести: црвенило

Гастроинтестинални пореметувања
Чести: гадење, повраќање, нелагодност/абдоминална болка, дијареја, гингивална хиперплазија, пептичен улкус
Ретки: панкреатитис

Хепатобилијарни пореметувања
Чести: абнормална хепатална функција (видете дел 4.4)
*Непознато**: хепатотоксичност и повреди на црн дроб вклучувајќи холестаза, жолтица, хепатитис и затајување на црн дроб понекогаш со смртен исход (видете дел 4.4)

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво
Многу чести: хирзутизам
Чести: акни, хипертрихоза
Помалку чести: алергиски осип

Нарушувања на мускулно-скелетното и сврзното ткиво
Чести: мијалгија, грчеви во мускулите
Ретки: мускулна слабост, миопатија.
*Непознато**: болка во долните екстремитети

Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем
Многу чести: ренална дисфункција (видете дел 4.4)

Нарушувања на репродуктивниот систем и градите
Ретки: менструални нарушувања, гинекомастија

Општи нарушувања и реакции на местото на апликација
Чести: пирексија, замор.
Помалку чести: едеми, зголемување на телесната тежина.

*Несаканите дејства пријавени по ставање на лекот во промет при што зачестеноста на несаканите реакции е непозната заради неутврдена популација.
[#] Оштетување на слухот е забележано во постмаркетиншката фаза кај пациенти со високи нивоа на циклоспорин.

Други несакани дејства пријавени по ставање на лекот на пазарот
Потикнати и спонтани извештаи за хепатотоксичност и оштетување на црниот дроб, вклучувајќи холестаза, жолтица, хепатитис и затајување на црниот дроб, биле пријавени кај пациенти лекувани со циклоспорин. Повеќето пријави биле од пациенти со значаен коморбидитет, основни болести, и други пропратни фактори вклучувајќи



ги и инфективните компликации и истовремена примена на лекови со хепатотоксичен потенцијал. Во некои случаи, главно кај трансплантирани пациенти евидентиран е и фатален исход (видете дел 4.4)



Акутна и хронична нефротоксичност

Пациенти кои примаат инхибитори на калцинеурин (CNI), вклучувајќи циклоспорин и режими што содржат циклоспорин, изложени се на зголемен ризик од акутна или хронична нефротоксичност. Имало извештаи од клинички испитувања и после ставање на лекот на пазар поврзани со употребата на циклоспорин. Во случаи на акутна нефротоксичност пријавени се нарушувања на хомеостазата на јоните, како што се хиперкалиемија, хипомагнезијемија и хиперурикемија. Случаи во кои се забележани хронични морфолошки промени вклучувале артериоларна хијалиноза, тубуларна атрофија и интерстициска фиброза (видете дел 4.4).

Болка во долните екстремитети

Изолирани случаи на болка во долните екстремитети се пријавени во согласност со циклоспорин. Болката на долните екстремитети, исто така е забележана како дел од синдромот индуциран со инсуфициенција на Калциневрин инхибитори (CIPS).

Педијатриска популација

Клиничките студии вклучувале деца од 1 годишна возраст кои употребувале циклоспорин дози со безбедносен профил споредлив со оној кај возрасните.

Пријавување на несаканите дејства

После добивањето на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано пратење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Орален LD₅₀ на циклоспорин е 2,329 mg / kg кај глвци, 1,480 mg / kg кај стаорци и > 1.000 mg / kg кај зајаци. Интравенска LD₅₀ е 148 mg / kg кај глвци, 104 mg / kg кај стаорци и 46 mg / kg кај зајаци.

Симптоми

Искуството со акутно предозирање со циклоспорин е ограничено. Перорална доза на циклоспорин до 10 g (околу 150 mg / kg) се поднесувала со релативно мали клинички последици, како што се повраќање, поспаност, главоболка, тахикардија, а кај мал број на пациенти умерено тешко реверзибилно оштетувања на функцијата на бубрезите. Сепак, сериозни симптоми на интоксикација се пријавени по случајно парентерално предозирање со циклоспорин кај предвремено родени новороденчиња.

Терапија

Во сите случаи на предозирање треба да се следат општите супортивни мерки и се применува симптоматско лекување. Форсирано повраќање и лаважа на желудникот



може да бидат корисни во тек на првите неколку часа од пероралното предозирање. Циклоспоринот не може во некоја поголема мерка да се отстрани со дијализа ниту со хемоперфузија со активен јаглен.

5 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:

Имуносупресиви; инхибитори на калцинеурин АТС: L04AD01

Циклоспорин (исто така познат како циклоспорин А) е цикличен полипептид и се состои од 11 аминокиселини. Претставува потентен имуносупресив, кој кај животните го продолжува преживувањето на алогени трансплантати на кожата, срцето, бубрезите, панкреасот, коскената срцевина, тенкото црево и белите дробови. Студиите покажуваат дека циклоспоринот го сопира развојот на клеточно-посредувани реакции, вклучувајќи и имунитет на алогениот трансплантат, одложена кожна преосетливост, експериментален алергиски енцефаломиелитис, Freund-ов адјувантен артритис, болеста графт против домаќин (GVHD), а исто така производство на антитела зависни од Т-клетките. На клеточно ниво тој го инхибира производството и ослободувањето на лимфокини вклучувајќи интерлеукин 2 (фактор на раст на Т-клетките, TCGF). Се смета дека циклоспорин ги блокира лимфоцитите во мирување во фазите G0 или G1 на клеточниот циклус, и го инхибира антиген поттикнатото ослободување на лимфокини од активирани Т-клетки.

Сите достапни докази укажуваат дека циклоспорин делува специфично и реверзибилно на лимфоцитите. За разлика од цитостатиците, не ја потиснува хематопоезата и нема ефект врз функцијата на фагоцитите.

Извршени се успешни трансплантации на цврсти органи и на коскената срцевина кај човекот преку користење на циклоспорин за спречување и лекување на отфрлање и GVHD. Циклоспорин успешно се користи како кај пациенти со трансплантат на црн дроб позитивни на хепатитис Ц вирусот (HCV) така и на негативни на HCV. Корисните ефекти на терапијата со циклоспорин, исто така се покажале во различни болести за кои се знае или за кои се претпоставува дека се од автоимуното потекло.

Педијатриска популација: циклоспорин се покажал како ефикасен во стероид-зависен нефротски синдром.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорпција

По перорална администрација на циклоспорин, врвните концентрации во крвта на циклоспорин се постигнуваат во рок од 1-2 часа. Апсолутната перорална биорасположивост на циклоспорин по администрација на Екворал е 20-50%. Околу 13



односно 33% намалување на AUC и C_{max} биле забележани кога циклоспорин бил администриран со високо-масна храна. Односот помеѓу администрираната доза и изложеност (AUC) на циклоспорин е линеарен во рамките на терапевтскиот опсег на дозата. Интер и интра варијабилност на субјекти за AUC и C_{max} е околу 10-20%. Циклоспорин раствор и меки капсули се биоеквивалентни.

Администрација на микроемулгиран циклоспорин резултирало со 59% повисока C_{max} и приближно 29% повисока биорасположивост од циклоспорин. Достапните податоци укажуваат на тоа дека по 1:1 префрлување од циклоспорин на микроемулгиран циклоспорин најниските концентрации во полната крв се споредливи и остануваат во саканиот терапевтски опсег. Администрацијата на микроемулгиран циклоспорин ја подобрува дозната линеарност во циклоспорин изложеноста (AUC₀₋₁₂). Тоа обезбедува поконзистентен апсорпционен профил со помало влијание од истовремено внесување на храна или од дневен ритам споредено со циклоспорин.

Дистрибуција

Циклоспорин во голема мера се дистрибуира надвор од волуменот на крвта, со просечен волумен на дистрибуција од 3,5 l/kg. Во крвта е 33 до 47% присутен во плазмата, 4-9% во лимфоцитите, од 5 до 12% во гранулоцитите, и 41-58% во еритроцитите. Во плазмата, околу 90% се врзува за протеините, најмногу липопротеини.

Биотрансформација

Циклоспорин екстензивно се биотрансформира до приближно 15 метаболити. Биотрансформацијата главно се одвива во црниот дроб преку цитохром P450 3A4 (CYP3A4), а главните патишта на метаболизам се состојат од моно-и дихидроксилација и N- деметилација на различни положби од молекулата. Сите досега идентификувани метаболити содржат непроменета пептидна структура на матичното соединение а некои имаат слаба имуносупресивна активност (до една десетина од активноста на непроменет лек).

Елиминација

Екскрецијата е првенствено билијарна, а само 6% од пероралната доза се излачува во урината. Само 0,1% се излачува во урината како непроменето матично соединение. Постои голема варијабилност во податоците пријавени за терминалниот полуживотот на циклоспоринот во зависност од анализата која се применува и целната популација. Терминалниот полуживот се движи од 6,3 часа кај здрави доброволци до 20,4 часа кај пациенти со тешки заболувања на црниот дроб (видете дел 4.2 и 4.4). Полуживотот на елиминација кај бубрежно-трансплантирани пациенти е околу 11 часа, со опсег помеѓу 4 и 25 часа.

Посебни популации

Пациенти со бубрежно оштетување

Во студија изведена кај пациенти со терминална затајување на бубрезите, системскиот клиренс бил околу две третини од средниот системски клиренс кај пациенти со



нормално функционирање на бубрезите. Помалку од 1% од администрираната доза се отстранува со дијализа.

Пациенти со хепатално оштетување

Зголемување од приближно 2 до 3 пати изложеност на циклоспорин може да се забележи кај пациенти со хепатално оштетување. Во студија изведена кај пациенти со тешко заболување на црниот дроб со цироза докажана со биопсија, терминалниот полуживот бил 20,4 дена (опсег помеѓу 10,8-48,0 часа) во споредба со 7,4-11,0 часа кај здрави доброволци.

Педијатриска популација

Фармакокинетските податоци од педијатриски пациенти на кој им бил даден циклоспорин се многу ограничени. Кај 15 пациенти со трансплантиран бубрег на возраст од 3 -16 години, клиренсот на циклоспорин од полната крв по интравенска администрација на циклоспорин бил $10,6 \pm 3,7 \text{ ml / min / kg}$ (анализа: Cyclo-trac specific RIA). Во една студија кај 7 пациенти со трансплантиран бубрег на возраст од 2-16 години, циклоспорин клиренсот се движел од 9,8 до 15,5 ml / min / kg. Кај 9 трансплантирани пациенти на црниот дроб на возраст од 0,65-6 години, клиренсот бил $9,3 \pm 5,4 \text{ ml / min / kg}$ (анализа: HPLC). Во споредба со возрасната трансплантирана популација, разликите во биорасположивоста меѓу орални формулации на циклоспорин во педијатријата се споредливи со оние забележани кај возрасните.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Циклоспорин не дал докази за мутагени или тератогени ефекти во стандардните тест системи со перорална администрација (стаорци до 17 mg / kg / ден и зајаци до 30 mg / kg / ден перорално). При токсични дози (стаорци при 30 mg / kg / ден и зајаци при 100 mg / kg / ден перорално), циклоспорин бил ембрио и фетотоксичен на што упатува зголемената пренаталната и постнаталната смртност и намалената фетална тежина, заедно со поврзани скелетни ретардации.

Во две објавени научни истражувања на зајаци изложени на циклоспорин *in utero* (10 mg / kg / ден субкутано) имало намален број на нефрони, ренална хипертрофија, системска хипертензија, прогресивна бубрежна инсуфициенција до 35 недели возраст. Бремни стаорци кои примале 12 mg / kg / ден циклоспорин интравенски (два пати од препорачаната човечка интравенска доза) имале фетуси со зголемена инциденца на дефект на вентрикуларен септум. Овие наоди не биле воочени и кај други видови и нивната важност за луѓето е непозната. Не се покажало нарушување на плодноста во студиите кај машки и женски стаорци.

Циклоспорин бил испитуван во голем број на *in vitro* и *in vivo* тестови за генотоксичност и немало никакви докази за мутаген клинички релевантен потенцијал.

Испитувања на канцерогеност се спроведени кај машки и женски стаорци и глупци. Во истражување со траење од 78 недели кај глупци при администрирани дози од 1,4 и 16 mg/kg/дневно, откриени се докази за статистички значаен тренд на лимфоцитен лимфом кај женките, и инциденца на хепатоклеточен карцином била многу повисока кај



мажјаци кои примале средна доза во споредба со контролната група. Висока инциденца на аденома на Лангерхансови тела била пријавена во 24 месечно истражување на стаорци на кои им биле давани дози од 0,5, 2 и 8 mg/kg/дневно споредено со контролната група. Хепатоцелуларниот карцином и аденомата на Лангерхансовите тела не биле дозно поврзани.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Содржина на капсулата:

Equoral 25mg, 50mg, 100mg капсула, мека

етанол безводен

полиглицерол-3 олеат

полиглицерол-10 олеат

макроголглицеролхидроксистеарат

α -токоферол

Состав на меката капсула

Equoral 25mg, 50mg капсула, мека

желатин

глицерол 85%

сорбитол течен некрystalизирачки

железо оксид жолт (E172)

титан диоксид (E171)

глицин

Equoral 100mg капсула, мека

желатин

глицерол 85%

сорбитол течен некрystalизирачки

железо оксид кафен (E172)

титан диоксид (E171)

глицин

6.2 Инкомпатибилност

На температура над од 40°C капсулите може да омекнат или да се деформираат. Зголемена релативна влажност над 75 % може да предизвика омекнување или деформација на капсулите или може да доведе до други негативни последици, првенствено микробиолошка контаминација на желатинот.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување



Да се чува на температура под 30°C.

Да се чува заштитено од ладно и замрзнување.

Капсулите мора да се чуваат во оригиналното пакување до употреба.

6.5 Пакување

50 (5x10) капсули во (Al/Al) блистер.

6.6 Инструкции за употреба, ракување и диспозиција

Нема посебни барања.

Неупотребениот лек или отпаден материјал се уништува согласно локалните прописи.

7 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје

Ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје Р.Северна Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

EQUORAL® 25 mg : 15-6581/14

EQUORAL® 50 mg : 15-6580/14

EQUORAL® 100 mg : 15-6579/14

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ

04.2010/01.2015

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2023 година

