

Приложение 1

Кратка характеристика на продукта



Ciclo

Capsules

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА



1. Търговско име на лекарствения продукт:

Ciclo

/Цикло/

2. Количествен и качествен състав:

1 капсула съдържа 25 mg ciclosporin.

3. Лекарствена форма:

Капсули

4. Клинични данни:

4.1. Показания:

1. - Профилактика на остро и хронично отхвърляне на трансплантата след алогенна трансплантация на бъбреци, черен дроб, сърце, комбинирана трансплантация сърце-бял дроб, бял дроб и панкреас, в комбинация с други имunosупресори
 - Лечение на реакцията на отхвърляне при пациенти, предварително лекувани с други имunosупресори
2. Профилактика и лечение на реакцията на трансплантата срещу реципиента (graft-versus-host disease - GVHD) след алогенна трансплантация на костен мозък
3. Лечение на тежък ендогенен увеит
 - при манифестиран, неинфекциозен интермедиерен увеит или последващ риск от ослепяване, ако стандартната терапия се окаже неефективна или води до нежелани лекарствени реакции.
 - Увеит на Behçet с рецидивиращо възпаление на ретината
4. Лечение на много тежки, неподатливи на лечение форми на псориазис (по-специално плочковиден псориазис), които не могат да бъдат третирани ефективно с конвенционална системна терапия.
5. Лечение на стероидно зависим и стероидно резистентен нефротичен синдром, свързан с нарушения на гломерулната функция, като минимални изменения на гломерулите, фокална сегментна гломерулосклероза или мембранозен гломерулонефрит, при възрастни и деца, при които глюкокортикоидите и алкилиращите агенти не са достатъчно ефективни или не могат да бъдат използвани поради повишения риск.

Ciclosporin може да бъде прилаган, за да се постигне ремисия или да се предотврати рецидивирание. Също така може да се използва за предпазване от рецидив след постигане на

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-824/07-07.07	
653/23.03.04	<i>[Signature]</i>



ремисия при приложение на стероиди, за да се намали дозата на кортикостероидите.

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

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

4.2. Дозировка и начин на приложение:

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

Допълнителна информация за пациенти след преминаване от друг лекарствен продукт съдържащ ciclosporin към Ciclo 25 mg капсули.

Пациенти след трансплантация

Общо новата дозировка може да бъде давана в съотношение 1:1 с предишната дозировка: плазмената концентрация обикновено трябва да бъде сравнима с предишните концентрации. В някои случаи може да се наблюдава клинически значимо повишаване или редуция на бионаличността на Ciclo 25 mg капсули. Поради тази причина плазмената концентрация трябва да бъде проследявана в рамките на 4-7 дни от промяната и ако е необходимо съответно дозата да бъде променена. Допълнително най-малко 2 месеца след промяната трябва да бъдат проследявани други клинични параметри като серумен креатинин и кръвно налягане.



Други показания освен пациенти след трансплантация

Новата дозировка при показанията тежък ендогенен увеит и нефротичен синдром трябва също да бъде давана в съотношение 1:1 с предишната доза. По време на промяната трябва да бъдат проследявани плазмените концентрации, при което те трябва да бъдат общо сравними с наблюдаваните преди това. В някои случаи може да се наблюдава клинически зна чимо повишаване или редукция на бионаличността на Ciclo 25 mg капсули. Определеното за тези показания мониториране на плазмените концентрации (Виж горе Дозировка) трябва да бъде проведено в рамките на 4-7 дни от промяната и ако е необходимо дозата да бъде съответно променена. Пациентите трябва да бъдат непосредствено проследявани за симптоми на увеличаване честотата на нежеланите реакции. Също най-малко 2 месеца след промяната трябва да бъдат проследявани клиничните параметри като серумен креатинин и кръвно налягане.

Новата дозировка при индикацията тежък ревматоиден артрит също се дава в съотношение 1:1 с предишната доза, за да се избегне риска от екзацербация на симптомите след промяната. В първите седмици от промяната, поради възможността от повишаване бионаличността на Ciclo 25 mg капсули, е възможно да се засили риска от нежелани реакции. Пациентите трябва да бъдат непосредствено мониториран и ако е необходимо дозата да бъде съответно променена. Кръвното налягане и креатининовите концентрации трябва да бъдат мониториран и 2, 4 и 8 седмици след промяната. (Виж препоръки при дозиране).

При пациенти с "много тежки форми на псориазис" и "тежки упорити форми на atopичен дерматит" същата процедура, прилагана в началото на лечението, е необходимо да бъде адаптирана при промяна. Пациентът трябва в началото да получи дневна доза от 2,5 mg/kg телесно тегло, приета в два отделни приема и след това дозата да бъде титрирана до най-малката ефективна доза, както е описано по-долу. Тъй като е възможно повишаване на бионаличността на Ciclo 25 mg капсули в някои случаи, в първите седмици след промяната е възможен повишен риск от нежелани реакции. Пациентите трябва да бъдат непосредствено мониториран и ако е необходимо дозата да



бъде съответно променена. Кръвното налягане и креатининовите концентрации трябва да бъдат мониторирани 2, 4 и 8 седмици след промяната при последните две споменати терапевтични индикации. (Виж “препоръки при дозиране” за всякакви по-нататъшни мерки).

Прилагат се следните препоръки при дозиране:

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

Пациентите са информирани от листовката, че техният лекуващ лекар ще ги консултира за броя капсули, които трябва да приемат.

а) Пациенти с органна трансплантация

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

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

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

б) Пациенти с трансплантация на костен мозък

Обикновено ciclosporin се прилага само в кратък срок в комбинация с метотрексат, за да се предотврати GVHD след



това се прекъсва приложението му. Оптималната доза трябва да бъде определена индивидуално. Общо терапията с ciclosporin трябва да бъде започната с интравенозно приложение на доза от 2,5-5 mg /kg телесно тегло/ден 1-2 дни преди костномозъчна трансплантация. След като пациентът може вече да понася перорална медикация, той трябва да премине към перорална доза от средно 12,5 mg/kg телесно тегло/ден. Терапията трябва да бъде продължена при дозировка от 12,5 mg ciclosporin/kg телесно тегло/ден най-малко за 3-6 месеца и след това може постепенно да бъде намалена преди прекъсване приложението на ciclosporin.

в) Терапия на остра GVHD

Началната доза е 12,5-15 mg ciclosporin/kg телесно тегло/ден р.о.: терапията трябва да бъде продължена при тази начална дозировка в рамките на 50 дни. След това дозата може да бъде намалена с 5% през интервали от една седмица, преди приложението на ciclosporin да може да бъде прекъснато след около 20 седмици.

Терапията с ciclosporin може да бъде започната отново, ако се появи отново GVHD след прекъсване на приложението на продукта.

Забележки към т. а), б) и в)

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

Съществува само ограничен опит при приложението на ciclosporin при деца. Не са отбелязани специфични проблеми при приложение на ciclosporin в препоръчителни дози при деца над 1 година.

При децата е наблюдаван толеранс и са били необходими по-високи дози/kg телесно тегло в сравнение с възрастните при различни клинични проучвания. Поради по-високия клирънс на ciclosporin при деца е възможно при тази група пациенти да са необходими по-високи дози, за да се постигнат плазмените концентрации, наблюдавани при възрастни. Някои определени



състояния (напр. чернодробна трансплантация, включваща Roux-en-Y анастомоза, кистична фиброза, синдром на късото черво) са свързани с малабсорбцията на ciclosporin. При преминаване от продукт, съдържащ ciclosporin, който не е под форма на микроемулсия, към Ciclo 25 mg капсули, при пациентите може да се забележи подобряване на абсорбцията на ciclosporin .

Определяне на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция

Не са били проведени специфични проучвания на фармакокинетиката на ciclosporin при пациенти с трансплантация и нарушена бъбречна функция. Тъй като повишаването на серумните нива на креатинина и понижаването на креатининовия клирънс могат също да бъдат признаци на остра реакция на отхвърляне, особено след бъбречна трансплантация, дозата трябва да се определя само след внимателна преценка на съотношението полза/риск, като се прецени общата клинична картина и плазмените концентрации на ciclosporin.

Определяне на дозата при пациенти с нарушена чернодробна функция

В някои случаи могат да се наблюдават големи промени във фармакокинетиката на ciclosporin при наличие на чернодробна дисфункция. Поради това е задължително непосредствено мониториране на плазмените нива (C_{min}) на ciclosporin при пациенти с нарушена чернодробна функция и дозата трябва да бъде определена адекватно (виж 5.2 Фармакокинетични свойства).

Деца

Тъй като клирънса на ciclosporin е по-висок при децата, за тези пациенти е възможно да бъде необходима по-висока доза ciclosporin, за да се достигнат плазмените концентрации, наблюдавани при възрастни.

Пациенти в напреднала възраст

Съществуват само ограничени данни за употребата на ciclosporin при пациенти в напреднала възраст. Свързаните с възрастта фактори, като нарушена бъбречна функция, могат да доведат до



необходимост от непосредствено проследяване и определяне на дозата при тази група пациенти.

г) Тежък ендогенен увеит

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

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

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

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

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

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

е) Много тежки форми на псориазис

Тъй като ciclosporin може да наруши бъбречната функция, базовата плазмена концентрация на креатинин трябва да бъде



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

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

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

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

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

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

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

ж) Нефротичен синдром

Дозата трябва да бъде определена индивидуално, като се отчита ефикасността (протеинурия) и сигурността



концентрациите на серумния креатинин). Дозата не трябва да надвишава 5 mg ciclosporin/kg телесно тегло/ден при възрастни и 6 mg ciclosporin/kg телесно тегло/ден при деца.

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

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

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

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

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

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

Може да се препоръча приложение на ciclosporin в комбинация с ниски дози перорални кортикостероиди, ако ефикасността на ciclosporin, приложен самостоятелно, не е задоволителна.



особено при пациенти с резистентен към стероиди нефротичен синдром.

з) Тежък ревматоиден артрит

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

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

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

Препоръчителната доза през началните 6 седмици от лечението е 2,5 mg ciclosporin/kg телесно тегло/ден, приета в два отделни приема. Ако е необходимо, в зависимост от поносимостта дозата може да бъде намалена под 2,5 mg ciclosporin/kg телесно



тегло/ден. Ако терапевтичният ефект е незадоволителен, дневната доза може да бъде увеличена постепенно в зависимост от толерантността. Дневната доза от 4 mg ciclosporin/kg телесно тегло/ден обикновено не трябва да бъде надвишавана. В някои отделни случаи може да бъде допуснато увеличаване на дозата до 5 mg ciclosporin/kg телесно тегло/ден. Ако дозата се увеличи преди това, няма да бъде възможна правилна преценка на ефекта на субстанцията и съществува риск от предозиране.

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

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

и) Тежки упорити форми на atopичен дерматит

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

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

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

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

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

При пациенти с крайно тежки симптоми може да се допусне начало на терапията с доза от 5 mg ciclosporin/kg телесно тегло/ден, за да се овладеят по-бързо симптомите. При



постигане на задоволителен резултат дозата трябва да се намали постепенно и ако е възможно приемът на ciclosporin да се прекрати.

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

Начин и продължителност на приложение

Отделните дози ciclosporin трябва да бъдат прилагани по едно и също време на деня.

Капсулите се приемат цели с вода от чешмата или ябълков сок. Те не трябва да се приемат със сок от грейпфрут.

Показания при трансплантации:

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

Тежък ендогенен увеит:

Продължителността на приложение трябва да бъде 3-16 месеца.

Много тежки форми на псориазис:

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

Нефротичен синдром:

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

Тежък ревматоиден артрит:

Съществуват данни за приложението на ciclosporin при клинични проучвания за периоди до 12 месеца. Няма достатъчно данни за



приложението на ciclosporin за по-продължителни периоди от време. Ако не се наблюдава видимо подобрене след 3 месечно лечение, приложението на ciclosporin трябва да бъде преустановено.

Тежки упорити форми на персистиращ атопичен дерматит:
Най-общо трябва да се постигне ремисия след 6-8 седмично лечение. Наличният клиничен опит, натрупан при относително малка група от селектирани пациенти, които са реагирали добре на лечението с ciclosporin и не са показали големи проблеми с толерантността, показва, че ако се спазват препоръките за мониториране на терапията (нива на серумния креатинин, кръвно налягане и т.н.) и се прилага средна доза от 2,2 mg ciclosporin/kg телесно тегло/ден, терапията с ciclosporin може да бъде ефективна при задоволителна поносимост за период до 1 година.

4.3. Противопоказания:

Противопоказания за всички концентрации и терапевтични показания

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

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

Ваксинирането с живи ваксини е противопоказано по време на терапия с ciclosporin (виж т. 4.5 "Лекарствени и други взаимодействия").

Противопоказания при други терапевтични показания, различни от трансплантация

- Бъбречна дисфункция (вж. "Нефротичен синдром")
- Неконтролирана хипертония
- Неконтролирани инфекциозни заболявания
- Анамнеза на известен или диагностициран малигнен тумор от всички видове (виж "Много тежки форми на псориазис" и т. 4.8 "Нежелани лекарствени реакции")



Други свързани с показанията противопоказания

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

Много тежки форми на псориазис

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

Ciclosporin не трябва да бъде прилаган едновременно с PUVA, селективна ултравиолетова фототерапия, ретиноиди или имunosупресивна терапия.

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

Тежки упорити форми на персистиращ atopичен дерматит

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

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

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

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба:

Предупреждения

Този продукт съдържа 25,5 об.% алкохол. Ако се прилага както е показан, с всяка доза се набавят до 1,2 g алкохол (24 капсули). Възможен е риск за здравето на пациенти с чернодробно заболяване, алкохолна зависимост, епилепсия или мозъчно



увреждане, при бременни и деца. Ефектът на други лекарствени продукти може да бъде понижен или потенциран.

Предпазни мерки

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

Кръвното налягане трябва да бъде измервано регулярно по време на терапия с Ciclo 25 mg капсули. Трябва да се предприемат съответни мерки за лечение на хипертония.

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

Препоръчва се да се измерят нивата на мазнини в кръвта преди началото и след първия месец от лечението. Ако се наблюдава повишаването им, е необходимо да се обсъди намаляване на дозата на Ciclo 25 mg капсули и/или ограничаване приема на мазнини с храната.

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

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

Ciclosporin не трябва да бъде прилаган в комбинация с други имunosупресори, освен кортикостероиди, въпреки че съществува тенденция за приложението на ciclosporin с азатиоприн или други имunosупресори (всички в ниски дози), за да се намали риска от индуцирано от ciclosporin нарушение на бъбречната функция или бъбречно увреждане.

Прекомерната имunosупресия може да доведе до повишена податливост към инфекции и вероятно развитие на малигнен лимфом (главно не-Ходчкинов лимфом и ретикулосарком).

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



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

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

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

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

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

Ако едновременното приложение на субстанции, които увеличават или намаляват бионаличността на ciclosporin не може да се избегне, се препоръчва непосредствено мониториране на нивата на ciclosporin в кръвта и съответно определяне на дозата, особено при започването и прекратяването на приложението на съпътстващия медикамент. Необходимо е внимание при едновременното приложение на ciclosporin с N-метил-тиотетразолови цефалоспорини.

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



За други показания освен трансплантации

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

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

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

Много тежки форми на псориазис

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

Пациентите трябва да избягват прекомерно излагане на слънчева светлина.

Забележка

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

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



Нефротичен синдром

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

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

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

Терапия на тежки упорити форми на atopичен дерматит

Пациентите трябва да избягват прекомерно излагане на слънчева светлина.

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

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

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



плазмените концентрации на ciclosporin и бъбречната функция и проверка за признаци на нежелани лекарствени реакции на ciclosporin.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия:

Във връзка с едновременното приложение на ciclosporin с други имunosупресори виж т. 4.4 “Специални показания и специални предупреждения за употреба”.

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

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

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

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

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



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

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

При едновременно приложение на ciclosporin с tacrolimus могат да се наблюдават синергични/адитивни нефротоксични ефекти и удължаване на полу-живота на ciclosporin (виж т.4.4 “Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба”).

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

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

При приложението на N-метил тиотретразолови цефалоспорини и ciclosporin са наблюдавани дисулфирам подобни ефекти (напр. Antabus®) (виж също т. 4.4 “Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба”).



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

Сок от грейпфрут взаимодейства със системата cytochrome P450 и по тази причина може да повиши плазмените нива на ciclosporin. Степента на този ефект се различава съществено при различните индивиди и не може да бъде предвидена (виж т. 4.4 "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба").

4.6. Бременност и кърмене:

Ciclosporin не е показал тератогенни ефекти при опити с животни. Ограниченият опит, свързан със сигурността при приложение на продукта при бременни жени също не показва тератогенен потенциал.

Наличната информация показва, че са възможни преждевременно раждане, фетална смърт, нарушено вътрематочно развитие и имunosупресия при новороденото.

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

Ciclosporin и алкохол (съдържа се в капсулите, виж "Състав") преминават в кърмата. Майки, приемащи ciclosporin, не трябва да кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:

Няма известни.



4.8. Нежелани лекарствени реакции:

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

Степени на честота:

Много често $\geq 10\%$, често $\geq 1\%$ до $<10\%$, необичайно $\geq 0,1\%$ до $<1\%$, рядко $\geq 0,01\%$ до $<0,1\%$, много рядко $<0,01\%$

Кръвотворна система

Не често: анемия
Рядко: левкопения
Много рядко: тромбоцитопения в комбинация с микроангиопатична хемолитична анемия с бъбречна недостатъчност (хемолитичен-уремичен синдром)

Гастроинтестинален тракт и черен дроб

Често: хиперпластичен гингивит, гастроинтестинални усложнения, напр. загуба на апетит, гадене, повръщане, диария, гастрит или гастроентерит
Не често: стомашна язва
Рядко: панкреатит
Много рядко: колит

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

Кожа

Често: хипертрихоза
Не често: акне, кожен обрив или кожни алергични реакции, алопеция



Рядко: еритема, пруритус

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

Сърдечно-съдова система

Често: артериална хипертония

Рядко: исхемична болест на сърцето

Имунна система

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

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

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

Мускули

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

Нервна система и сензорни органи

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

Не често: конвулсии

Рядко: моторна полиневропатия, енцефалопатия, която може да бъде проявена в различни форми: състояния на объркване, нарушения в съзнанието с кома в някои случаи, зрителни и слухови нарушения, моторни нарушения, кортикална слепота, оглушаване, пареза



Много рядко: (хемиплегия, тетраплегия), атаксия,
възбуда, смущения в съня
папилоедема

Бъбреци

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

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

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

Ефекти върху метаболизма/лабораторни параметри (виж "Бъбреци" и "Черен дроб")

Често: слабо и обратимо повишаване на плазмените нива на мазнините, особено при едновременно приложение на кортикостероиди

Не често: покачване на телото, хипергликемия, хиперурикемия, подагра, хиперкалиемия или задълбочаване на съществуваща хиперкалиемия, хипомагнезиемия

Други

Не често: фациална едема, обратима дисменорея, аменорея

Рядко: хипертермия, гинекомастия, горещи вълни



4.9. Предозиране:

а) Симптоми на интоксикация

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

б) Терапия на интоксикация

Могат да възникнат преходни нефротоксични ефекти, които общо отзвучават при прекратяване приема на продукта. Ако е необходимо трябва да се обсъдят общи поддържащи мерки. Ciclosporin не се диализира и не може да бъде елиминиран при използването на активен въглен, независимо че малки количества от продукта могат да бъдат отстранени от ентерочернодробното кръвообръщение чрез активен въглен. По тази причина елиминирането може да бъде стимулирано чрез използване на неспецифични мерки като стомашна промивка. Индуцирането на повръщане може да бъде ефективно, ако е възможно да се осъществи през първите часове на приема.

5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства:

Ciclosporin A, ATC: L 04AA 01

Ciclosporin е цикличен полипептид, състоящ се от 11 аминокиселини. Той е силен имunosупресорен агент, който е бил прилаган успешно при алогенна трансплантация – операции на бъбреци, панкреас, костен мозък, черен дроб, сърце и сърце-бял дроб. Ciclosporin е доказал своята ефективност при лечение на различни автоимунни нарушения като тежък ендогенен увеит, много тежка форма на псориазис и нефротичен синдром.

Резултатите от различни проучвания показват, че ciclosporin инхибира развитието на следните клетъчно медиранни реакции: имунитет след алогенна трансплантация, късна реакция на кожна свръхчувствителност, експериментален алергичен енцефаломиелит, артрит на Freund's, реакция на трансплантата срещу реципиента (graft-versus-host disease) и образуване на Т-клетъчно зависими антители.



вероятно блокира неподвижните лимфоцити в G_0 или G_1 фазата на клетъчния цикъл. Той инхибира също продукцията и освобождаването на лимфокини, включително интерлевкин 2. Наличните данни показват, че ciclosporin действа специфично и обратимо върху лимфоцитите.

5.2. Фармакокинетични свойства:

Ciclosporin се разпределя в тялото основно извън циркулиращата кръв и показва видим обем на разпределение от 3-5 l/kg. В кръвта разпределението зависи от концентрацията на активната субстанция: 33-47% е в плазмата, 4-9% в лимфоцитите, 5-12% в гранулоцитите и 41-58% в еритроцитите. В плазмата ciclosporin е свързан средно в 90% с протеините, главно липопротеини.

Ciclosporin се метаболизира средно до 15 различни метаболита. Основният метаболит е цитохром P450-зависима монооксигеназна система в черния дроб. Основният метаболитен път е моно- и дихидроксилиране на различни места от молекулата. Всички до сега идентифицирани метаболити имат цялостна пептидна структура на изходната субстанция. Никой от метаболитите няма повече от 10% от имunosупресорната активност на изходната субстанция. Елиминирането се осъществява основно чрез жлъчните пътища, само 6% от перорално приетата доза се екскретират в урината; само 0,1% от непроменената субстанция се елиминира в урината.

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

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

След промяната на съотношението на дозите от 1:1 към приложението на продукта с по-ниска бионаличност са били установени сравними плазмени концентрации. При много пациенти са наблюдавани по-високи пикови концентрации (C_{max}) и по-висока наличност на Ciclosporin (AUC). При малка



част от пациентите тези ефекти могат да бъдат изявени и да станат клинически значими.

Бионаличност

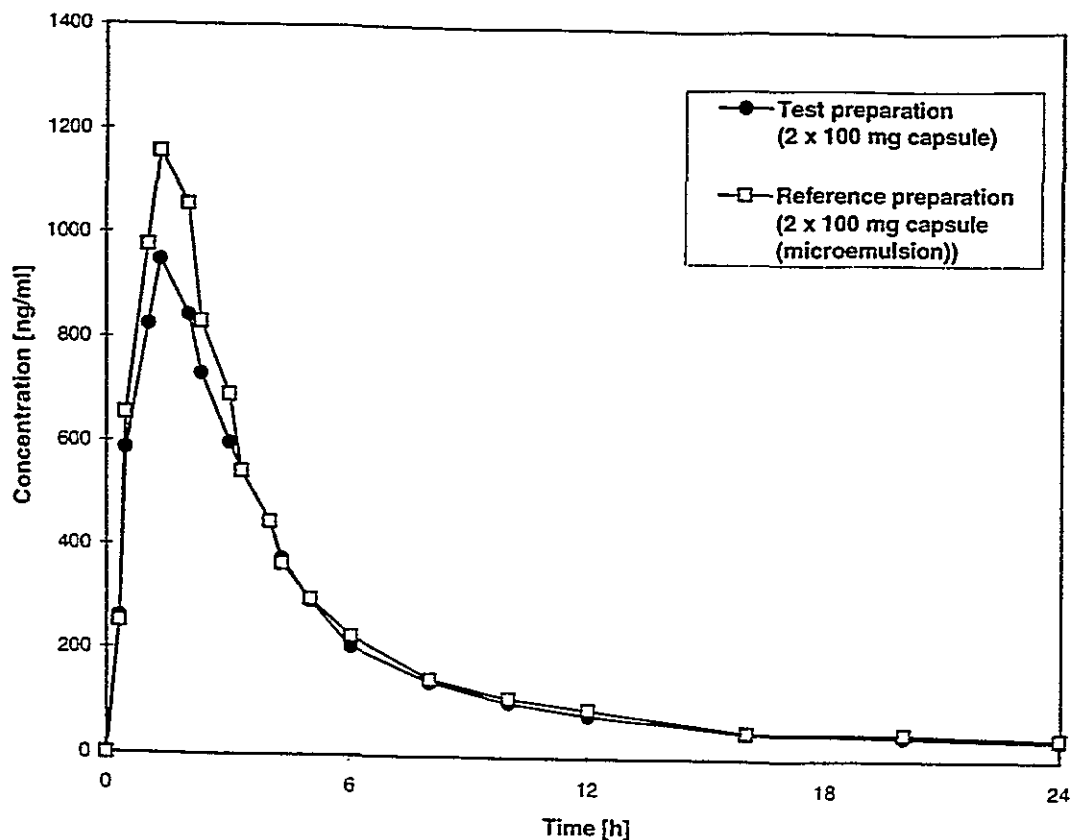
Резултатите след приложението на еднократна доза от 2 меки желатинови капсули от 100 mg в сравнение с референтния препарат (микроемулсионна капсула) при 12 доброволци при проучване, проведено през 1996 год са били следните:

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

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

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





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

Ciclosporin caps. и ciclosporin sol. са биеквивалентни.

5.3. Предклинични данни за безопасност:

Признаците на остра токсичност, наблюдавани след i.v. приложение на ciclosporin при мишки (LD_{50} : 107 mg/kg телесно тегло), плъхове (LD_{50} : 25 mg/kg телесно тегло) и зайци (LD_{50} : >10 mg/kg телесно тегло) са били хипервентилация, умора, мускулни спазми и пилоерекция. След перорално приложение са били наблюдавани също загуба на тегло и диария [LD_{50} : 2329 mg/kg телесно тегло (мишки), 1480 mg/kg телесно тегло (плъхове) и > 1000 mg/kg телесно тегло (зайци)].

Проучванията за хронична токсичност при кучета и резус маймуни са показали, че приложението на перорални дози до 200 mg/kg телесно тегло/ден не е довело до токсични ефекти. При проучвания, проведени при мишки и плъхове над 78 и 104 седмици, е наблюдавана повишена смъртност като резултат от токсични ефекти върху черния дроб и бъбреците при най-високите приложени дози (16 и 8 mg/kg телесно тегло/ден).

Ciclosporin не е показал тератогенни ефекти. Независимо от това, при дози, които са били токсични за майката от



животинския вид (от 30 mg/kg телесно тегло/ден при плъхове и от 100 mg/kg телесно тегло/ден при зайци) е показал ембриотоксични ефекти (повишена пре- и постнатална смъртност, намалено тегло на фетуса със забавено скелетно развитие). Не е била нарушена фертилността при мъжки и женски плъхове след приложение на дози до 5 mg/kg телесно тегло/ден.

Демонстрирано е било при стандартни токсикологични модели, че ciclosporin няма мутагенен и карциногенен потенциал.

6. Фармацевтични данни:

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества:

Capsule content

d-Alpha tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate – 75,00 mg

Polyethylene glycol 400 – 50,00 mg

Ethanol absolute – 50,00 mg

Macrogol glycerolhydroxystearate – 50,00 mg

Water, purified – 18,00 mg

Capsule shell:

Gelatin – 100,00 mg

Sorbitol 70% (non-crystallising) – 17,50 mg

Glycerol – 3,60 mg

Ferric Oxide Red (E172) – 1,50 mg

Water, purified – 7,40 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости:

До сега не са съобщени физико-химични несъвместимости.

6.3. Срок на годност:

Срокът на годност на продукта е 3 години от датата на производство. Да не се прилага след изтичане на датата, означена върху опаковката.

6.4. Специални условия на съхранение:

Да не се съхранява при температури над 30°C.

6.5. Данни за опаковка

Капсулите са опаковани в блистерни ленти алуминий-алуминий в картонени кутии.



Оригиналните опаковки съдържат 50 (N2) и 100 (2x50) (N3) капсули

6.6. Препоръки за употреба:

Няма специални препоръки за употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-Holzkirchen, Germany
Tel.: +49-08024-908-0
Fax: +49-08024-908-290
E-mail: medwiss@hexal.de

8. Регистрационен номер в регистъра:

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт:

10. Дата на актуализация на текста:

