

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Наименование на продукта

EQUORAL 25 mg/ ЕКУОРАЛ 25 mg
EQUORAL 50 mg/ ЕКУОРАЛ 50 mg
EQUORAL 100 mg/ ЕКУОРАЛ 100 mg

2. Качествен и количествен състав

EQUORAL 25 mg: Ciclosporin 25 mg в 1 капсула.
EQUORAL 50 mg: Ciclosporin 50 mg в 1 капсула.
EQUORAL 100 mg: Ciclosporin 100 mg в 1 капсула.

3. Лекарствена форма

Капсули по 25 mg: меки жълти желатинови капсули с овална форма с отпечатани "25 mg" и двустранно триъгълен фирмен знак със син цвят.
Капсули по 50 mg: меки кафяво-жълти желатинови капсули с овална форма с отпечатани "50 mg" и двустранно триъгълен фирмен знак със син цвят.
Капсули по 100 mg: меки кафяви желатинови капсули с овална форма с отпечатани "100 mg" и двустранно триъгълен фирмен знак със син цвят.
Характерна миризма може да бъде почувствана след отваряне на блистера.

4. Клинични данни

4.1. Показания

1. Трансплантация

1.1. Трансплантация на паренхимни органи.

За предотвратяване и лечение на реакцията на отхвърляне на трансплантата след алогенна трансплантация на бъбрек, черен дроб, сърце, бял дроб, панкреас или комбинирана трансплантация на сърце-бял дроб. За лечение на реакцията на отхвърляне на трансплантата при пациенти третирани преди това с други имunosупресори.

1.2. Трансплантация на костен мозък

За предотвратяване реакцията на отхвърляне на трансплантата след трансплантация на костен мозък.

За профилактика или лечение на болестта предизвикана от реакцията на трансплантата срещу приемателя (Graft versus host disease – GVHD).

2. Показания несвързани с трансплантацията

2.1. Ендогенен увеит

- Активен, застрашаващ зрението интермедиерен или заден увеит от неинфекциозен произход, при който стандартната терапия е безрезултатна или предизвиква непреодолими странични ефекти.

- Увеит при болест на Бехчет с рецидивиращи възпалителни реакции.

2.2. Нефротичен синдром

Резистентен на кортикостероиди и кортикозависим нефротичен синдром при по-възрастни и деца, дължащ се на заболявания на гломерулния апарат, огнищна сегментна гломерулосклероза или мембранозен гломерулонефрит. Equoral може да бъде използван за постигане и поддържане на ремисия както и за поддържане на ремисия постигната с кортикостероиди, което позволява тяхното спиране.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към И-10128; И-10129;
разрешение за употреба № И-10130/08.12.07

661/21.09.04 *Movile*

2.3 Ревматоиден артрит

Лечение на тежък, активен ревматоиден артрит при пациенти, чиято стандартна терапия с бавно действащи антиревматични средства е неефективна или неподходяща.

2.4 Псориазис

Лечение на пациенти с тежък псориазис, чиято стандартна терапия е неефективна или неподходяща.

2.5 Атопичен дерматит

Пациенти с тежък атопичен дерматит, при които е необходимо системно лечение.

Продуктът е предназначен за деца над 3 години, младежи и възрастни.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дневната доза Equoral трябва винаги да бъде разделена на две отделни дози приложени през 12 часов интервал (сутрин и вечер). Необходимо е нивата на циклоспорина в кръвта да бъдат редовно проследявани. Получените нива служат като ръководство за определяне на подходящия дозов режим необходим за отделните пациенти да достигнат изискваните концентрации. Поради различната бионаличност на различните съдържащи циклоспорин продукти, ако се прилагат перорално, пациентите не могат да бъдат прехвърлени от един циклоспорин съдържащ продукт приложен орално към друг без достатъчно мониториране нивата на циклоспорина в кръвта, на серумния креатинин и кръвното налягане.

Трансплантация на паренхимни органи

Лечението с Equoral трябва да започне поне 12 часа преди операцията в доза 10-15 mg/kg дневно разделена на две отделни дози (сутрин и вечер). Тази дневна доза трябва да продължи 1-2 седмици след операцията и тогава да се премине към поддържаща доза от 2-6 mg/kg дневно разделена на две отделни дози приложени сутрин и вечер съобразно нивата на циклоспорина в кръвта. Приспособяването на дозата трябва да се извърши на базата на измерените кръвни нива и мониториране на бъбречната функция. Ако Equoral се приложи с други имunosупресори (напр. кортикостероиди или като част от тройна или четворна лекарствена терапия) могат да се използват по-ниски дози в началото на лечението (3-6 mg/kg дневно разделени на две дози приложени сутрин и вечер).

Трансплантация на костен мозък

В повечето случаи се предпочита интравенозна инфузия на циклоспорин; препоръчаната доза е 3-5 mg/kg дневно. Приложението на тази доза продължава под формата на инфузия за период започващ веднага след трансплантацията и продължаващ 2 седмици докато се започне с поддържаща доза от 12,5 mg/kg дневно. Ако някакви стомашно-чревни нарушения могат да намалят резорбцията, то могат да се приложат по-високи перорални дози или циклоспорина може да се приложи венозно. Ако се използват в началото на лечението перорални дози то препоръчаната доза на Equoral е 12,5-15 mg/kg дневно; тази дозировка трябва да започне един ден преди трансплантацията и да се продължи с поддържащи дози поне 3 месеца (за предпочитане 6 месеца). Дозата трябва постепенно намалява в продължение на 1 година, когато лечението се прекратява. Някои пациенти могат да преживеят реакцията на присадката и реципиента след пропускане дозата на Equoral, но техният отговор към подновяването на



лечението е обикновено положителен. Трябва да се използват ниски дози за лечение на леко и хронично GVDH.

Ендогенен увеит

Начална доза от 5 mg/kg дневно приложена като две отделни дози през 12 часов интервал се препоръчва до настъпване на ремисия на остро възпаление на увеята и подобрене на зрителната активност. При упорити случаи дозата може да се увеличи временно до 7 mg/kg дневно.

За постигане на ремисия или овладяване на остро възпаление на окото може да се добави системно лечение с кортикостероиди в дневни дози равни на 0,2-0,6 mg/kg преднизон, ако болестното състояние не се повлияе достатъчно от продукта Equoral.

За поддържащо лечение е необходимо да се намалят дозите до най-ниското ефективно количество така, че по време на ремисия да не надвишават 5 mg/kg дневно.

Нефротичен синдром

Ако бъбречната функция, с изключение на протеинурия, е нормална тогава дозата за постигане на ремисия е 5 mg/kg дневно при възрастни и 6 mg/kg дневно при деца. Ако пациентите са с увредена бъбречна функция началната доза не трябва да надвишава 2,5 mg/kg дневно. При пациенти на които ефектът от Equoral е неудовлетворителен и особено при резистентни на кортикостероиди пациенти се препоръчва комбинирането на Equoral с ниски перорални дози на кортикостероиди.

Непостигането на удовлетворителен терапевтичен ефект след 3 месечно лечение при гломерулонефрит или фокална сегментна гломерулосклероза налага спиране на лечението с Equoral.

Непостигането на удовлетворителен терапевтичен ефект след 6 месечно лечение

при мембранозен гломерулонефрит налага спиране на лечението с Equoral.

Дозировката перорално трябва да се приспособи до възможно най-ниската поддържаща доза съобразно ефикасността (протеинурия) и безопасността (особено съобразно серумните нива на креатинина) на продукта. Дозировката обаче не трябва никога да надвишава 5 mg/kg дневно при възрастни и 6 mg/kg дневно при деца.

Ревматоиден артрит

Началното лечение трябва да продължи 12 седмици. През първите 6 седмици от лечението се препоръчва доза от 2,5 mg/kg дневно разделена на две отделни дози (сутрин и вечер). Ако клиничният ефект е незадоволителен дневната доза може постепенно да се повиши съобразно индивидуалната поносимост на пациента, но не трябва да надвишава 4 mg/kg дневно. Дозата за поддържащо лечение трябва да бъде индивидуално тествана съобразно поносимостта на пациента.

Equoral може да се прилага в комбинация с ниски дози кортикостероиди или нестероидни антиревматични средства, но при комбинираното лечение резултата може да се получи от фармакодинамичното взаимодействие между циклоспорина и нестероидните антиревматични средства.

Псориазис

Препоръчва се начална доза от 2,5 mg/kg дневно разделена на две отделни дози (сутрин-вечер) за постигане на ремисия. Ако не се постигне подобрене след 1 месец дневната доза може постепенно да се увеличи, но не трябва да надвишава 5 mg/kg дневно. При пациенти които не постигат задоволително подобрене в течение на 6 седмично лечение, докато вземат доза от 5 mg/kg



дневно или чиято активна доза не съответства на указанията за безопасност лечението с Equoral трябва да се прекрати.

Дози от 5 mg/kg дневно се прилагат на пациенти, чието здравословно състояние изисква бързо подобрене. Лечението с Equoral може да се прекрати колкото по-скоро се постигне задоволителен ефект. Лечението с Equoral започва отново в случай на следващо влошаване, но при някои пациенти е необходимо продължително лечение.

При поддържащо лечение дозите трябва да бъдат индивидуално тествани до най-ниското ефективно ниво, но не трябва да надвишават 5 mg/kg дневно.

Атопичен дерматит

Лечението трябва да се основава на индивидуалните нужди съответстващи на изменчивостта на заболяването. Препоръчаните дневни дози са 2,5-5 mg/kg дневно приложени като две дневни дози в продължение максимум на 8 седмици. Ако началната доза от 2,5 mg/kg дневно не води до задоволителен терапевтичен ефект в течение на 2 седмици дозата може бързо да се повиши до максимална доза от 5 mg/kg дневно. При тежки случаи бърз терапевтичен ефект може да се постигне, ако лечението започне веднага с доза 5 mg/kg дневно. След постигане на задоволителен терапевтичен ефект дозата трябва постепенно да се намали и ако състоянието на пациента позволява това, то лечението с Equoral трябва да се прекрати. Възможно влошаване може да се наблюдава при по-нататъшно лечение с Equoral.

ДЕЦА

Дозировката на Equoral е сходна при възрастни и деца. Equoral капсули са предназначени за деца над 3 годишна възраст.

ПАЦИЕНТИ В НАПРЕДНАЛА ВЪЗРАСТ

При по-възрастните пациенти се наблюдава по-често наличието на хипертония и увеличение на серумните нива на креатинина с повече от 50% над основното ниво след 3-4 месечно лечение. Затова от гледна точка на възрастта на такива пациенти се препоръчва повишено внимание при дозиране и мониториране на серумния креатинин и нивата на циклоспорина в кръвта.

ПАЦИЕНТИ НА ХЕМОДИАЛИЗА

Не е необходимо приспособяване на дозировката при пациенти по време или след хемодиализа.

ДОЗИРОВКА ПРИ НЯКОИ ПАТОЛОГИЧНИ СЪСТОЯНИЯ

При пациенти с кистозна фиброза на белите дробове и захарен диабет се налага прилагането на значително по-високи дози, отколкото при други пациенти.

Циклоспоринът предизвиква развитието на токсичност по отношение на ЦНС при пациенти с хиперхолестеролемия. Така, че се препоръчва прилагането на по-ниски дози (намаление на дозировката с 50% ако серумният холестерол се намали с 50%). При по-пълните пациенти се прилагат дози определени на базата на идеалното телесно тегло, но никога на действителното телесно тегло.

НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Капсулите Equoral се поглъщат цели, без да се захапват и се приемат с вода. Продуктът трябва да се прилага редовно на всеки 12 часа винаги по едно и също време с приетата храна (преди хранене, след хранене или между храненето).

Не се препоръчва пиенето на сок от грейпфрут един час преди и след прилагането на продукта.



МОНИТОРИРАНЕ НИВАТА НА ЦИКЛОСПОРИНА В КРЪВТА

Мониторирането на нивата на циклоспорина в кръвта е необходима част от лечението. С оглед на това методите използващи специфични моноклонални антитела (измерване нивата на оригиналното лекарство) са предпочитани макар, че метода на HPLC може също да се използва за същата цел. Мониторирането на трансплантираните пациенти отначало може да се извърши чрез специфични моноклонални антитела или едновременна оценка посредством специфични и неспецифични моноклонални антитела с оглед безопасна дозировка, осигуряваща задоволителна имunosупресия. В общата практика концентрациите на циклоспорина се определят радиоимунологично в цялостни кръвни проби по време на техните нива т.е преди прилагането на следващата доза. Радиоимунологичният метод използващ неспецифични моноклонални антитела се използва за определяне концентрацията на циклоспорина и неговите метаболити. Терапевтичният обхват на концентрациите в кръвта все още не са определени точно, като вариациите са определени от производителите на доставените апарати. При трансплантираните пациенти нивата на циклоспорина в кръвта се определят два пъти седмично през първите две седмици след трансплантацията, един път седмично в периода от 3-та до 6-та седмица и един път на всеки 2-3 месеца по време на последващото лечение при амбулаторни пациенти. Ако дозировката се промени се извършва проверка не по-рано след 2 дни. Терапевтичният обхват е индивидуален при пациенти с автоимунни заболявания като все още не е уточнен. Концентрациите на циклоспорина в кръвта са само един от многото фактори показващи клиничното състояние на пациента и затова тези резултати са само ръководство при приспособяване на дозировката направено в съображение с други клинични и лабораторни показатели.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към циклоспорин или други съставки на продукта.

Приложение на деца под 3 годишна възраст.

При други показания, освен трансплантацията на органи, той не трябва да се прилага на пациенти с нарушения на бъбречната (с изключение на нефротичен синдром) или чернодробната функция, упорита на по-специално лечение хипертония, неконтролирани инфекции (особено херпес зостер поради риск от генерализиране на заболяването и варицела) или злокачествени тумори.

Едновременно лечение със съдържащи tacrolimus продукти.

4.4. Специални предпазни мерки

Equoral трябва да се предписва само от лекари с голям опит при лечението с имunosупресори, които могат адекватно да наблюдават пациента и да провеждат редовно физикално изследване, измерване на кръвното налягане и контрол на лабораторните показатели за безопасност. Трансплантираните пациенти трябва да бъдат лекувани в центрове оборудвани с подходяща лабораторна апаратура и други помощни медицински средства. Лекарят отговорен за поддържащото лечение трябва да получава пълна информация необходима за наблюдението на пациента.

Редовно мониториране на показателите на бъбречната (нивата на серумния креатинин и плазмените нива на уреята и пикочната киселина) и чернодробната функция, проследяване на кръвното налягане и серумните нива на калия е необходима част при продължително лечение с Equoral.

От гледна точка на факта, че Equoral може да увреди бъбречната функция нивата на серумния креатинин трябва да бъдат точно определяни преди започването на лечение чрез поне две измервания. Нивата на серумния



креатинин трябва да бъдат мониториращи на 2-седмични интервали през първите 3 месеца на лечението. Ако серумните нива на креатинина останат стабилни в приетите граници през по-нататъшния период е възможно да се удължат интервалите на мониториране. При пациенти с нефротичен синдром, чиято бъбречна функция е отчасти увредена нивата на серумния креатинин трябва да бъдат мониториращи всяка седмица. Ако нивата на серумния креатинин останат повишени с повече от 30% над основното ниво при повече от едно измерване, тогава дозата трябва да се намали с 25-50%. Такъв съвет трябва да се следва също и ако нивата на серумния креатинин варират в нормалния лабораторен обхват. Ако намалението на дозировката извършено в течение на 1 месец е неуспешно, тогава лечението с Equoral трябва да се прекрати. По време на продължително лечение някои пациенти могат да имат структурни бъбречни промени (напр. интерстициална фиброза), които трябва да бъдат разграничени от тези възникващи в резултат на случаите с хронично отхвърляне при бъбречно трансплантирани пациенти. След трансплантация дозировката винаги се приспособява съобразно концентрациите на циклоспорина в кръвта. Възможна поява на нефротоксичност може да бъде повлияна чрез приспособяване на дозите на циклоспорина с оглед да се намалят нивата на циклоспорина в кръвта, но да се запази в същото време цялостната имуносупресия. Пациентите с кортикостероидно зависима нефропатия с незначителни промени могат да имат структурни промени в бъбреците дори ако са измерени нормални нива на серумния креатинин. Затова трябва да се извърши биопсия на бъбречна тъкан при пациентите, които са получавали Equoral за период по-дълъг от 12 месеца.

Горните граници на дозите при автоимунни заболявания могат да бъдат приспособени съобразно нивата на серумния креатинин. Ако серумните нива на креатинина се повишат с повече от 30% над основното ниво, то дозите на Equoral трябва да бъдат намалени. Лечението с Equoral трябва да се прекрати в случай, че серумните нива на креатинина не се приспособят след намаляване на дозировката.

Повишен риск от лимфопролиферативни нарушения трябва да се имат предвид подобно при лечението с други имуносупресори. Equoral не трябва да се прилага с други имуносупресори с изключение на кортикостероиди. Ако се приложи с други имуносупресори нараства опасността от изразена имуносупресия, което може да доведе до повишена податливост към инфекции и образуване на лимфоми.

При лечението с циклоспорин съдържащи продукти и общоприето лечение са описани прояви на злокачественост (особено злокачественост на кожата) при пациенти с псориазис. Ако се появят някакви нетипични псориазисни лезии на кожата или съмнение за злокачественост или преанцероза е необходимо да се направи кожна биопсия преди започване на лечението с циклоспорин съдържащи продукти. Пациентите с малигнени или промалигнени промени на кожата трябва да бъдат лекувани с циклоспорин съдържащи продукти само след подходящо лечение на тези лезии и ако няма друга възможност за успешно лечение на псориазиса. Някои пациенти страдащи от псориазис и лекувани с циклоспорин съдържащи продукти могат да получат лимфопролиферативни нарушения, които обаче се повлияват положително при незабавно спиране на лечението.

Equoral може още в зависимост от дозата да предизвика увеличение на серумните нива на билирубина и понякога също и на чернодробните ензими. Затова показателите за оценка на бъбречната и чернодробната функции трябва внимателно да се мониториращи. Приспособяване на дозировката е необходимо, ако се появи необичайно увеличение на нивата.

При лечение с Equoral е необходимо редовно мониториране на кръвното налягане. Ако се развие хипертония трябва да се започне подходящо антихипертензивно лечение. Предпочитат се антихипертензивни средства, които не се намесват във фармакокинетиката на циклоспорина. Ако



налягане не се възстанови до нормални стойности дори след лечение, то дозите на Equoral трябва да се намалят.

Equoral може да предизвика обратимо увеличение на липидите в кръвта. По тази причина се препоръчва да се измерват нивата на липидите в кръвта преди започване на лечението и един месец след лечението. Ако нивата се повишат трябва да се обсъди намаление на дозите на Equoral както и на възможността да се започне с диета намаляваща липидите.

Лечението с Equoral може понякога да предизвика хиперкалиемия или влошаване на предишна хиперкалиемия. Затова се препоръчва да се мониторира серумните нива на калия особено при пациенти със значително нарушена бъбречна функция. Пациентите лекувани с Equoral трябва да избягват приема на храна с високо съдържание на калий и не трябва да получават съдържащи калий лекарства или калий-съхраняващи диуретици. Необходимо е повишено внимание, когато се лекуват пациенти с хиперурикемия.

Ваксинирането може да бъде по-малко ефективно по време на лечение с Equoral и затова трябва да се избягва прилагането на живи отслабени ваксини. Лечението с Equoral трябва да се прекрати в случай на наличие на лимфолиферативни заболявания. Препоръчва се прилагането на метронидазол при хиперплазия на гингивите неотговаряща на намаление на дозировката. Пациентите не трябва да се излагат на директна слънчева светлина или на ултравиолетова радиация, когато вземат Equoral, поради риск от рак на кожата.

Не се препоръчва приложението на Equoral при деца с атопичен дерматит, поради твърде ограничени опит от приложението му при тази популация.

Пациентите в старческата възраст трябва да се лекуват само при наличието на инвалидизиращ атопичен дерматит, като стриктно се мониторира бъбречната функция.

Доброкачествената лимфопатия обикновено е свързана с появата на атопичен дерматит и отзвучава спонтанно в рамките на общото подобрене на заболяването. Наблюдаваната по време на лечението с циклоспорин лимфопатия трябва да се проследява редовно. При лимфопатия, която персистира независимо от подобренето на основното заболяване, трябва да се направи биопсия като предпазна мярка за изключване на лимфом.

4.5. Взаимодействия

4.5.1. Лекарствени взаимодействия

Лекарства които могат да повишат циклоспориновата нефротоксичност:

Аминогликозиди, амфотерицин В, кетоконазол, триметоприм, мелфалан, ципрофлоксацин, колхицин, ацикловир, някои цефалоспорици, нестероидни противовъзпалителни средства и АСЕ инхибитори, циметидин, ранитидин, такролимус.

Лекарства чиито ефект се увеличава от циклоспорина

Хинидин и неговите деривати, теофилин и неговите деривати и натриев валпроат и неговите деривати.

Лекарства които могат да увеличат концентрациите на циклоспорина в кръвта чрез инхибиране на ензимите, участващи в метаболизма и екскрецията на циклоспорина (по-специално на цитохром P450 III A)



Орални контрацептиви, глюкокортикоиди, макролиди (еритромицин, йозамицин, кларитромицин), имидазолови и триазолови антимикотични средства (метронидазол, флуконазол, итраконазол, кетоназол), H₂ - рецепторни антагонисти (ранитидин, циметидин), калциеви антагонисти (дилтиазем, нифедипин, нимодипин, никардипин, верапамил), флуорохинолони, пристинамицин, доксициклин, пропафенон, алопуринол, бромокриптин, даназол, метоклопрамид.

Едновременното прилагане на тези лекарства с циклоспорин води до повишен риск от нежелани ефекти, особено нефротоксичност.

Лекарства които могат да намалят концентрациите на циклоспорина в кръвта чрез индукция на ензимите, участващи в метаболизма и екскрецията на циклоспорина (по-специално на цитохром P450 III A)

Небарбитурови антиепилептични средства (фенитоин, карбамазепин), барбитурати, бензодиазепини, бутирофенонови производни, естропрогестинови лекарства и естрогени включващи техни комбинации, октреотид, тиклопидин, аминоклутетимид, фенотиазини, рифампицин, изониазид, метамизол, триметоприм и венозно приложен сулфадимидин, орлистат и съдържащи St. John's Wort продукти.

Всички по-горе споменати лекарства трябва да се прилагат много внимателно едновременно с лечението с Equoral и когато се прилагат трябва по-често да се мониторира концентрацията на циклоспорина и серумния креатинин в кръвта.

Лекарства повишаващи риска от миопатия при едновременно прилагане с циклоспорин

Ловастатин, правастатин, колхицин, симвастатин, преднизолон, дигоксин.

Рискът от миопатия се увеличава, ако циклоспорина се прилага едновременно с тези лекарства. Ако при едновременно прилагане с Equoral се наблюдава мускулна болка или мускулна слабост нивото на креатинкиназата трябва да се измерва поради риск от рабдомиолиза и остра бъбречна недостатъчност.

Тъй като нифедипина предизвиква лезии на венците той не трябва да се прилага едновременно с Equoral при пациенти с лезии на венците развити по време на имunosупресорно лечение с циклоспорин.

Ефекта от ваксинирането може да се намали по време на лечение с Equoral. Затова е необходимо по-специално да се избягва прилагането на живи отслабени ваксини при лечение с Equoral.

Тъй като Equoral може понякога да предизвика хиперкалиемия или да влоши предишна хиперкалиемия е необходимо повишено внимание, когато се прилагат калий-съдържащи лекарства или лекарства увеличаващи серумните нива на калия. По тази причина се препоръчва да се мониторира серумните нива на калия особено при пациенти със значително нарушение на бъбречната функция.

Повишената концентрация на циклоспорин водеща до симптоми на нефротоксичност (объркване, тремор, възбуда) трябва да се обсъди в случай на използване на тройната комбинация циклоспорин/имипенем/циластатин. Затова при използване на тройна комбинация е необходимо да се мониторира по-често нивата на циклоспорина в кръвта и да се наблюдават пациентите за възможни случаи на нарушения на ЦНС.

Рискът от инфекции и лимфопролиферативни заболявания се увеличава, ако Equoral се прилага едновременно с други имunosупресори. Така, че Equoral не трябва да се прилага заедно с тези лекарства с изключение на кортикостероиди (ниски дози на преднизон) и азатиоприн. По-ниски дози на циклоспорин се прилагат, ако се комбинира с тези лекарства. Ако се използва тройна комбинация пациентите трябва да се мониторира за споменатите по-горе рискове.



4.5.2. Взаимодействия с храната

Намаление или увеличение на концентрациите на циклоспорина в кръвта вероятно се дължи на ефектите върху резорбцията, ако циклоспорина се приема с храна. Резорбцията обаче не се повлиява в някои случаи. С оглед да се осигури еднаква резорбция за целия период на лечение с Equoral продукта трябва да се прилага в една и съща връзка с храненето. Високото съдържание на мазнини в храната може да индуцира чернодробните липази, което води до повишаване на концентрациите на циклоспорина в кръвта.

Флавононите съдържащи се в сока от грейпфрут повлияват цитохром P450 III A. Затова пиенето на сок от грейпфрут не се препоръчва поне един час преди и след прилагането на Equoral. Пиенето на тежки алкохолни напитки може да увеличи нивата на циклоспорина в кръвта при бъбречно трансплантирани пациенти.

4.6: Бременност и кърмене

Циклоспоринът няма тератогенни ефекти върху експериментални животни. Няма данни за мутагенност или генотоксичност, ако се оценява чрез следните тестове: тест на Ames, тест V79-HGPRT, микроядрен тест на мишки и китайски хамстери, тест на хромозомни отклонения в костен мозък на китайски хамстери, тест на преобладаващи летални мутации на мишки, ДНК тест в сперма на мишки. Само при едно in vitro проведено проучване, използвайки човешки лимфоми бяха открити предизвикани промени в хроматина, ако концентрациите на циклоспорина са високи. Фетотоксични и ембриотоксични ефекти бяха наблюдавани при проучвания извършени на плъхове и зайци с циклоспорин в дози 2-5 пъти по-високи, отколкото тези използвани при хора. Тези ефекти се проявяваха с увеличена пренатална и постнатална смъртност и намалено тегло на фетусите съпроводено със забавяне на скелетния растеж. Не се наблюдаваха леталитет при ембрионите или тератогенни ефекти, ако се прилагаха препоръчаните дози.

Тъй като не са провеждани досега контролирани проучвания при бременни жени Equoral трябва да се използва по време на бременност само ако неговото приложение е оправдано по особено важни причини.

Циклоспоринът преминава през плацентарната бариера. При предишни проучвания е установено, че 47% от 116 жени с доказана бременност на които е прилаган циклоспорин по време на бременността са имали аборт. 90% от жените са минали трансплантация и повечето от тях са използвали циклоспорин през целия гестационен период. Повечето от бременностите бяха усложнени (пре-еклампсия, еклампсия, аборт, олигохидрамнион, нарушена фето-плацентарна функция). Малформации на фетусите бяха наблюдавани само при 7 жени водещи до загуба на плода при 2 случая (1,7%). Освен това бяха отчетени неонатални усложнения при 27%. Връзка с лечението с циклоспорин не бе доказана.

Циклоспоринът преминава в кърмата. Кърменето трябва да се спре по време на лечение с Equoral поради причини за потенциален риск от тежки нежелани ефекти върху детето (хипертония, нефротоксичност, малигненост).

4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Лекарствения продукт не засяга вниманието и способността за концентрация.

4.8. Нежелани реакции

Нежеланите реакции са най-често дозо-зависими и се повлияват положително от намалението на дозата.

Най-честите нежелани реакции са:



Нарушения на кожата и подкожната тъкан: Хипертрихоза (наблюдава се при 21-50% от пациентите след бъбречна, чернодробна и сърдечна трансплантация)

Нарушения на нервната система: тремор (наблюдава се при 21-50% от пациентите след бъбречна, чернодробна и сърдечна трансплантация), чувство на парене по ръцете и краката (обикновено през първата седмица на лечението).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: намалена бъбречна функция. Степента на свързаната с циклоспорина нефротоксичност може да варира. Тя обикновено се среща 2 до 3 месеца след трансплантацията и се повлиява от намаление на дозата. По-изразена нефротоксичност с увеличение на уреята и креатинина се наблюдава рано след трансплантацията и трябва да бъде различена от случаите на отхвърляне. Само някои пациенти могат да имат едновременно нефротоксичност и отхвърляне и те също се повлияват положително от намалението на дозата. Може да се наблюдава форма на хронична прогресивна нефротоксичност, характеризираща се със сериозно увреждане на бъбречната функция и морфологични промени в бъбреците (интестинална фиброза с тубуларна атрофия). Допълнително може да бъде налице токсична тубулопатия, перитубуларно капиллярно набъбване, артериолопатия и огнищна интерстициална фиброза с тубуларна атрофия. Симптоми на хронична нефротоксичност обикновено се наблюдават след продължително прилагане на високи дози или ако високите нива в кръвта се запазват и могат да бъдат необратими.

Нарушения на сърдечно-съдовата система: хипертония (особено при пациенти след сърдечна трансплантация). Случаите на хипертония (11,2-50%) зависят от много фактори и се повлияват от здравословното състояние на пациента (състояние на бъбречната функция, съпътстващо сърдечно заболяване) и едновременно приети лекарства (кортикостероиди и др.). Така, че е трудно да се определи причинно-следствената връзка между случаите на хипертония и лечението с циклоспорин. Хипертония се среща при приблизително 50% от пациентите след бъбречна трансплантация и повечето пациенти след сърдечна трансплантация.

Нарушения на черния дроб и жлъчката: нарушена чернодробна функция. Хепатотоксичност (4%) се наблюдава, ако се прилагат високи дози циклоспорин. Преходно повишение на серумния билирубин през първите три месеца на лечението се появява при 20% от бъбречно трансплантираните пациенти. По-рядко се наблюдава увеличение на чернодробните ензими. Увеличението на билирубина и чернодробните ензими изглежда е свързано с концентрации на циклоспорина по-високи от 500 ng/ml и орални дози по-високи от 17 mg/kg дневно. Клиничното значение на предизвиканата от циклоспорина хепатотоксичност е много по-малко, отколкото нефротоксичността.

Общи нарушения: умора

Стомашно-чревни нарушения: хиперплазия на венците (появява се при 4-16% от трансплантираните пациенти. След спиране на лечението с циклоспорин симптомите отслабват или напълно отзвучават след 1-2 месеца) стомашно-чревни нарушения (анорексия, гадене, повръщане, коремни болки, диария).

Пациентите могат понякога да имат:



Нарушения на нервната система: главоболие

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: акне, обрив от алергичен произход, едем

Лабораторни изследвания: хиперкалиемия (обърканост, изтръпване или сърбеж на ръцете, краката или устните, аритмия, затруднено дишане, нервност, умора или слабост, тежест в краката), хиперкалиемията може понякога да бъде свързана с хиперхлоремична метаболитна ацидоза, хиперурикемия, хипомагнезиемия (гърчове).

Стомашно-чревни нарушения: увеличение на телесното тегло, панкреатит

Доброкачествени и злокачествени тумори: злокачественост (особено на кожата) и лимфопролиферативни нарушения. Наблюдавани бяха още злокачествени и лимфопролиферативни нарушения (особено на лимфоми при 1-6%), но тяхната честота и диференциация показва, че те са сходни на тези наблюдавани при пациенти получаващи стандартна терапия. При терапията с циклоспорин пациентите могат да имат също повече случаи със злокачествени тумори на кожата включващи базалиом, плоскоепителен карцином, сарком на Капоши, кератоакантом и злокачествен меланом. Пациентите с псориазис с развити лимфопролиферативни нарушения обаче реагират добре след спиране на лечението.

Сърдечни нарушения: аритмия (е обикновено най-ранния симптом на хиперкалиемията и се открива чрез ЕКГ).

В редки случаи са наблюдавани:

Нарушения на кръвта и лимфната система: левкопения и тромбоцитопения свързани понякога с микроангиопатична хемолитична анемия

Лабораторни изследвания: хиперлипидемия

Други: прояви на енцефалопатия (обърканост, нарушения на зрението, слуха, двигателната активност и съзнанието).

4.9. Предозиране

Опитът от остро предозиране на циклоспорина е незначителен. С оглед да се забави резорбцията на циклоспорина от капсулите се препоръчва да се предизвика повръщане до 2 часа след приемането. Лечението е симптоматично и се провеждат мерки сходни на тези при предозирането на други лекарства. Циклоспоринът може да бъде отстранен само чрез неспецифични методи, включващи стомашна промивка с активен въглен, тъй като не може да се отстрани от организма чрез хемодиализа или хемоперфузия. Проявите на нефротоксичност или хепатотоксичност обикновено отслабват след намаляване на дозировката.

LD₅₀ на циклоспорина при перорално въвеждане на експериментални животни е 31 пъти (на мишки), 39 пъти (на плъхове) и повече от 54 пъти (на зайци) по-висока, отколкото поддържащите дози при трансплантираните пациенти (6 mg/kg).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

- Фармакотерапевтична група:
Имуносупресори



- **Механизъм на действие:**

Имуносупресивният ефект на циклоспорина се заключава в неговата способност да блокира ранното активиране на Т-лимфоцитите и да инхибира синтеза на цитокините (по-специално на интерлевкин-2) или активирането на техните гени на транскрипционно ниво. Проучването върху неговия механизъм на действие доказва, че циклоспоринът действа като "pro-drug". Циклоспоринът се свързва към неговия вътреклетъчно свързан протеин (циклофилин) и образува комплекс, който се свързва към вътреклетъчната фосфатаза (калциневрин) и инхибира нейната ензимна активност необходима за активирането на цитоплазмената субединица на ядрения фактор от активираните Т-лимфоцити (NFAT). Неактивираната клетъчна субединица на NFAT не може да проникне в ядрото на клетката и по този начин узряването на NFAT и NFAT-контролираната генна транскрипция за интерлевкин-2 остава блокирана.

- **Фармакодинамични свойства свързани с използването на продукта**

Циклоспоринът е силен имуносупресор удължаващ преживяването на трансплантати на кожата, сърцето, бъбреците, панкреаса, костния мозък, тънките черва и бял дроб на експериментални животни. Циклоспоринът инхибира клетъчно-медиирани реакции включващи имунни реакции към алотрансплантата, забавената свръхчувствителност на кожата, експериментален алергичен енцефаломиелит, адювантен артрит на Фройнд, (GVHD) и продукцията на Т-клетки зависимите антитела. На клетъчно ниво той инхибира образуването и освобождаването на лимфокини включително на интерлевкин-2 (Т-клетъчно растежен фактор, TCGF). Циклоспоринът блокира намиращите се в покой Т-лимфоцити във фазата G0 или G1 на клетъчния цикъл и чрез активиране на Т-клетките той инхибира антиген предизвиканото освобождаване на лимфокини. Ефектите на циклоспорина върху лимфоцитите са специфични и обратими. За разлика от цитостатиците той не потиска хемопоезата и не засяга функцията на фагоцитите. Пациентите лекувани с циклоспорин са по-малко податливи към инфекция както тези получаващи други имуносупресори. Успешна трансплантация на паренхимни органи и костен мозък са извършени на хора, използвайки циклоспорин за предотвратяване и лечение на отхвърлянето на присадката или на (GVHD). Терапевтичните ефекти на циклоспорина са доказани още при различни известни заболявания или очаквани да бъдат от аутоимунен произход.

5.2. Фармакокинетични свойства

РЕЗОРБЦИЯ И БИОНАЛИЧНОСТ

Резорбцията на циклоспорина се характеризира със значителна вътре- и между индивидите вариабилност, но се повлиява съществено от начина на дозиране на продукта. Мястото на резорбция на циклоспорина е главно дуоденума и илеюна, но известна част може да се резорбира в илеума и дебелите черва. Средната бионаличност на циклоспорина е 30%. Пикова концентрация на циклоспорина се наблюдава в течение на 1-6 часа след орално приложение. При някои пациенти могат да се наблюдават две пикови криви, чието увеличение се дължи на ускорена резорбция след хранене или на ентерохепатална циркулация. Наличието на цитохром P450 IIIA в стената на тънките черва предизвиква намаление на бионаличността защото циклоспорина се метаболизира преди да достигне общото кръвообращение. Резорбцията на циклоспорина е намалена по време на диария и повишена в случай на празен стомах. Резорбцията на циклоспорина се повлиява значително от дължината на тънките черва. При деца дозата за поддържане на терапевтични нива намалява, тъй като техните тънки черва нарастват с



времето. Резорбцията на циклоспорина се намалява при промени във функциите на тънките черва: иеюно-илеален байпас, заболяване на Крон, недостатъчна жлъчна секреция, кръвнорадиационен ентерит и GVHD. Частта на резорбирания циклоспорин е по-ниска при черни пациенти (приблизително 30%) в сравнение с белите пациенти (приблизително 39%). Бионаличността се повишава при повишени серумни нива на триглицеридите и се намалява при повишени нива на хемоглобина. Храна с високо съдържание на мазнини може да индуцира липазите в черния дроб, което води до увеличение концентрацията на циклоспорина в кръвта. Едновременното прилагане на циклоспорин и алфа-токоферил-полиетилен-гликол 100 (TPGS) – водоразтворима форма на витамин Е значително увеличава бионаличността на орално приложения циклоспорин при деца.

РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ

Приблизително 33-47% от общото количество на циклоспорина е установено в плазмата. От тази част 90% се свързва с плазмените протеини и главно липопротеини. 4-9% от циклоспорина е локализиран в лимфоцитите, 5-12% в гранулоцитите и 41-58% в еритроцитите. Циклоспоринът е липофилен и затова се натрупва в мастите на организма. Количеството на циклоспорина съдържащо се в черния дроб, панкреаса и бъбреците е по-високо отколкото в плазмата. Циклоспоринът може също да бъде открит в ретикулоендотелната и ендокринната система. Той се разпределя в много тъкани и органи в организма и също преминава в кърмата. Най-високите концентрации на циклоспорина са в мастните тъкани и панкреаса, но големи количества могат също да бъдат установени в бъбреците, черния дроб, слезката, костния мозък, сърцето, аортата, кожата, очите и синовиалната течност. Обема на разпределение на циклоспорина варира от 3,5 до 13 l/kg. Той е малко по-висок при жени, отколкото при мъже поради по-високо съдържание на мазнини в организма на жените. При бъбречно трансплантирани пациенти обема на разпределение е 4,5 l/kg, при пациенти с чернодробна недостатъчност е 3,9 l/kg и при деца със сърдечна недостатъчност е 0,9 l/kg. Обема на разпределение при деца диабетици е висок – приблизително 15 l/kg и при пациенти след костномозъчна трансплантация той се променя по време на лечението. При започване на лечението неговата средна стойност е 27,2 l/kg, но след 3 седмици се намалява до 21,8 l/kg.

БИОТРАНСФОРМАЦИЯ

В човешкия организъм циклоспорина се метаболизира напълно от ензимната система на монооксидазите катализирано от цитохром P450 IIIA до много основни метаболити. Досега повече от 25 метаболита са химически идентифицирани. Ензимите участващи в биотрансформацията на циклоспорина са представени по-специално в ендоплазматичния ретикулум на чернодробните клетки и в стомашно-чревния тракт. Биотрансформацията започва чрез образуването на 3 основни метаболита от които два са монохидроксилирани производни (AM1 и AM9) и третия е N-деметирано производно (AM4N) на изходния циклоспорин. Втората група от основни метаболити се образува чрез последователно окисление на по-горните метаболити на стереоспецифични места при 1,4,6 и 9-та циклична недекалептидна аминокиселина. Вторичните метаболити представени като глюкуронови и сулфатни конюгати стават върху хидроксилната група при β -C на първата естествена аминокиселина на циклоспорина. Другите хидроксилни и карбоксилни групи подходящи за конюгация се образуват върху основните метаболити. Въпреки значителните различия между индивидите AM1, AM9, AM1c и AM4N са най-честите метаболити установени при хора. Имуносупресивната активност на метаболитите на циклоспорина е значително по-ниска сравнена с тази на майчината субстанция. Най-ефективният метаболит AM1 запазва от 10 до 20% от активността на

циклоспорина. Имуносупресивната активност на метаболитите намалява пропорционално на увеличаването на полярността на метаболитите. Разпределението на метаболитите на циклоспорина в тъканите не е еднаква. Сравнено с кръвта значително по-високи концентрации са установени в мастните тъкани и панкреаса (40%). Най-високите концентрации могат да бъдат открити в черния дроб и бъбреците (190%). Токсичността на метаболитите на циклоспорина бе ниска при опитите на експериментални животни и не може окончателно да се каже че тя участва в хепатотоксичността и нефротоксичността на циклоспорина.

Едновременното прилагане на лекарства, които не взаимодействат със системата на цитохром P450 може да повлияе метаболизма на циклоспорина. Индукторите на цитохром P450 намаляват концентрацията циклоспорин в кръвта, докато инхибиторите на цитохром P450 я повишават. Сока от грейпфрут също повлиява метаболизма на циклоспорина и затова пациентите трябва да го избягват.

ЕЛИМИНИРАНЕ

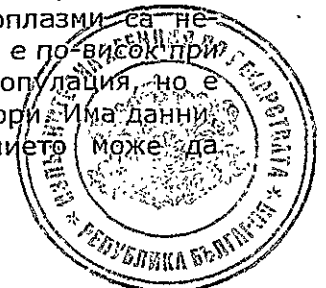
Клирънс на циклоспорина варира между 0,28-3 l/kg/h. Основният път на елиминиране на циклоспорина е с жлъчната екскреция. Част от елиминирания чрез жлъчката циклоспорин се резорбира отново. Елиминирането на циклоспорина от кръвта е двуфазно. Крайният биологичен полуживот на Equoral варира между 8-19 ч. (средно 8,4 часа). Циклоспоринът преминава в кърмата като концентрациите му са малки и варират от 16 до 263 ng/ml. По тази причина кърменето трябва да се избягва. Малко количество циклоспорин се излъчва в непроменен вид с урината (0,1-6% от приетата доза). При пациенти с изразена плазменият полуживот е 1-2 часа. По-кратък плазмен полуживот бе установен при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност деца и по-възрастни и при деца диабетици. Клирънс на циклоспорина не се повлиява значимо от хемодиализа. По-малко от 1% от дозата на циклоспорина се възстановява в диализата. Плазморефрезата има само минимален ефект върху клирънса на циклоспорина.

Equoral е нов орално съдържащ циклоспорин продукт създаден чрез дисперсия на желеподобни частици във водна среда. Този нов продукт води до повишена бионаличност и по-ниска променливост на фармакокинетиката на циклоспорина. В допълнение нивата на циклоспорина в кръвта не се променят значимо при поддържащо лечение.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Проучвания за канцерогенна активност са проведени върху мъжки и женски плъхове и мишки. При 78 седмично проучване на мишки в дози 1, 4 и 16 mg/kg дневно са открити данни за статистически значимо увеличение на лимфоцитни лимфони при женските животни, като честотата на случаите с хепатоцелуларен карцином при средни дозировки на мъжки животни значимо надвишават тези в контролната група. При 24 седмично проучване на плъхове в доза 0,5, 2 и 8 mg/kg/дневно е наблюдавано в ниски дози увеличение на случаите с аденома на инсуларните клетки на панкреаса в сравнение с контролната група. Хепатоцелуларният карцином и аденома на инсуларните клетки на панкреаса не са дозово зависими.

Повишената честота на злокачествени заболявания се смята за усложнение на имуносупресивната терапия. Най-честите форми на неоплазми са неходжкиновите лимфони и рака на кожата. Рискът от неоплазми е по-висок при лечение с циклоспорин в сравнение с нормалната, здрава популация, но е сравнима с тази от пациентите лекувани с други имуносупресори. Има данни че намалението на дозата или прекратяването на лечението може да предизвика обратно развитие на лезиите.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества (качествен)

Помощни вещества в капсулите

Equoral 25 mg, 50 mg и 100 mg

Ethanol, Polyglycerol (3) oleate, Polyglycerol (10) oleate, Macrogol Glycol hydroxystearate, D,L – (alpha) tocopherol

Желатинови капсули

Equoral 25 mg и 50 mg

Gelatin, Glycine, Glycerol 85%, Sorbitol solutions, noncrystallising, Titanium dioxide, Ferric oxide (yellow), TEK print blue Ink

Equoral 100 mg

Gelatin, Glycine, Glycerol 85%, Sorbitol solutions, noncrystallising, Titanium dioxide, Ferric oxide (brown), TEK print blue Ink

6.2. Несъвместимост

При температура над 40 °C капсулите могат да се размекнат или деформират. Относителна влажност над 75% може да предизвика размекване или деформиране на капсулите или други отрицателни феномени особено микробилно замърсяване на желатината.

6.3. Срок на годност

24 месеца.

6.4. Съхранение

Продуктът трябва да се съхранява при температура под 25 °C. Да не се поставя в хладилник и да не се замразява.

Капсулите трябва да се пазят в оригиналната опаковка докато се използват.

6.5 Вид на опаковката

Капсулите са опаковани в алуминиеви блистери (по 5 блистера, всеки съдържащ 10 капсули), които са поставени в картонена кутия заедно с листовката за пациента.

7. Притежател на разрешението за употреба

IVAX Pharmaceuticals s.r.o., Ostravska 29, 747 70 Opava-Komarov, Czech Republic.

8. Регистрационен номер

EQUORAL 25 mg

EQUORAL 50 mg

EQUORAL 100 mg

9. Дата на разрешението за употреба

10. Дата на последната редакция на текста

BG11/04

