

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕКУОРАЛ 100 mg/ml перорален разтвор  
EQUORAL 100 mg/ml oral solution

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Циклоспорин (*ciclosporin*) 100 mg в 1 ml разтвор.  
За списъка на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор.  
Жълтеникава до жълтокафява маслена течност.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

#### Трансплантации

##### Трансплантации на паренхимни органи

Профилактика на отхвърляне на трансплантанта след трансплантация на бъбреци, черен дроб, сърце, бели дробове, панкреас или комбинирана трансплантация на сърце и бели дробове. Лечение на отхвърляне на трансплантанта при пациенти, които са лекувани с други имуносупресори.

##### Трансплантация на костен мозък

Профилактика на отхвърляне след трансплантация на костен мозък.  
Профилактика или лечение на реакция на присадката срещу приемника (*graft-versus-host disease* (GVHD)).

#### Други индикации различни от трансплантация

##### Ендогенен увеит

След изключване на инфекциозна етиология (пануеит, заден увеит, тежки случаи на интермедиерен увеит, увеит като проява на системно заболяване, напр. болест на Behçet, ювенилен ревматоиден артрит, симпатиков офталмит), ако конвенционалната терапия е неефективна или е свързана с неприемливи нежелани реакции.

##### Нефротичен синдром

Стероидно-резистентен и стероидно-зависим нефротичен синдром при възрастни и деца, който е резултат от увреждане на гломерулите от нефропатия с минимални нарушения, от фокална или сегментна гломерулосклероза или мембранозен гломерулонефрит. ЕКУОРАЛ може да бъде използван за постигане и поддържане на ремисия постигната със стероиди, което позволява спиране на стероидната терапия.

##### Ревматоиден артрит

Лечение на тежък ревматоиден артрит с висока активност, ако конвенционалната терапия с по-слаби антиревматични продукти е доказано неефективна или неподходяща.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20040566
Разрешение №	9232 / 1.04.2010
Одобрение №	/



## **Псориазис**

Лечение на тежки случаи на псориазис в случай, че конвенционалната терапия е неефективна или неподходяща.

## **Атопичен дерматит**

Краткосрочна терапия (8 седмици) на пациенти с тежък атопичен дерматит в случай, че конвенционалното лечение е неефективно или неподходящо.

Данните от приложението на ЕКУОРАЛ при деца с атопичен дерматит са недостатъчни, поради което употребата му за това показание не се препоръчва.

Продуктът трябва да се използва за лечение на деца на възраст над 1 година, юноши и възрастни.

## **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дневната доза на ЕКУОРАЛ трябва винаги да се разделя на две отделни дози, прилагани през интервал от 12 часа (сутрин и вечер). Кръвната концентрация на ЕКУОРАЛ трябва да бъде редовно мониторирана. Определените стойности служат при отделните пациенти само като ориентир за определяне на подходящата дозировка, необходима за постигане на прицелните концентрации. Поради различната бионаличност установена при отделните форми на циклоспорин за перорално приложение, не е възможно пациентите да преминат от една перорална форма на друга, без адекватно мониториране на кръвните нива на циклоспорин, серумния креатинин и артериалното налягане.

## **Трансплантации на паренхимни органи**

Лечението с ЕКУОРАЛ трябва да започне 12 часа преди операцията в доза от най-малко 10-15 mg/kg дневно, разделени в две отделни дози (сутрин-вечер). Тази дневна доза трябва да се поддържа за 1-2 седмици след операцията и след това може да бъде постепенно намалена, съобразно кръвната концентрация на циклоспорин до поддържаща доза от 2-6 mg/kg/дневно, също дадени в два отделни приема сутрин и вечер. Корекциите и адаптирането на дозата трябва да се основават на наблюдаваната истинска концентрация на циклоспорин и бъбречната функция.

Ако ЕКУОРАЛ се прилага заедно с други имunosупресори (напр. кортикостероиди или като част от тройна или четворна комбинация), е допустима употребата на по-ниски начални дози (3 до 6 mg/kg/дневно, дадени на 2 отделни приема сутрин и вечер).

## **Трансплантация на костен мозък**

В повечето случаи се предпочита интравенозна инфузия на циклоспорин в препоръчителна доза от 3-5 mg/kg/дневно. Инфузионната доза трябва да се запази по време на междинния период след трансплантацията, т.е. две седмици, след което се заменя с перорална поддържаща терапия с дневна доза от приблизително 12,5 mg/kg/дневно. Възможно е да се прилагат по-високи перорални дози или да се използва интравенозно прилаган циклоспорин в случай на стомашно-чревни оплаквания, тъй като те могат да намалят степента на абсорбция.

Ако за начална терапия се използва перорално приложение, препоръчаната доза на ЕКУОРАЛ е 12,5-15 mg/kg/дневно. Първата доза се дава 1 ден преди трансплантацията и след това се продължава с поддържащо лечение за най-малко 3, но за предпочитане 6 месеца. След това дозата постепенно се намалява до спиране на лечението 1 година след трансплантацията.

При някои пациенти е възможно да се развие GVHD след спиране на терапията с ЕКУОРАЛ. Тя обикновено се повлиява добре при възстановяване на лечението. Дозите за лечение на умерена хронична GVHD са по-ниски.

## **Ендогенен увеит**

Началната перорална доза използвавана за постигане на ремисия на заболяването е 5 mg/kg/дневно, разделена в два отделни приема, давана до постигане на ремисия на активния увеит и подобрене на зрението. В рефрактерни случаи дозата може да бъде повишена временно до максимална от 7 mg/kg/дневно.



За да се постигне ремисия или да се премахнат пристъпите на очно възпаление, е възможно да се добави системна терапия с кортикостероиди в дневни дози еквивалентни на 0,2 до 0,6 mg/kg преднизон, ако се установи, че ефектът на ЕКУОРАЛ в хода на лечението е недостатъчен. По време на поддържащата терапия, дозите трябва да се намалят до най-ниското ефективно ниво, което не трябва да надвишава 5 mg/kg/дневно при постигната ремисия.

### **Нефротичен синдром**

Ако бъбречната функция е нормална с изключение на албуминурията, препоръчаната доза за постигане на ремисия е 5 mg/kg/дневно за възрастни и 6 mg/kg/дневно за деца. При пациенти с увредена бъбречна функция, началната доза не трябва да надвишава 2,5 mg/kg/дневно. Ако ефектът от монотерапия с ЕКУОРАЛ е доказано недостатъчен, се препоръчва ЕКУОРАЛ да се комбинира с ниски перорални дози кортикостероиди, особено при стероидно-резистентни пациенти.

Ако състоянието на пациента не се подобрява след 3-месечна терапия с ЕКУОРАЛ, лечението с този продукт трябва да бъде преустановено.

Дозите трябва да се модифицират съобразно ефикасността (протеинурия) и безопасността (повишаване на серумния креатинин), за да се постигне най-ниската ефективна поддържаща концентрация. Все пак, дозите не трябва да надвишават 5 mg/kg/дневно при възрастни и 6 mg/kg/дневно за деца.

В рамките на поддържащата терапия, дозата се намалява постепенно до достигане на най-ниската ефективна концентрация.

### **Ревматоиден артрит**

Началното лечение трябва да продължи 12 седмици. Препоръчаната доза през първите 6 седмици от лечението е 3 mg/kg/дневно, разделена в два отделни приема (давани сутрин и вечер). Ако клиничният ефект е недостатъчен, дневната доза може да се повиши постепенно в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента; дозата трябва да се повиши след 4 до 8 седмици с нараствания от 0,5 или 1 mg/kg/на 1 до 2 месечни интервали до максимална 5 mg/kg/дневно; особено внимание е необходимо при дози над 4 mg/kg/дневно. В хода на поддържащата терапия дозата трябва да бъде индивидуално титрирана в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента към това лекарство.

Възможно е ЕКУОРАЛ да се прилага в комбинация с ниски дози кортикостероиди или нестероидни антиревматични лекарства. Необходимо е да се познават фармакокинетичните взаимодействия между циклоспорин и нестероидните антиревматоидни продукти по време на комбинираната терапия.

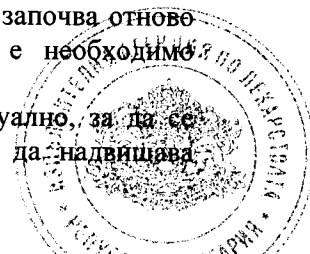
Възможно е ЕКУОРАЛ да се прилага заедно с ниски седмични дози метотрексат на пациент, който не отговаря на монотерапия с метотрексат. Препоръчаната начална доза е 2,5 mg/kg/дневно, давана в два отделни приема. Дозата може да се повишава в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента към лекарството.

### **Псориазис**

Началната доза за постигане на ремисия на заболяването е 2,5 mg/kg/дневно, давана в два отделни приема сутрин и вечер. Ако състоянието на пациента не се подобри след едномесечно приложение на ЕКУОРАЛ, дневната доза може постепенно да се увеличи, макар че доза от 5 mg/kg/дневно не трябва да бъде надвишавана. Ако състоянието на пациента не се подобри след 6-седмично приложение на 5 mg/kg/дневно, или ако активното вещество не съответства на общоприетите мерки за безопасност, лечението трябва да бъде прекратено.

Възможно е на пациенти, чието здравословно състояние налага бързо подобрене, да се прилага начална доза от 5 mg/kg/дневно. След постигане на задоволителен терапевтичен ефект, лечението с ЕКУОРАЛ може да бъде спряно. В случай на рецидив терапията започва отново като се използва предната ефективна доза. При някои пациенти обаче е необходимо продължително лечение.

В хода на поддържащата терапия дозата трябва да бъде титрирана индивидуално, за да се намери най-ниската ефективна концентрация на ЕКУОРАЛ, но не трябва да надвишава 5 mg/kg/дневно.



### **Атопичен дерматит**

Лечението е строго индивидуално поради вариабилността на заболяването.

Препоръчаната дневна доза е 2,5 до 5 mg/kg/дневно, давана в два отделни приема за не повече от 8 седмици. Ако двуседмичното приложение на началната доза от 2,5 mg/kg/дневно не подобри състоянието на пациента, дозата може бързо да се повиши до максимум 5 mg/kg/дневно. Някои особено тежки случаи може да се подобрят бързо, ако терапията започне с 5,0 mg/kg/дневно от самото начало. След постигане на задоволително подобрене, дозата трябва да се намали постепенно и ако здравословното състояние на пациента позволява, лечението с ЕКУОРАЛ трябва да бъде спряно. Рецидивите могат да се лекуват с допълнително приложение на ЕКУОРАЛ.

### **Деца**

Дозата при деца е същата както за възрастни.

Разтворът трябва да се прилага при деца на възраст над 1 година.

### **Пациенти в старческа възраст**

При пациенти в старческа възраст съществува по-голяма вероятност от хипертония, а след 3 до 4-месечна терапия е било наблюдавано повишаване на серумните нива на креатинина с 50% и повече, ако се сравнят с изходните стойности. Затова ЕКУОРАЛ трябва да се дозира предпазливо и да се мониторира серумните нива на креатинин и циклоспорин.

### **Пациенти на диализа**

Не се налага адаптиране на дозата на този продукт при пациенти по време на и след диализа.

### **Дозирание при някои патологични състояния**

Пациенти с кистична фиброза и диабет изискват значително по-високи дози в сравнение с другите пациенти.

Циклоспорин индуцира токсични прояви от страна на ЦНС при пациенти с хипохолестеролемия, затова се препоръчват по-ниски дози (50% намаление на дозата при 50% по-нисък серумен холестерол). На пациентите със затлъстяване се прилагат дози съобразно идеалното телесно тегло, а не според реалното им тегло.

### **Начин на приложение**

Продуктът трябва да се приема редовно на всеки 12 часа, винаги по едно и също време по отношение на храненето (преди, след или между отделните хранения).

Не се препоръчва пиенето на сок от грейпфрут 1 час преди и 1 час след приложението..

### **Контрол на кръвните концентрации**

Контролът на концентрацията на циклоспорин в кръвта е съществена част от лечението. Концентрациите на циклоспорин в цяла кръв се мониторира по методи, използващи специфични моноклонални антитела (измерване на концентрацията на оригиналния продукт), въпреки че е възможно да се използва и HPLC метод. Първоначалното мониториране на пациенти след трансплантация може да се провежда със специфични моноклонални антитела или едновременна оценка, като се използват специфични и неспецифични моноклонални антитела с цел да се гарантира адекватна имunosупресия. В общата практика концентрациите на циклоспорин се определят в проби от цяла кръв като се използва радиоимуноабсорбция (RIA метод) по време на минималната концентрация в кръвта, т.е. преди прилагане на следващата доза. Методът RIA използва неспецифични моноклонални антитела и определя концентрацията на циклоспорин и неговите метаболити. Границите на терапевтичната концентрация не се определят прецизно, референтния интервал е определен от производителя на набора. Кръвната концентрация на циклоспорин трябва да се определя два пъти седмично през първите две седмици след трансплантацията, веднъж седмично от третата до шестата седмица и веднъж на 2-3 месеца при амбулаторни пациенти. Ако дозата е променена, кръвната концентрация на циклоспорин не трябва да се контролира по-скоро от два дни след промяната. За пациенти с автоимунни заболявания границите на терапевтичната концентрация не са унифицирани и трябва да се определят индивидуално. Кръвната концентрация на циклоспорин

е само един от много фактори, определящи клиничното състояние на пациента и затова тези резултати заедно с други клинични и лабораторни параметри са само ориентир за адаптирането на дозата.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към циклоспорин или към някое от помощните вещества на този продукт.
- При индикации, които са различни от трансплантация, продуктът не трябва да се прилага на пациенти с променена бъбречна функция (с изключение на нефротичен синдром), с увреждане на чернодробната функция, с хипертония и неадекватен отговор на лечението, с неконтролирани инфекции (особено на пациенти с херпес зостер, поради риск от генерализация и на пациенти с варицела) или малигнени тумори.
- Едновременна употреба с такролимус (вж. точка 4.5).

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- Пероралният разтвор трябва да се прилага при деца на възраст над 1 година (вж. точка 4.2).
- ЕКУОРАЛ трябва да се предписва от лекари с достатъчен опит с имunosупресивната терапия и имащи възможност внимателно да проследяват пациентите, включително да провеждат цялостни прегледи, измерване на артериалното налягане и изследване на лабораторни показатели за безопасност.
- Пациентите след трансплантация трябва да се лекуват в лечебни заведения с подходяща лаборатория и отделения. Лекарят отговорен за поддържащата терапия трябва да има много точна информация, необходима за контролиране на пациента.
- По време на продължително приложение на ЕКУОРАЛ е необходимо да се контролират показателите на бъбречната функция (плазмен креатинин, урея, пикочна киселина), чернодробна функция, артериално налягане и серумна концентрация на калий.
- ЕКУОРАЛ не трябва да се прилага заедно с други имunosупресори с изключение на кортикостероиди (вж. точка 4.5).
- ЕКУОРАЛ може да увреди бъбречната функция и затова е препоръчително преди началото на терапията да се определи нивото на серумния креатинин, поне двукратно. В рамките на първите три месеца от началото на лечението, серумния креатинин трябва да се контролира на всеки две седмици. Ако нивата на серумния креатинин останат стабилни в периода на проследяване и са в приемливи граници, интервалът между отделните изследвания може да се удължи. При пациенти с нефротичен синдром с частично увредена бъбречна функция нивата на креатинин трябва да се контролират всяка седмица. Ако е налице повече от един резултат, показващ че нивото на креатинина се повишава с повече от 30% в сравнение с изходното състояние, дозата трябва да бъде намалена с 25 до 50%. Тази препоръка е валидна, дори ако стойностите на креатинина са в границите на нормата. Ако намаляването на дозата не води до каквото и да е ефект в продължение на един месец, лечението с ЕКУОРАЛ трябва да бъде преустановено. По време на продължителна терапия е възможно да се наблюдават промени в бъбречната структура на някои пациенти (напр. интерстициална фиброза). При пациенти след бъбречна трансплантация, това трябва да бъде разграничено от промените вследствие на хронична реакция на отхвърляне. При трансплантации дозировката се определя съобразно достигнатите концентрации на циклоспорин в кръвта. Вероятността за нефротоксичност може да бъде променена чрез адаптиране на дозата на циклоспорин, с цел намаляване на концентрацията на циклоспорин до поддържане на цялостна имunosупресия. Промените в бъбречната структура може да се появят при пациенти с кортикостероид-зависима нефропатия с минимални промени, дори ако тяхната концентрация на серумния креатинин е нормална. По тази причина, при такива пациенти лекувани с циклоспорин повече от 1 година, трябва да се обмисли бъбречна биопсия.
- При автоимунни заболявания, най-високата прилагана доза може да се модифицира съобразно концентрацията на серумния креатинин. Ако концентрацията на серумния

креатинин се повиши с повече от 30% над изходните стойности, дозата на ЕКУОРАЛ трябва да бъде намалена. Ако нивото на креатинин не намалее дори и след редуция на дозата, приложението на ЕКУОРАЛ трябва да бъде преустановено.

- Циклоспорин повишава податливостта на пациентите към инфекции с различни патогени включващи бактерии, паразити, вируси и други опортюнистични причинители. Това изглежда е свързано със степента и продължителността на имunosупресията повече отколкото специфичната употреба на циклоспорин. Тъй като това може да има фатални последици, при пациентите с множествена или продължителна имunosупесивна терапия, трябва да се включат предварително ефективни терапевтични стратегии (вж. точка 4.5).

- Циклоспорин повишава риска от злокачествени заболявания включително лимфоми, кожни и други тумори. Повишеният риск вероятно в по-голяма степен е свързан със степента и продължителността на имunosупресията, отколкото със специфичната употреба на циклоспорин. Следователно терапевтичен режим, съдържащ имunosупресори трябва да се използва предпазливо, тъй като това би могло да доведе до лимфопролиферативно заболяване и солидни тумори на органите, за някои от които е докладвано, че са фатални (вж. точка 4.5). При много пациенти с псориазис лекувани с циклоспоринови продукти, е било възможно да се наблюдават лимфопролиферативни заболявания, които обаче са показали благоприятно развитие при непосредствено спиране на лечението.

- Допълнителни предпазни мерки при псориазис: за точно определяне на изходния статус е необходимо провеждането на внимателно дерматологично и физикално изследване, включващо измерване на артериалното налягане и бъбречните функции най-малко два пъти преди започване на терапията. При пациенти с псориазис лекувани с циклоспорин, както и по време на конвенционална терапия е било съобщавано за развитие на неоплазми (главно на кожата). Трябва да се проведе допълнително проучване за всички форми на предварително съществуващи тумори, включително и такива на кожата и шийката на матката. С цел изключване на кожни карциноми, *mycosis fungoides* или други преканцерози, преди започване на лечение с циклоспорин всички кожни лезии, които не са типични за псориазис трябва да бъдат биопсирани. Пациенти с карциноми и преканцерози на кожата, трябва да бъдат лекувани с циклоспорин само след като са получили подходяща терапия за тези лезии, и само ако не съществува друга възможност за успешно лечение.

- Допълнителни предпазни мерки при atopичен дерматит: активна инфекция с *Herpes simplex* трябва да бъде лекувана преди започване на терапия с циклоспорин, но не е необходима причина за спиране на лекарството, ако се появи в хода на лечението, освен ако инфекцията не е тежка. Кожните инфекции със *Staphylococcus aureus* не са абсолютно противопоказание за терапията с циклоспорин, но трябва да са контролирани и лекувани с подходящи антибактериални средства. Пероралния еритромицин, за който е известно, че повишава плазмената концентрация на циклоспорин (вж. точка 4.5) трябва да се избягва или ако няма алтернатива, едновременната употреба трябва да се съпътства от непосредствено наблюдение на кръвното ниво на циклоспорин.

- Допълнителни предпазни мерки при atopичен дерматит: до момента няма опит от употребата на циклоспорин за лечение на atopичен дерматит при деца. По тази причина, употребата му при пациенти под 16 годишна възраст не се препоръчва.

- В случай на лезии от atopичен дерматит или предполагаемо злокачествено заболяване или преканцероза, преди започване на лечение с циклоспорин трябва да се направи биопсично изследване на кожата. Пациенти с неоплазия или преканцерозна кожна лезия могат да бъдат лекувани с циклоспорин-съдържащи продукти само след подходяща за основното заболяване терапия или ако не съществува алтернативна ефективна терапия.

- В зависимост от дозата, ЕКУОРАЛ може да повиши нивото на серумния билирубин и понякога и на чернодробните ензими. Затова параметрите, които се използват за оценка на бъбречната и чернодробната функция трябва да се проверяват стриктно. Ако се установи повишаване на стойностите над допустимите граници на нормата, е необходимо адаптиране на дозата.

- Лечението с ЕКУОРАЛ изисква редовно измерване на артериалното налягане. При развитие на хипертония трябва да се започне подходяща терапия, за предпочитане с

антихипертензивни лекарства, които не показват фармакокинетични взаимодействия с циклоспорин. Ако така провежданото лечение не доведе до понижаване на артериалното налягане, се налага намаляване на дозата на ЕКУОРАЛ

- ЕКУОРАЛ може да доведе до обратимо повишаване на кръвната концентрация на липиди. По тази причина преди започване на лечението и след едномесечно приложение на ЕКУОРАЛ се препоръчва измерване на серумните липиди. Ако кръвната концентрация на липиди се повишава, е необходимо да се обмисли намаляване на дозата на ЕКУОРАЛ и започване на диета с ограничен прием на мазнини.
- Лечението с ЕКУОРАЛ понякога може да доведе до развитие на хиперкалиемия или до влошаване на вече съществуваща хиперкалиемия. Затова е препоръчително да се мониторира серумната концентрация на калия, особено при пациенти със значително увреждане на бъбречната функция. Пациенти лекувани с ЕКУОРАЛ не трябва да приемат храна богата на калий нито лекарства, съдържащи калий или калий-съхраняващи диуретици. Трябва да се обръща специално внимание на пациентите, страдащи от хиперурикемия.
- Циклоспорин може да повиши екскрецията на магнезий, което от своя страна води до симптоматична хипомагнезиемия, особено след трансплантация. Затова в перитрансплантационния период предимно при пациенти с неврологична симптоматика, трябва да се контролират серумните нива на магнезия. Ако е необходимо може да се използват магнезиеви добавки.
- Ефективността на ваксините по време на лечението може да е намалена; не трябва да се използват живи атенюирани ваксини.
- Ако се развие лимфопролиферативно заболяване, лечението с ЕКУОРАЛ трябва да бъде преустановено.
- При гингивална хиперплазия неповлияваща се от намаляване на дозата, се препоръчва приложението на метронидазол.
- От гледна точка на потенциалния риск от кожна неоплазия, пациенти на лечение с циклоспорин трябва бъдат предупредени да избягват продължителното излагане на интензивна слънчева светлина без защита и да не се подлагат на едновременно терапевтично облъчване с ултравиолетови В лъчи или PUVA фототерапия.

### **Взаимодействие с храна**

Флавоноидите, съдържащи се в **сока от грейпфрут** повлияват цитохром Р450 3А. Установено е, че едновременния прием на сок от грейпфрут повишава бионаличността на циклоспорин. Ако циклоспорин се прилага заедно с храна, кръвната му концентрация може да се понижи или повиши поради взаимодействия по време на абсорбцията. В някои случаи абсорбцията не се повлиява. За да се запази степента на абсорбция постоянна през цялото време на лечение, се препоръчва продуктът да се приема по едно и също време в зависимост от храненето. Храна с високо съдържание на мазнини може да активира чернодробните липази, което да доведе до повишаване на концентрацията на циклоспорин в кръвта. Приемането на концентрирани алкохолни напитки в големи количества, може да повиши концентрацията на циклоспорин в кръвта при пациенти след трансплантация на бъбреци.

### **Лекарствени взаимодействия**

Известни са множество вещества, които повишават или понижават концентрацията на циклоспорин в плазмата или кръвта, обикновено посредством инхибиране или индукция на ензимите ангажирани в метаболизма на циклоспорин, главно цитохром Р450.



**Лекарства, които могат да повишат кръвната концентрация на циклоспорин посредством инхибиране на ензимите, които участват в метаболизма и екскрецията на циклоспорин (предимно циклоспорин P450 IIIA)**

Перорални контрацептиви, глюкокортикоиди, макролидни антибиотици (еритромицин, кларитромицин, йозамицин), имидазолови и триазолови антимиотици (метронидазол, флуконазол, итраконазол и кетоконазол), H<sub>2</sub> рецепторни антагонисти (ранитидин, циметидин), блокери на калциевите канали (дилтиазем, нифедипин, нимодипин, никардипин, верапамил), флуорохинолони, пристинамицин, доксициклин, пропафенон, алопуринол, бромокриптин, даназол, метоклопрамид, амиодарон, урзодезоксихолева киселина, протеазни инхибитори.

Едновременната употреба на гореспоменатите лекарства заедно с циклоспорин, може да предизвика повишена честота на нежеланите лекарствени реакции особено нефротоксичност.

**Лекарствени продукти, които могат да понижат кръвната концентрация на циклоспорин чрез индукция на ензими, които участват в метаболизма и екскрецията на циклоспорин (предимно цитохром P450 IIIA)**

Антиепилептици различни от барбитуратите (фенитоин, карбамазепин), барбитурати, бензодиазепини, бутирофенон и производните му, прогестерони и естрогени включително техни комбинации, октреотид, орлистат, тиклопидин, амониглутетимид, фенотиазин, рифампицин, изониазид, метамизол, триметоприм и сулфонамиди за интравенозно приложение, а също и продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*).

Показанията за приложение на всеки от тези продукти трябва да бъдат внимателно преценени по време на терапия с ЕКУОРАЛ. Ако тези лекарства се прилагат заедно с ЕКУОРАЛ се налага по-чест контрол на кръвната концентрация на циклоспорин или на креатинина.

**Лекарства, които изявяват нефротоксичните ефекти на циклоспорин**

Аминогликозидни антибиотици (гентамицин, тобрамицин), амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, триметоприм (плюс сулфаметоксазол), нестероидни противовъзпалителни средства (включително диклофенак, напроксен, сулиндак), мелфалан. По време на съвместната употреба на лекарство, което може да има синергично действие по отношение на нефротоксичните ефекти, е необходимо внимателно мониториране на бъбречната функция (главно серумния креатинин). При настъпване на значително увреждане на бъбречната функция, дозата на съпътстващото лекарство трябва да бъде намалена или да се потърси алтернативно лечение.

**Хинидин и неговите производни, теофилин и производните му, натриев валпроат и неговите производни**

Циклоспорин усилва техните ефекти.

**HMG-CoA редуктазни инхибитори, колхицин**

Приложението на циклоспорин може да усилва потенциала на HMG-CoA редуктазните инхибитори и колхицин за развитие на мускулна токсичност, т.е. мускулни болки и слабост, миозит и в редки случаи рабдомиолиза. Ако HMG-CoA редуктазните инхибитори и колхицин се използват едновременно с циклоспорин, с цел ранно откриване на токсични прояви на лекарствата и последващо намаляване на дозата или спирането им, се препоръчва редовно клинично наблюдение на пациентите.

Мускулна болка или мускулна слабост е причина за определяне концентрацията на креатининкиназата, поради риск от рабдомиолиза и остра бъбречна недостатъчност.

**Преднизолон**

Докладвано е, че циклоспорин намалява клирънса на преднизолон.

**Диклофенак**





Установено е, че едновременната употреба на диклофенак и циклоспорин води до значително повишаване на бионаличността на диклофенак, с възможно последващо обратимо бъбречно увреждане. Повишаването на бионаличността на диклофенак най-вероятно е причинено от намаляване на неговия ефект на първо преминаване (*first-pass*). Ако нестероидни противовъзпалителни средства с нисък ефект на първо преминаване (напр. ацетилсалицилова киселина) се дават заедно с циклоспорин, не се очаква повишаване на тяхната бионаличност. Когато диклофенак се прилага заедно с циклоспорин, дозата на диклофенак трябва да бъде намалена приблизително наполовина.

#### **Дигоксин**

Циклоспорин може да понижи клирънса на дигоксин като става причина за дигиталисова токсичност. Ако дигоксин се използва едновременно с циклоспорин, с цел ранно откриване на токсични прояви на лекарството последвани от намаляване на дозата или спирането му, се препоръчва непосредствено клинично наблюдение.

#### **Нифедипин**

Едновременното приложение на нифедипин и циклоспорин може да доведе до повишена степен на гингивална хипертрофия в сравнение с наблюдаваната при самостоятелно прилаган циклоспорин. Едновременната употреба на нифедипин трябва да се избягва при пациенти, при които се развива гингивална хиперплазия като нежелана реакция на циклоспорин.

#### **Живи атенюирани ваксини**

По време на лечение с циклоспорин ваксините могат да са по-слабо ефективни; употребата на живи атенюирани ваксини трябва да се избягва.

#### **Такролимус**

Едновременното приложение на такролимус и циклоспорин е противопоказано (вж. точка 4.3).

#### **Други имunosупресори**

Ако циклоспорин се използва заедно с други имunosупресори се повишава риска от инфекции и лимфопролиферативни заболявания. По тази причина циклоспорин не трябва да се прилага едновременно с други имunosупресори, с изключение на кортикостероиди (ниски дози преднизон) и азатиоприн. Ако циклоспорин се комбинира с гореспоменатите продукти, да се използват ниски дози. Пациенти лекувани с комбинация от три лекарства, трябва да бъдат наблюдавани за споменатите рискове (вж. точка 4.4 и 4.8).

Понякога лечението с ЕКУОРАЛ може да доведе до развитието на хиперкалиемия или до влошаване на вече съществуваща такава. Затова, особено при пациенти със значително увреждане на бъбречната функция се препоръчва контрол на серумната концентрация на калия.

### **4.6 Бременност и кърмене**

#### **Бременност**

Циклоспорин не е бил тератогенен за животни. Наличните данни от реципиенти на органични трансплантанти са показали, че в сравнение с други имunosупресори, лечението с циклоспорин не повишава риска от нежелани реакции в хода и изхода на бременността. Все пак, няма адекватни и добре контролирани проучвания провеждани при бременни жени; затова циклоспорин трябва да се използва по време на бременност само ако очакваните ползи надхвърлят потенциалния риск за плода.

#### **Кърмене**

Циклоспорин преминава в млякото. Майки, които са на лечение с циклоспорин не трябва да кърмят.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**



Продуктът не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са предимно дозозависими и се повлияват благоприятно при намаляване на дозата. Сред най-често докладваните нежелани реакции са хипертрихоза, тремор, понижена бъбречна функция, хипертония (особено при пациенти след трансплантация на сърце), чернодробна дисфункция, изтощение, гингивална хиперплазия, стомашно-чревни нарушения (анорексия, гадене, повръщане, коремна болка, диария) и чувство за парене на дланите и ходилата.

Интензивността на свързаната с циклоспорин нефротоксичност може да варира. Обикновено се появява 2 до 3 месеца след трансплантация и се повлиява от намаляване на дозата. По-изразена нефротоксичност с нарастване на уреята и креатинина се проявява рано след трансплантация и трябва да се разграничи от отхвърляне на трансплантата. Само някои пациенти може да получат едновременно нефротоксични прояви и отхвърляне, но те също се повлияват благоприятно от намаляване на дозата. Може да се появи форма на хронична прогресираща нефротоксичност, която се характеризира със сериозно увреждане на бъбречната функция и морфологични промени в бъбреците (интерстициална фиброза с тубулна атрофия). В допълнение, може да се появят токсична тубулопатия, перитубуларна капилярна конгестия, артериопатия и фокална интерстициална фиброза с тубулна атрофия. Симптомите на хронична нефротоксичност обикновено се проявяват след продължително приложение на високи дози или ако персistirат високи кръвни нива и може да бъдат необратими.

Честотата на развитие на хипертония (11,2-50%) зависи от много фактори и се влияе от здравословното състояние на пациента (състояние на бъбречната функция, придружаващо сърдечно заболяване) и съпътстващата терапия (стероиди и др.). Затова е трудно да се определи наличието на причинно-следствена връзка между честотата на хипертонията и терапията с циклоспорин. Хипертония се развива при около 50% от пациентите след бъбречна трансплантация и при повечето пациенти след трансплантация на сърце.

Освен нефротоксичността и хипертонията, другите най-често проявяващи се нежелани реакции са хипертрихозата и тремора. Тремор и хирзутизъм се наблюдават при около 21-55% от пациентите след бъбречна, чернодробна и сърдечна трансплантация.

При около 4-16% от трансплантираните пациенти се появява гингивална хиперплазия. След спиране на терапията с циклоспорин, симптомите търпят обратно развитие или изчезват напълно в рамките на 1-2 месеца.

Ако продуктът се прилага във високи дози се появява хепатотоксичност (4%). При 20% от пациентите с бъбречна трансплантация, през първите месеци от началото на лечението се наблюдава преходно повишаване на серумния билирубин. Повишаване на чернодробните ензими е по-рядко. Повишаването на билирубина и чернодробните ензими вероятно е свързано с реални концентрации на циклоспорин по-високи от 500 ng/ml и перорални дози по-високи от 17 mg/kg/дневно. Клиничното значение на провокираната от циклоспорин хепатотоксичност е много по-малко от нефротоксичността.

В някои случаи пациентите могат да получат главоболие, акне, обрив с алергичен произход, нарушения на чернодробните функции (асимптомна хепатотоксичност), хиперкалиемия (объркване, аритмия, изтръпване и мравучкане на дланите, стъпалата или устните, затруднено дишане, нервност, умора или слабост, тежест в долните крайници), хиперурикемия, хипомагнезиемия (конвулсии), стомашно-чревни нарушения (анорексия, гадене, повръщане, кашави изпражнения), повишаване на телесното тегло, оток, панкреатит, злокачествено заболяване (предимно на кожата), дисменорея и аменорея. Аритмията обикновено е най-ранният симптом на хиперкалиемията и лесно и бързо се открива с ЕКГ. По някога

хиперкалиемията може да е свързана с хиперхлоремична метаболитна ацидоза. В редки случаи се наблюдават левкопения, тромбоцитопения, понякога свързана с микроангиопатична хемолитична анемия, хиперлипидемия, лимфопролиферативни заболявания и признаци на енцефалопатия (объркване, нарушения на зрението, слуха и двигателни разстройства, нарушения на съзнанието).

Били са наблюдавани и случаи на злокачествени и лимфопролиферативни заболявания (предимно лимфоми в 1-6%), но честотата и диференциацията са сходни с тези установени при пациенти, получаващи конвенционална терапия. При лечение с циклоспорин, пациентите може би ще получат в по-висока честота кожни неоплазми, включително базо-целуларен карцином, сквамозно-клетъчен карцином, сарком на Kaposhi, кератоакантом и малигнен меланом. Все пак, пациентите с псориазис и развиващо се лимфопролиферативно заболяване са се повлияли добре след спиране на терапията.

### **Инфекции и инфестации**

Циклоспорин предразполага пациентите към инфекции с разнообразни патогени, включващи бактерии, паразити, вируси и други опортюнистични инфекции. Това очевидно е свързано в голяма степен със степента и продължителността на имunosупресията, отколкото със специфичната употреба на циклоспорин (вж. точка 4.4).

### **Неоплазми, доброкачествени, злокачествени и неспецифични (включително кисти и полипи)**

Повишеният риск от развитие на неоплазми и лимфопролиферативни заболявания изглежда е свързан със степента и продължителността на имunosупресията, отколкото със специфичната употреба на лекарството (вж. точка 4.4).

**Изчисляване на честотата:** много чести  $\geq 10\%$ , чести  $\geq 1\%$  до  $<10\%$ , нечести  $\geq 0,1\%$  до  $<1\%$ , редки  $\geq 0,01\%$  до  $<0,1\%$ , много редки  $<0,01\%$  (включително изолирани съобщения).

### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

Нечести: анемия, тромбоцитопения

Редки: микроангиопатична хемолитична анемия, хемолитично-уремичен синдром

### **Нарушения на метаболизма и храненето**

Много чести: хиперлипидемия

Чести: хиперурикемия, хиперкалиемия, хипомагнезиемия, анорексия

Редки: хипергликемия

### **Психични нарушения**

Нечести: обрканост, дезориентация, възбуда, безсъние (прояви на енцефалопатия или демиелинизация)

### **Нарушения на нервната система**

Много чести: тремор, главоболие

Чести: парестезия

Нечести: прояви на енцефалопатия или демиелинизация, особено при пациенти след чернодробна трансплантация, конвулсии, кома, пареза, церебеларна атаксия (прояви на енцефалопатия и демиелинизация)

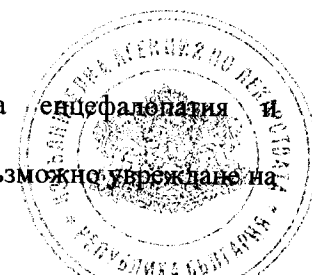
Редки: полиневропатия

Много редки: доброкачествена вътречерепна хипертония

### **Нарушения на окото**

Нечести: зрителни нарушения, кортикална слепота (проява на енцефалопатия и демиелинизация)

Много редки: оток на зрителния диск включително оток на папилата и възможно увреждане на зрението



**Съдови нарушения:**

Много чести: хипертония

**Стомашно-чревни нарушения:**

Чести: анорексия, гадене, повръщане, коремна болка, диария, гингивална хиперплазия

Редки: панкреатит

**Хепатобилиарни нарушения**

Чести: чернодробна дисфункция

**Нарушения на кожата и подкожните тъкани**

Чести: хипертрихоза

Нечести: алергични обриви

**Нарушения на мускулите, костите и съединителната тъкан**

Чести: мускулни крампи, миалгия

Редки: мускулна слабост, миопатия

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

Много чести: бъбречна дисфункция (вж. точка 4.4).

**Нарушения на възпроизводителната система и гърдата**

Редки: менструални нарушения, гинекомастия

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

Чести: изтощение

Нечести: оток

**Изследвания:**

Нечести: повишаване на телесното тегло.

**4.9 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите реакции са предимно дозозависими и се повлияват благоприятно при намаляване на дозата. Сред най-често докладваните нежелани реакции са хипертрихоза, тремор, понижена бъбречна функция, хипертония (особено при пациенти след трансплантация на сърце), чернодробна дисфункция, изтощение, гингивална хиперплазия, стомашно-чревни нарушения (анорексия, гадене, повръщане, коремна болка, диария) и чувство за парене на дланите и ходилата.

Интензивността на свързаната с циклоспорин нефротоксичност може да варира. Обикновено се появява 2 до 3 месеца след трансплантация и се повлиява от намаляване на дозата. По-изразена нефротоксичност с нарастване на уреята и креатинина се проявява рано след трансплантация и трябва да се разграничи от отхвърляне на трансплантата. Само някои пациенти може да получат едновременно нефротоксични прояви и отхвърляне, но те също се повлияват благоприятно от намаляване на дозата. Може да се появи форма на хронична прогресираща нефротоксичност, която се характеризира със сериозно увреждане на бъбречната функция и морфологични промени в бъбреците (интерстициална фиброза с тубулна атрофия). В допълнение, може да се появят токсична тубулопатия, перитубуларна капилярна конгестия, артериопатия и фокална интерстициална фиброза с тубулна атрофия. Симптомите на хронична нефротоксичност обикновено се проявяват след продължително приложение на високи дози или ако персистират високи кръвни нива и може да бъдат необратими.



Честотата на развитие на хипертония (11,2-50%) зависи от много фактори и се влияе от здравословното състояние на пациента (състояние на бъбречната функция, придружаващо сърдечно заболяване) и съпътстващата терапия (стероиди и др.). Затова е трудно да се определи наличието на причинно-следствена връзка между честотата на хипертонията и терапията с циклоспорин. Хипертония се развива при около 50% от пациентите след бъбречна трансплантация и при повечето пациенти след трансплантация на сърце.

Освен нефротоксичността и хипертонията, другите най-често проявяващи се нежелани реакции са хипертрихозата и тремора. Тремор и хирзутизъм се наблюдават при около 21-55% от пациентите след бъбречна, чернодробна и сърдечна трансплантация.

При около 4-16% от трансплантираните пациенти се появява гингивална хиперплазия. След спиране на терапията с циклоспорин, симптомите търпят обратно развитие или изчезват напълно в рамките на 1-2 месеца.

Ако продуктът се прилага във високи дози се появява хепатотоксичност (4%). При 20% от пациентите с бъбречна трансплантация, през първите месеци от началото на лечението се наблюдава преходно повишаване на серумния билирубин. Повишаване на чернодробните ензими е по-рядко. Повишаването на билирубина и чернодробните ензими вероятно е свързано с реални концентрации на циклоспорин по-високи от 500 ng/ml и перорални дози по-високи от 17 mg/kg/дневно. Клиничното значение на провокираната от циклоспорин хепатотоксичност е много по-малко от нефротоксичността.

В някои случаи пациентите могат да получат главоболие, акне, обрив с алергичен произход, нарушения на чернодробните функции (асимптомна хепатотоксичност), хиперкалиемия (объркване, аритмия, изтръпване и мравучкане на дланите, стъпалата или устните, затруднено дишане, нервност, умора или слабост, тежест в долните крайници), хиперурикемия, хипомагнезиемия (конвулсии), стомашно-чревни нарушения (анорексия, гадене, повръщане, кашави изпражнения), повишаване на телесното тегло, оток, панкреатит, злокачествено заболяване (предимно на кожата), дисменорея и аменорея. Аритмията обикновено е най-ранният симптом на хиперкалиемията и лесно и бързо се открива с ЕКГ. Понякога хиперкалиемията може да е свързана с хиперхлоремична метаболитна ацидоза. В редки случаи се наблюдават левкопения, тромбоцитопения, понякога свързана с микроангиопатична хемолитична анемия, хиперлипидемия, лимфопролиферативни заболявания и признаци на енцефалопатия (объркване, нарушения на зрението, слуха и двигателни разстройства, нарушения на съзнанието).

Били са наблюдавани и случаи на злокачествени и лимфопролиферативни заболявания (предимно лимфоми в 1-6%), но честотата и диференциацията са сходни с тези установени при пациенти, получаващи конвенционална терапия. При лечение с циклоспорин, пациентите може би ще получат в по-висока честота кожни неоплазми, включително базо-целуларен карцином, сквамозно-клетъчен карцином, сарком на Kaposhi, кератоакантом и малигнен меланом. Все пак, пациентите с псориазис и развиващо се лимфопролиферативно заболяване са се повлияли добре след спиране на терапията.

### **Инфекции и инфестации**

Циклоспорин предразполага пациентите към инфекции с разнообразни патогени, включващи бактерии, паразити, вируси и други опортюнистични инфекции. Това очевидно е свързано в по-голяма степен със степента и продължителността на имunosупресията, отколкото със специфичната употреба на циклоспорин (вж. точка 4.4).

### **Неоплазми, доброкачествени, злокачествени и неспецифични (включително кисти и полипи)**

Повишеният риск от развитие на неоплазми и лимфопролиферативни заболявания изглежда е свързан със степента и продължителността на имunosупресията, отколкото със специфичната употреба на лекарството (вж. точка 4.4).

**Изчисляване на честотата:** много чести  $\geq 10\%$ , чести  $\geq 1\%$  до  $< 10\%$ , нечести  $\geq 0,1\%$  до  $< 1\%$ , редки  $\geq 0,01\%$  до  $< 0,1\%$ , много редки  $< 0,01\%$  (включително изолирани съобщения).

#### **Нарушения на кръвта и лимфната система**

Нечести: анемия, тромбоцитопения

Редки: микроангиопатична хемолитична анемия, хемолитично-уремичен синдром

#### **Нарушения на метаболизма и храненето**

Много чести: хиперлипидемия

Чести: хиперурикемия, хиперкалиемия, хипомагнезиемия, анорексия

Редки: хипергликемия

#### **Психични нарушения**

Нечести: обърканост, дезориентация, възбуда, безсъние (прояви на енцефалопатия или демиелинизация)

#### **Нарушения на нервната система**

Много чести: тремор, главоболие

Чести: парестезия

Нечести: прояви на енцефалопатия или демиелинизация, особено при пациенти след чернодробна трансплантация, конвулсии, кома, пареза, церебеларна атаксия (прояви на енцефалопатия и демиелинизация)

Редки: полиневропатия

Много редки: доброкачествена вътречерепна хипертония

#### **Нарушения на окото**

Нечести: зрителни нарушения, кортикална слепота (проява на енцефалопатия и демиелинизация)

Много редки: оток на зрителния диск включително оток на папилата и възможно увреждане на зрението

#### **Съдови нарушения:**

Много чести: хипертония

#### **Стомашно-чревни нарушения:**

Чести: анорексия, гадене, повръщане, коремна болка, диария, гингивална хиперплазия

Редки: панкреатит

#### **Хепатобилиарни нарушения**

Чести: чернодробна дисфункция

#### **Нарушения на кожата и подкожните тъкани**

Чести: хипертрихоза

Нечести: алергични обриви

#### **Нарушения на мускулите, костите и съединителната тъкан**

Чести: мускулни крампи, миалгия

Редки: мускулна слабост, миопатия

#### **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища**

Много чести: бъбречна дисфункция (вж. точка 4.4).

#### **Нарушения на възпроизводителната система и гърдата**

Редки: менструални нарушения, гинекомастия



## Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: изтощение

Нечести: оток

## Изследвания:

Нечести: повишаване на телесното тегло.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

*Фармакотерапевтична група:* Имуносупресори

*АТС код:* L04AD01

#### *Механизъм на действие:*

Имуносупресивния ефект на циклоспорин се дължи на неговата способност да блокира ранното активиране на Т-лимфоцитите и да инхибира синтеза на цитокини (в частност интерлевкин-2) или активиране на техните гени на транскрипционно ниво. Проучване на неговия механизъм на действие е доказало, че циклоспорин действа като пролекарство. Циклоспорин се свързва с вътреклетъчен свързващ протеин (циклофилин) и образува комплекс, който се свързва с вътреклетъчна фосфатаза (калцинеурин) и инхибира ензимната активност необходима за активиране на цитоплазмената субединица на нуклеарния фактор на активирани Т-лимфоцити (NFAT). Неактивирани клетъчни субединици на NFAT не могат да проникнат в клетъчните ядра и по този начин NFAT матурацията и NFAT-контролираната генна транскрипция за IL-2 остават блокирани.

#### *Фармакодинамични свойства свързани с употребата на този продукт:*

Циклоспорин е мощен имуносупресор, удължаващ преживяемостта на алогенните трансплантанти на кожа, сърце, бъбреци, панкреас, костен мозък, тънки черва и бели дробове при животни. Той инхибира клетъчно-медираните реакции, включващи имунни реакции към алотрансплантанти, кожна свръхчувствителност от забавен тип, експериментален алергичен енцефаломиелин, адвантен артрит на Freund, GVHD и производството на зависими от Т-клетките антитела. На клетъчно ниво той инхибира формирането и освобождаването на лимфокини, включително интерлевкин-2 (Т-клетъчен растежен фактор, TCGF). Циклоспорин блокира лимфоцитите във фаза G0 или G1. Ефектите на циклоспорин върху лимфоцитите са специфични и обратими. За разлика от цитостатиците той не потиска хемопоезата, нито повлиява фагоцитната функция. Пациенти лекувани с циклоспорин са по-слабо чувствителни на инфекции в сравнение с такива, получаващи други имуносупресори. Успешни трансплантации на паренхимни органи и костен мозък са били провеждани при хора, използващи циклоспорин за предотвратяване и лечение на отхвърляне на присадката или GVHD. Терапевтичният ефект на циклоспорин е бил доказан и при различни заболявания, за които е известно, че са с аутоимунен произход.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция и бионаличност

Абсорбцията на циклоспорин се характеризира със значителна интра- и интериндивидуална вариабилност, но е съществено повлияна и от дозовата форма на продукта. Абсорбира се предимно в дуоденума и йеюнума, но известна част може да се абсорбира в илеума и по цялото протежение на тънкото черво. Средната бионаличност на циклоспорин при здрави доброволци е 30%. Пикова концентрация на циклоспорин се наблюдава в рамките на 1 – 6 часа след перорално приложение. При някои пациенти може да се наблюдава двувърхова крива, поради ускорена абсорбция след храна или ентерохепатална циркулация. Наличието на цитохром P450 III A в тънкочревната стена води до намаляване на бионаличността, тъй като циклоспорин се

метаболизира преди да достигне системното кръвообръщение. Абсорбцията на циклоспорин намалява при диария и се повишава в случай на ускорено изпразване на стомаха. Абсорбцията на циклоспорин се повлиява в значителна степен от дължината на тънкото черво. При деца необходимата доза за поддържане на терапевтичния ефект намалява, тъй като тънкото черво нараства с възрастта. Абсорбцията на циклоспорин намалява при промяна на тънкочревната функция: йеюно-илеален байпас, болест на Crohn, недостатъчна жлъчна секреция, химио-радиационен ентерит и GVHD. Фракцията на абсорбирания циклоспорин е по-малка при пациенти от черната раса (приблизително 30%) в сравнение с бели пациенти (приблизително 39%). Бионаличността се повишава при повишаване нивото на серумните триглицериди и намалява при повишаване на хемоглобина. Храната богата на масти може да индуцира чернодробните липази, което води до повишаване на кръвната концентрация на циклоспорин. Едновременното приложение на циклоспорин и алфа-токоферил-полиетилен-гликол 100 (TPGS), което е форма на витамин Е разтворима във вода, значително повишава бионаличността на перорално приложения циклоспорин при деца.

### **Разпределение**

Приблизително 33 – 47% от общия циклоспорин се намира в плазмата. 90% от тази част се свързва с плазмените протеини, главно липопротеини. 4-9% от циклоспорин се намира в лимфоцитите, 5-12% в гранулоцитите и 41-58% - в еритроцитите. Циклоспорин е липофилен и като такъв се отлага в мастната тъкан. Количеството на намиращия се в черния дроб, панкреаса и бъбреците циклоспорин е по-високо от това в плазмата. Освен това, циклоспорин може да бъде намерен в ретикулоендотелната и ендокринната системи. Той се разпределя в много органи и тъкани в организма, а освен това преминава и в кърмата. Най-високите концентрации на циклоспорин са в мастните тъкани и панкреаса, макар че големи количества могат да бъдат намерени и в бъбреците, черния дроб, далака, костния мозък, сърцето, аортата, кожата, очите и синовиалната течност. Обемът на разпределение на циклоспорин е в границите от 3,5 до 13 l/kg. Той е леко по-висок при жени отколкото при мъже, поради по-високото съдържание на мазнини в женския организъм. При пациенти претърпели бъбречна трансплантация, обемът на разпределение е бил 4,5 l/kg, при пациенти с чернодробна недостатъчност е бил 3,9 l/kg, а при деца със сърдечна недостатъчност е бил 0,9 l/kg. Обемът на разпределение при деца със захарен диабет е висок – приблизително 15 l/kg, а при пациенти след трансплантация на костен мозък се променя в хода на терапията. В началото на лечението неговите средни стойности са били 27,2 l/kg, но след три седмици са се понижили до 21,8 l/kg.

### **Биотрансформация**

В човешкото тяло циклоспорин се метаболизира пълно от ензимната система на монооксидазите катализирани от цитохром P450 III A до множество метаболити. Досега са били идентифицирани повече от 25 метаболита. Ензимите, участващи в биотрансформацията на циклоспорин се намират предимно в ендоплазматичния ретикулум на чернодробните клетки и в стомашно-чревния тракт. Биотрансформацията започва с формирането на три основни метаболита, от които два са монохидроксилирани деривати (AM1 и AM9), а третия е N-деметирано производно (AM4N) на изходния циклоспорин. Втората група основни метаболити се образува чрез последователно оксидиране на горните метаболити на стереоспецифични места на 1-ва, 4-та, 6-та и 9-та циклична декапептидна аминокиселина. Вторичните метаболити представени чрез глюкуронови и сулфатни конюгати произлизат от хидроксилна група на  $\beta$ -C от първата аминокиселина на нативния циклоспорин. Останалите хидроксилни и карбоксилни групи подходящи за конюгиране се формират от първичните метаболити. Въпреки значителните интериндивидуални различия, AM1, AM9, AM1c и AM4N са най-често откриваните метаболити при хора. Имуносупресивната активност на циклоспориновите метаболити е значително по-ниска в сравнение с тази на основното вещество. Най-ефективният метаболит AM1 осигурява 10 до 20% от имуносупресорната активност на циклоспориона. Имуносупресивната активност на метаболитите намалява пропорционално на нарастването на метаболитния поляритет. Разпределението на метаболитите на циклоспорин в тъканите не е равномерно. Намерени са значително по-високи концентрации в мастните тъкани и панкреаса.



(40x) в сравнение с кръвта. Най-високите концентрации могат да бъдат открити в черния дроб и бъбреците (190x). По тези причини, токсичността на циклоспориновите метаболити е била ниска при изпитвания с животни и не би могло да се твърди, че има роля в обусловената от циклоспорин хепатотоксичност и нефротоксичност.

Едновременното приложение на лекарства, които взаимодействат с цитохромната система P-450 може да промени метаболизма на циклоспорин. Индуктори на цитохром P-450 намаляват кръвната концентрация на циклоспорин, но инхибиторите на този ензим я повишават. Сокът от грейпфрут също променя метаболизма на циклоспорин, поради което пациентите трябва да го избягват.

### **Елиминация**

Клирънсът на циклоспорин варира между 0,28 и 3 l/h/min. Главният път на елиминиране на циклоспорин е билиарната екскреция. Част от елиминирания посредством билиарна екскреция циклоспорин се реабсорбира. Елиминирането на циклоспорин от кръвта е двуфазно. Финалният биологичен полуживот на ЕКУОРАЛ е между 8-18 часа (средно 8,4 часа). Циклоспорин преминава в кърмата, като концентрацията му там е между 16 до 263 ng/ml. По тази причина кърменето трябва да се избягва. Малки количества циклоспорин се отделят непроменени с урината (0,1-6% от дозата). При пациенти с обширни изгаряния е било докладвано за полуживот от 1-2 часа. По-кратък полуживот е бил установен и при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност, при деца и пациенти в старческа възраст и такива с диабет. Клирънсът на циклоспорин не се повлиява значително от хемодиализа. В диализата е била открита по-малко от 1% от приложената доза. Плазмаферезата има незначително влияние върху клирънса на циклоспорин.

ЕКУОРАЛ е нова перорална форма на лекарствен продукт, съдържащ циклоспорин, която води до дисперсия на гелообразни частици след прилагането ѝ във водна среда. Тази нова форма осигурява по-висока бионаличност и води до по-малки вариации във фармакокинетиката на циклоспорин. В допълнение, кръвните нива на циклоспорин не флукутират съществено по време на поддържаща терапия.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

По време на продължително 78-седмично проучване е била установена значителна честота на лимфомите при женски мишки, ако е била прилагана доза 1,4 до 16 mg/kg/дневно. Честотата на хепатоцелуларния карцином е била много по-висока при мъжки мишки, с прилагана средна доза (4 mg/kg/дневно) в сравнение с контролната група. Висока честота на аденом на панкреаса е била докладвана по време на 24-месечно проучване при плъхове, на които са давани дози от 0,5, 2 и 8 mg/kg/дневно. Честотата на поява на хепатоцелуларния карцином и аденома на панкреаса не са били зависими от дозата.

Въпреки, че лимфоми, кожни неоплазми и карцином на млечната жлеза са се появили при хора лекувани с циклоспорин, не е била доказана причинно-следствена връзка между заболяванията и терапията с циклоспорин.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Абсолютен етанол  
Полиглицерил-3 олеат  
Полиглицерил-10 олеат  
Макроглицерол хидроксистеарат



## 6.2 Несъвместимости

При контакт с пластмаси може да се получи абсорбция на циклоспорин. Затова за разреждане на този продукт не трябва да се използват пластмасови съдове.

## 6.3 Срок на годност

3 години в опаковка с ненарушена цялост.

След първо отваряне на бутилката продуктът трябва да се използва в рамките на 2 месеца.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява между 20 и 25°C, в оригиналната опаковка.

Продуктът може да стане мътен при температура под 20°C. В този случай се препоръчва затопянето му до стайна температура (25°C) за отстраняване на мътноста. При условие, че се появи някаква мътност, трябва да се има предвид, че тя не променя ефективността или дозировката.

Да не се охлажда или замразява.

## 6.5 Данни за опаковката

50 ml бутилка от кафяво стъкло, гумена запушалка, алуминиева обкатка, капачка предпазваща от деца, дозираща пипета и пластмасова поставка в пластмасова касетка, полистиренова обвивка, указание за употреба, листовка за пациента, картонена опаковка.

## 6.6 Специални предпазни мерки при употреба (и изхвърляне)

ЕКУОРАЛ се измерва с приложената дозираща пипета и се разрежда с портокалов сок или друга безалкохолна напитка (сокът от грейпфрут не се препоръчва) в съотношение 1:20. За разреждане използвайте стъклени или порцеланови съдове; съдовете от пластмаса не се препоръчват. Пригответената по този начин напитка може да се изпие наведнъж, останалото в съда количество трябва да се отмие с малко количество разредител и да се изпие. Външната страна на дозиращата пипета да се забърсва внимателно с хартиена салфетка след употреба, а пипетата трябва да се прибира в защитната кутийка. Дозиращата пипета не трябва да се мие с вода, алкохол или друга течност и винаги при употреба трябва да бъде абсолютно суха. В опаковката е приложено указание за употреба на дозирация набор.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

TEVA Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29  
747 70 Орава-Комаров  
Чехия

## 8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

20040566

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

08.12.2004 г. / 20.01.2010



**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Март 2010

