

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Equoral, 100 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 100 mg cyklosporyny.

Substancje pomocnicze: etanol bezwodny oraz makrogol glicerolu stearynian uwodorniony.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przeszczepianie

Przeszczepianie narządów mięsaszowych

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali allogeniczny przeszczep nerki, wątroby, serca, płuc, trzustki lub jednocześnie serca i płuc.

Leczenie odrzucenia przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.

Przeszczepianie szpiku kostnego

Zapobieganie odrzucaniu przeszczepu po transplantacji szpiku kostnego.

Zapobieganie lub leczenie choroby „przeszczep przeciw gospodarzowi” (ang. GVHD).

Wskazania pozatransplantacyjne

Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

Po wykluczeniu etiologii infekcyjnej (zapalenie całej błony naczyniowej, zapalenie błony naczyniowej tylnego odcinka, ciężkie postacie zapalenia błony naczyniowej pośredniego odcinka oka, zapalenie błony naczyniowej oka w przebiegu schorzeń układowych, np. choroby Behceta, młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów, współczulne zapalenie oka) w przypadkach, gdy leczenie konwencjonalne jest nieskuteczne lub powoduje działania niepożądane nie do zaakceptowania.

Zespół nerczycowy

Zespół nerczycowy oporny na steroidy i steroidozależny u dorosłych i dzieci, wywołany przez submikroskopowe zapalenie kłębuszków nerkowych, ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych. Equoral można również stosować w celu uzyskania i utrzymania remisji osiągniętej za pomocą steroidów, co pozwala na ich odstawienie.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Leczenie ciężkiej, czynnej postaci reumatoidalnego zapalenia stawów u pacjentów, u których leczenie konwencjonalne z zastosowaniem wolno działających leków przeciwreumatycznych okazało się nieskuteczne lub nieodpowiednie.

Łuszczyca

Leczenie pacjentów z ciężką postacią łuszczycy, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub nieodpowiednie.

Atopowe zapalenie skóry

Krótkotrwałe leczenie (8 tygodni) pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub nieodpowiednie.

Produkt leczniczy można stosować u dzieci w wieku powyżej 3 lat, młodzieży oraz dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dobowe dawki cyklosporyny należy zawsze podawać w dwóch dawkach podzielonych, z 12. godzinnym odstępem (rano oraz wieczorem). Konieczne jest regularne badanie stężenia cyklosporyny we krwi. Uzyskane wartości należy wykorzystać jako podstawę do ustalenia odpowiedniego schematu dawkowania u poszczególnych pacjentów, w celu osiągnięcia wymaganych stężeń docelowych. Z uwagi na różną biodostępność preparatów doustnych zawierających cyklosporynę, nie można przeprowadzić u pacjenta zmiany leczenia z jednego produktu doustnego zawierającego cyklosporynę na inny bez jednoczesnego monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi, stężenia kreatyniny w surowicy oraz ciśnienia krwi. Z tego samego powodu, przy przepisywaniu leku oraz podczas zmiany postaci stosowanej cyklosporyny zalecane jest stosowanie leków wytwarzanych przez tego samego wytwórcę.

Przeszczepianie narządów mięsnych

Leczenie cyklosporyną można rozpocząć 4 do 12 godzin przed transplantacją, dawką od 10 do 15 mg/kg mc. podaną w dwóch dawkach podzielonych. Dawkę tę należy podawać przez 1-2 tygodnie po zabiegu, a następnie stopniowo zmniejszyć do dawki podtrzymującej, wynoszącej 2 do 6 mg/kg mc. na dobę, również podzielonej na dwie oddzielne dawki podawane rano i wieczorem, w zależności od stężenia cyklosporyny we krwi. Dawkę należy dostosowywać na podstawie najmniejszych stężeń cyklosporyny we krwi oraz wyników badań czynności nerek.

W przypadku podawania cyklosporyny jednocześnie z innymi lekami immunosupresyjnymi (np. kortykosteroidami lub jako składnik leczenia trzema lub czterema lekami) można zastosować mniejsze dawki początkowe (3 do 6 mg/kg mc. na dobę, podzielone na dwie dawki podawane rano i wieczorem).

Jeśli podawana jest cyklosporyna w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, zalecana dawka produktu wynosi około 1/3 odpowiedniej dawki doustnej. Następnie zaleca się doustne leczenie podtrzymujące.

Przeszczepianie szpiku kostnego

Pierwszą dawkę należy podać w dniu poprzedzającym transplantację. W większości przypadków korzystne jest zastosowanie cyklosporyny w infuzji dożylniej. Dawka zalecana wynosi 3 do 5 mg/kg mc. na dobę. Dawkę tę należy podawać w postaci infuzji w czasie do dwóch tygodni po transplantacji, a po tym czasie należy rozpocząć stosowanie dawki podtrzymującej 12,5 mg/kg mc. na dobę w postaci doustnej, w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych, które mogą powodować zmniejszenie absorpcji, można zastosować większe dawki cyklosporyny podawanej doustnie lub też stosować cyklosporynę dożylnie.

W przypadku, gdy leczenie rozpoczyna się cyklosporyną w postaci doustnej, zalecana dawka cyklosporyny wynosi 12,5 do 15 mg/kg mc. na dobę. Podawanie tej dawki należy rozpocząć w dniu poprzedzającym przeszczep, a dawki podtrzymujące stosować przez co najmniej 3 miesiące (optymalnie przez 6 miesięcy). Dawkę należy stopniowo zmniejszać w okresie jednego roku po przeszczepieniu, a po tym czasie lek należy odstawić.

U niektórych pacjentów po przerwaniu terapii cyklosporyną wystąpić może choroba „przeszczep przeciwko gospodarzowi” (ang. *GVHD - graft-versus-host-disease*). Zwykle ustępuje ona po ponownym podaniu cyklosporyny. W leczeniu łagodnej, przewlekłej postaci GVHD należy stosować małe dawki produktu.

Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

Dawka początkowa stosowana w celu osiągnięcia remisji choroby wynosi 5 mg/kg mc. na dobę i jest podawana w dwóch dawkach podzielonych, aż do uzyskania remisji czynnego zapalenia błony naczyniowej oka i lepszej ostrości widzenia. W przypadkach opornych na leczenie, dawkę można czasowo zwiększyć maksymalnie do 7 mg/kg mc. na dobę.

Aby osiągnąć remisję lub zapobiec zaostrzeniom stanów zapalnych gałki ocznej, można zastosować dodatkowo kortykosteroidy podawane ogólnie, np. prednizon w dawce dobowej 0,2 do 0,6 mg/kg mc. lub równoważną dawkę odpowiednika, jeżeli leczenie samą cyklosporyną jest niewystarczające. W okresie leczenia podtrzymującego, dawki należy stopniowo zmniejszać do najniższej skutecznej. W okresie remisji nie powinna być ona większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

Zespół nerczycowy

W przypadkach, gdy - poza białkomoczem - czynność nerek jest prawidłowa, dawka zalecana do uzyskania remisji wynosi 5 mg/kg mc. na dobę u dorosłych oraz 6 mg/kg mc. na dobę u dzieci. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek dawka początkowa nie powinna być większa niż 2,5 mg/kg mc. na dobę.

U pacjentów, u których nie obserwuje się zadowalającego działania cyklosporyny, zalecane jest leczenie skojarzone cyklosporyną razem z niewielkimi doustnymi dawkami kortykosteroidów, szczególnie u pacjentów opornych na działanie steroidów.

Jeżeli po trzech miesiącach brak jest zadowalającego efektu terapeutycznego należy odstawić cyklosporynę.

Aby ustalić najmniejsze skuteczne dawki w okresie leczenia podtrzymującego należy dawki dostosowywać indywidualnie, zależnie od ich skuteczności (wpływ na białkomocz) i bezpieczeństwa stosowania (ocenianego przede wszystkim na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy). Jednakże dawka nie powinna być większa niż 5 mg/kg mc. na dobę u osób dorosłych oraz 6 mg/kg mc. na dobę u dzieci.

W okresie leczenia podtrzymującego, dawkę należy stopniowo zmniejszać do najmniejszej skutecznej.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Początkowe leczenie powinno trwać 12 tygodni. W okresie pierwszych 6 tygodni leczenia zaleca się stosowanie dawki 3 mg/kg mc. na dobę, w dwóch dawkach podzielonych (podawanych rano i wieczorem). Jeżeli efekt terapeutyczny jest niezadowalający, dawkę dobową można stopniowo zwiększać biorąc pod uwagę indywidualną tolerancję pacjenta. W razie potrzeby dawkę należy zwiększyć po 4-8 tygodniach o 0,5 lub 1 mg/kg mc. w odstępach 1 do 2 miesięcy, maksymalnie do 5 mg/kg mc. na dobę. Podczas stosowania dawek większych niż 4 mg/kg mc. na dobę należy zachować szczególną ostrożność. Dawkę stosowaną w leczeniu podtrzymującym należy ustalić indywidualnie dla danego pacjenta w zależności od jego tolerancji.

Dawka dobową nie powinna przekroczyć 5 mg/kg mc. Doświadczenie w stosowaniu dawek większych niż 4 mg/kg mc. jest ograniczone.

Cyklosporynę można podawać w leczeniu skojarzonym z niskimi dawkami kortykosteroidów oraz niesteroidowych leków przeciwreumatycznych. Ważne jest, aby zwrócić uwagę na interakcje farmakodynamiczne pomiędzy cyklosporyną a niesteroidowymi lekami przeciwreumatycznymi stosowanymi równocześnie.

Jeżeli po trzech miesiącach reakcja na leczenie najwyższą dopuszczalną lub najwyższą tolerowaną dawką nie jest zadowalająca, leczenie cyklosporyną należy przerwać.

Łuszczyca

Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być ustalona indywidualnie. W celu uzyskania remisji, zalecane jest stosowanie dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg/kg mc. na dobę, podzielonej na dwie oddzielne dawki, podawane rano i wieczorem. Jeżeli po miesiącu stosowania cyklosporyny nie ma poprawy, dawkę dobową można stopniowo zwiększać, jednakże nie należy przekraczać dawki 5 mg/kg mc. na dobę. U pacjentów, u których po 6 tygodniach leczenia dawką 5 mg/kg mc. na dobę nie ma zadowalającej poprawy, lub u których dawka terapeutyczna nie mieści się

w podanym powyżej zakresie dawek bezpiecznych, należy zaprzestać stosowania cyklosporyny. Dawka początkowa 5 mg/kg mc. na dobę może zostać podana pacjentom, których stan zdrowia wymaga szybkiej poprawy. Stosowania cyklosporyny można zaprzestać po osiągnięciu zadowalającego działania terapeutycznego. W przypadku nawrotu choroby, leczenie należy rozpocząć ponownie stosując wcześniej ustaloną skuteczną dawkę cyklosporyny. U niektórych pacjentów może być konieczne stosowanie leczenia podtrzymującego. Podczas leczenia podtrzymującego należy indywidualnie ustalić najmniejszą skuteczną dawkę, tak, aby nie była większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

Atopowe zapalenie skóry

Schemat leczenia powinien być ustalany indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od nasilenia choroby. Zalecane dawki dobowe wynoszą 2,5 do 5,0 mg/kg mc., podawane w dwóch dawkach podzielonych. W przypadku, gdy początkowa dawka 2,5 mg/kg mc. na dobę nie prowadzi do uzyskania zadowalającego efektu terapeutycznego w ciągu dwóch tygodni, dawkę można szybko zwiększyć do dawki maksymalnej, wynoszącej 5,0 mg/kg mc. na dobę. W szczególnie ciężkich przypadkach szybką poprawę stanu pacjenta można osiągnąć rozpoczynając leczenie od dawki 5,0 mg/kg mc. na dobę. Po uzyskaniu zadowalającego działania terapeutycznego dawkę należy stopniowo zmniejszać, a jeżeli pozwala na to stan pacjenta, należy zaprzestać stosowania cyklosporyny. W przypadku nawrotu choroby można zastosować ponownie leczenie cyklosporyną. Zazwyczaj terapia trwająca 8 tygodni jest wystarczająca do osiągnięcia zadowalającego efektu, jednakże stosowanie cyklosporyny przez okres 1 roku było również dobrze tolerowane.

Dzieci*

Dawkowanie cyklosporyny jest takie samo u dzieci i osób dorosłych. U dzieci w wieku powyżej 1 roku życia zaleca się podawanie cyklosporyny w postaci roztworu doustnego (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Brak kontrolowanych badań u dzieci po przeszczepieniach. Nie obserwowano powikłań u dzieci w wieku powyżej 3 miesięcy, którym podawano zalecane dawki cyklosporyny po transplantacji. Stosowanie dawek cyklosporyny zbliżonych do górnej granicy prowadziło do częstszego występowania obrzęku, kurczów oraz nadciśnienia. Po zmniejszeniu dawki leku objawy te ustępowały.

* Nie dotyczy wskazań niezwiązanych z przeszczepianiem narządów, poza zespołem nerczycowym.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności podczas stosowania cyklosporyny oraz monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy i cyklosporyny we krwi.

Pacjenci dializowani

U pacjentów dializowanych nie jest wymagane dostosowanie dawki w trakcie dializy ani po jej zakończeniu.

Dawkowanie w niektórych stanach patologicznych

Pacjenci z mukowiscydozą oraz cukrzycą wymagają zastosowania znacznie większych dawek niż pozostali pacjenci.

Cyklosporyna wywiera toksyczne działanie na OUN u pacjentów z hipercholesterolemią. Z tego powodu zalecane są mniejsze dawki produktu leczniczego (zmniejszenie dawki o 50% przy 50% obniżeniu stężenia cholesterolu w surowicy). U pacjentów otyłych dawki należy przeliczać na należną masę ciała, nigdy zaś na masę rzeczywistą.

Droga podania

Produkt należy stosować regularnie w dwóch dawkach podzielonych, w odstępach co 12 godzin, z zachowaniem równego odstępu czasu od posiłku (przed jedzeniem, po jedzeniu lub między posiłkami).

Podczas stosowania cyklosporyny nie zaleca się picia soku grejpfrutowego oraz spożywania grejpfrutów.

Monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi

Monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi stanowi niezbędny element terapii. W celu monitorowania najniższych stężeń cyklosporyny we krwi zaleca się stosowanie metod wykorzystujących swoiste przeciwciała monoklonalne (pomiar rzeczywistego poziomu leku), chociaż można również zastosować w tym celu metodę HPLC. W celu zapewnienia odpowiedniej immunosupresji początkowe monitorowanie pacjentów po transplantacji można wykonać z zastosowaniem swoistych przeciwciał monoklonalnych, albo wykonać równoległe pomiary, stosując swoiste i nieswoiste przeciwciała monoklonalne. Powszechnie praktykowane jest ustalanie stężenia cyklosporyny z zastosowaniem metody RIA (metoda radioimmunologiczna) w próbkach pełnej krwi w chwili, gdy stężenie to jest najmniejsze, tzn. przed podaniem następnej dawki. Celem wykrycia stężenia cyklosporyny oraz jej metabolitów stosuje się metodę RIA wykorzystującą nieswoiste przeciwciała monoklonalne. Terapeutyczne zakresy stężeń nie są dokładnie określone, zakres referencyjny został określony przez wytwórcę dostarczonych zestawów. U pacjentów po transplantacji stężenie cyklosporyny we krwi badać należy dwa razy w tygodniu przez pierwsze dwa tygodnie po przeszczepieniu, raz w tygodniu w tygodniach od trzeciego do szóstego oraz raz na 2-3 miesiące w okresie leczenia ambulatoryjnego. W przypadku zmiany dawki, kontrola stężenia zalecana jest nie wcześniej niż po dwóch dniach. U pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi zakres stężeń terapeutycznych nie został ujednolicony i powinien być oceniany indywidualnie. Stężenia cyklosporyny we krwi stanowią tylko jeden z wielu czynników świadczących o stanie klinicznym pacjenta, w związku z tym wyniki te są jedynie wskazówką do ustalania dawki z uwzględnieniem parametrów klinicznych i laboratoryjnych.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na cyklosporynę lub którykolwiek z pozostałych składników produktu leczniczego.
- W przypadku wskazań innych niż przeszczepianie narządów, nie należy stosować produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (z wyjątkiem zespołu nerczycowego) lub zaburzeniami czynności wątroby, nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie, nie poddającymi się leczeniu zakażeniami (szczególnie u pacjentów z półpaścem, z uwagi na zagrożenie uogólnieniem choroby oraz z ospą wietrzną) oraz guzami złośliwymi.
- W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów przeciwwskazane jest podawanie leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.
- Jednoczesne stosowanie takrolimusu (patrz punkt 4.5).
- Leczenie skojarzone lekami zawierającymi rozuwastatinę (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Roztwór doustny stosuje się u dzieci w wieku powyżej 1 roku (patrz punkt 4.2).
- Cyclosporyna może być przepisywana wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym, którzy mogą zapewnić właściwą obserwację podczas leczenia w tym regularne badanie lekarskie, pomiar ciśnienia krwi oraz kontrolę laboratoryjnych parametrów, na podstawie których określa się bezpieczeństwo stosowania produktu.
- Pacjenci po transplantacji powinni być leczeni w ośrodkach wyposażonych w odpowiedni sprzęt laboratoryjny oraz mogących zapewnić odpowiednią interwencję medyczną. Lekarz odpowiedzialny za leczenie podtrzymujące musi otrzymać pełną informację, konieczną do obserwacji pacjenta.
- Podczas długotrwałego stosowania cyklosporyny, niezbędne jest regularne monitorowanie parametrów czynności nerek (stężenie kreatyniny, mocznika i kwasu moczowego w osoczu) oraz wątroby, monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi i stężenia potasu w surowicy. U pacjentów w podeszłym wieku, ze szczególną ostrożnością należy monitorować czynność nerek.
- Częsta i potencjalnie ciężka komplikacja, wzrost stężenia kreatyniny w surowicy i w moczu, może pojawić się w pierwszych kilku tygodniach leczenia cyklosporyną. Te zmiany czynnościowe zazwyczaj zależą od dawki i ustępują, po jej zmniejszeniu.
- U pacjentów przyjmujących cyklosporynę zaobserwowano infekcje wynikające z aktywacji

latentnego wirusa Polyoma, które mogą prowadzić do nefropatii wywołanej wirusem Polyoma (PVAN), zwłaszcza nefropatii wywołanej wirusem BK (BKVN), lub związanej z wirusem JC postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML). Stan ten jest uwarunkowany dużym obciążeniem immunosupresyjnym i musi być wzięty pod uwagę w rozpoznaniu różnicowym u pacjentów poddanych immunosupresji, z zaburzoną czynnością nerek lub objawami neurologicznymi. Odnotowano bardzo ciężkie skutki oraz (lub) zgony pacjentów. Należy zastosować skuteczne metody zapobiegawcze i leczenie, zwłaszcza u pacjentów poddanych skojarzonej długoterminowej terapii immunosupresyjnej.

- Dodatkowe środki ostrożności w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów
Cyklosporyna może prowadzić do zaburzenia czynności nerek, dlatego przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest co najmniej dwukrotne wykonanie badań określających stężenie kreatyniny w surowicy. Stężenie kreatyniny w surowicy należy monitorować w odstępach dwutygodniowych w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Po 6 miesiącach terapii, stężenie kreatyniny w surowicy należy mierzyć co 4 do 8 tygodni, w zależności od stabilności choroby, przyjmowanych jednocześnie innych leków, czy chorób współistniejących. Częstsze kontrole są konieczne, kiedy zwiększa się dawkę cyklosporyny lub kiedy rozpoczyna się równoległe leczenie niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, lub zwiększono jego dawkę. W czasie długotrwałego leczenia u niektórych pacjentów mogą wystąpić morfologiczne zmiany w nerkach (np. włóknienie śródmiąższowe), które, u pacjentów z przeszczepioną nerką musi być odróżnione od zmian spowodowanych odrzucaniem przeszczepu. Po transplantacji, dawkę należy ustalać na podstawie stężenia cyklosporyny we krwi. Potencjalne toksyczne oddziaływanie na nerki można ograniczyć odpowiednio dostosowując dawkę cyklosporyny, w taki sposób, aby zmniejszyć jej stężenie we krwi przy jednoczesnym utrzymaniu działania immunosupresyjnego. U pacjentów z nefropatią steroidozależną ze zmianami submikroskopowymi mogą rozwijać się morfologiczne zmiany w nerce nawet, gdy w surowicy występuje prawidłowe stężenie kreatyniny. W związku z tym u pacjentów otrzymujących cyklosporynę przez okres dłuższy niż 1 rok, należy rozważyć wykonanie biopsji nerki.

Jeśli w więcej niż jednym oznaczeniu stężenie kreatyniny w surowicy pozostanie większe o ponad 30% powyżej wartości początkowej, dawkę cyklosporyny należy zmniejszyć o 25% do 50%. Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy wzrośnie o więcej niż 50% konieczne jest zmniejszenie dawki o co najmniej 50%. Zalecenia te mają zastosowanie nawet jeżeli wartości dla danego pacjenta wciąż mieszczą się w zakresie normy laboratoryjnej. Jeżeli nie spowoduje to zmniejszenia stężenia kreatyniny w surowicy w ciągu 1 miesiąca, należy przerwać leczenie cyklosporyną.

- Przerwanie stosowania produktu może okazać się konieczne, jeżeli nadciśnienia tętniczego rozwijającego się podczas leczenia cyklosporyną nie można kontrolować przez odpowiednią terapię przeciwnadciśnieniową.
- Podobnie jak w innych rodzajach terapii immunosupresyjnych (w tym cyklosporyną), należy mieć na względzie zwiększone ryzyko zaburzeń limfoproliferacyjnych. Należy zachować szczególną ostrożność jeśli cyklosporyna jest stosowana w skojarzeniu z metotreksatem.
- Podobnie jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa skłonność pacjentów do różnych zakażeń, w tym zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych, wirusowych, często są to zakażenia oportunistyczne. Działanie to wydaje się być raczej związane ze stopniem i czasem trwania immunosupresji, niż ze stosowaniem konkretnego leku. Ponieważ zakażenia te mogą zagrażać życiu pacjenta, należy zastosować skuteczne metody profilaktyczne i lecznicze, szczególnie w przypadku pacjentów pozostających na długotrwałym, wielolekowym leczeniu immunosupresyjnym (patrz punkt 4.5).
- Podobnie jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko powstawania chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka jest związane ze stopniem i czasem trwania immunosupresji, a nie ze stosowaniem konkretnego leku. Dlatego zaleca się ostrożność w czasie stosowania wielolekowych schematów leczenia immunosupresyjnego (w tym cyklosporyny), ponieważ mogą one prowadzić do rozwoju zaburzeń limfoproliferacyjnych i nowotworów narządów miękkich, w niektórych przypadkach prowadzących do zgonu pacjentów (patrz punkt 4.5).
- U niektórych pacjentów z łuszczycą, leczonych cyklosporyną, występowały choroby limfoproliferacyjne, które ustępowały po natychmiastowym odstawieniu leku.

W przypadku wystąpienia choroby limfoproliferacyjnej, należy przerwać podawanie cyklosporyny. Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry, pacjentów przyjmujących cyklosporynę (zwłaszcza w leczeniu łuszczycy, czy atopowego zapalenia skóry) należy poinformować o konieczności unikania ekspozycji na światło słoneczne i stosowania filtrów ochronnych. Tacy pacjenci nie powinni być poddawani naświetlaniu promieniowaniem UVB lub fotochemioterapii (PUVA) .

- Dodatkowe środki ostrożności we wskazaniach pozatransplantacyjnych.
Pacjentom z zaburzoną czynnością nerek (poza pacjentami z zespołem nerczycowym z dopuszczalnym stopniem uszkodzenia nerek), niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, trudnymi do opanowania zakażeniami czy wszelkimi nowotworami złośliwymi nie należy podawać cyklosporyny.
- Dotyczy endogennego zapalenia błony naczyniowej oka, zespołu nerczycowego, łuszczycy, atopowego zapalenia skóry.
Ze względu na fakt, że cyklosporyna może zaburzać czynność nerek, przed rozpoczęciem leczenia, konieczne jest co najmniej dwukrotne wykonanie badań określających stężenie kreatyniny w surowicy. Stężenie kreatyniny w surowicy należy monitorować w odstępach dwutygodniowych w ciągu pierwszych 3 miesięcy leczenia. Następnie, jeśli stężenie kreatyniny się ustabilizuje, pomiarów należy dokonywać co miesiąc. Jeśli stężenie kreatyniny w surowicy pozostanie zwiększone o ponad 30 % i pozostanie powyżej wartości początkowej podczas więcej niż jednego pomiaru, dawkę cyklosporyny należy zmniejszyć o 25 do 50%. Zalecenia te mają zastosowanie nawet jeżeli wartości dla danego pacjenta wciąż mieszczą się w zakresie normy laboratoryjnej. Jeżeli zmniejszenie dawki nie spowoduje obniżenia stężenia kreatyniny w surowicy w ciągu 1 miesiąca, należy przerwać leczenie cyklosporyną.
- Dodatkowe środki ostrożności w endogennym zapaleniu błony naczyniowej oka.
Doświadczenie w stosowaniu cyklosporyny u dzieci z endogennym zapaleniem błony naczyniowej oka jest bardzo ograniczone.
- Dodatkowe środki ostrożności w zespole nerczycowym: Pacjentom z zaburzeniem czynności nerek początkowo należy podać dawkę 2,5 mg/kg mc. na dobę. Powinni oni być szczególnie monitorowani. U niektórych pacjentów wykrycie zaburzenia czynności nerek wywołane cyklosporyną może być utrudnione ze względu na zmiany w czynności nerek spowodowane samym zespołem nerczycowym. Wyjaśnia to dlaczego w niektórych przypadkach strukturalne zmiany w nerkach wywołane przez produkt Equoral zaobserwowano pomimo braku zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy. Należy rozważyć biopsję nerek u pacjentów ze steroidozależnym zespołem nerczycowym ze zmianami minimalnymi, u których terapia cyklosporyną jest prowadzona dłużej niż rok. Sporadycznie odnotowywano wystąpienie choroby nowotworowej (w tym ziarnicy złośliwej) u pacjentów z zespołem nerczycowym leczonych lekami immunosupresyjnymi (w tym cyklosporyną).
- Dodatkowe środki ostrożności u pacjentów z łuszczycą:
Pacjentów w podeszłym wieku należy leczyć wyłącznie w przypadku łuszczycy prowadzącej do inwalidztwa, oraz szczególnie wnikliwie monitorować ich czynność nerek.
Doświadczenie w stosowaniu leczenia cyklosporyną u dzieci z łuszczycą jest bardzo ograniczone.
U pacjentów z łuszczycą leczonych cyklosporyną, jak również w przypadkach łuszczycy leczonej konwencjonalną terapią immunosupresyjną, odnotowano rozwój nowotworów złośliwych (szczególnie skóry). W przypadku wystąpienia jakichkolwiek zmian nietypowych dla łuszczycy, lecz podejrzanych o złośliwość lub w stadium przednowotworowym, konieczne jest wykonanie biopsji skórnej przed rozpoczęciem leczenia cyklosporyną. Pacjentów ze zmianami skórnymi o charakterze złośliwym lub w stadium przednowotworowym można leczyć lekami zawierającymi cyklosporynę jedynie po odpowiednim wyleczeniu tych zmian oraz pod warunkiem, że nie ma innego skutecznego sposobu leczenia łuszczycy.
U niewielkiej liczby pacjentów z łuszczycą leczonych cyklosporyną wystąpiły zaburzenia limfoproliferacyjne, które ustąpiły po natychmiastowym przerwaniu podawania leku. Pacjenci leczeni cyklosporyną nie powinni jednocześnie być poddawani naświetlaniu promieniowaniem UVB ani fotochemioterapii PUVA.

- Dodatkowe środki ostrożności u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry: Zaleca się przerwanie leczenia cyklosporyną, jeżeli nadciśnienia rozwijającego się podczas terapii cyklosporyną nie można kontrolować inną stosowaną terapią.

Doświadczenie w stosowaniu cyklosporyny u dzieci z atopowym zapaleniem skóry jest ograniczone.

Czynne zakażenia wirusem opryszczki (*Herpes simplex*) powinny zostać wyleczone przed rozpoczęciem leczenia cyklosporyną, jednakże jeśli zakażenia te wystąpią w trakcie leczenia, nie ma konieczności odstawiania leku, za wyjątkiem ciężkich infekcji. Zakażenia skóry gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*) nie są bezwzględnym przeciwwskazaniem dla leczenia cyklosporyną, jednakże powinny one być kontrolowane odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi. Należy unikać stosowania erytromycyny doustnie, która może zwiększać stężenie cyklosporyny we krwi (patrz punkt 4.5), a jeśli nie ma alternatywy dla jednoczesnego stosowania tych leków, należy uważnie monitorować stężenie cyklosporyny we krwi, czynność nerek i działania niepożądane cyklosporyny.

Pacjenci leczeni cyklosporyną nie powinni jednocześnie być poddawani naświetlaniu promieniami UVB ani fotochemoterapii PUVA.

Pacjentów w podeszłym wieku należy leczyć wyłącznie w przypadku atopowego zapalenia skóry prowadzącego do inwalidztwa oraz szczególnie wnikliwie monitorować czynność nerek. Limfadenopatia o charakterze łagodnym jest często związana z reaktywacją atopowego zapalenia skóry i ustępuje spontanicznie lub wraz z ogólną poprawą stanu chorobowego. Limfadenopatia zaobserwowana podczas leczenia cyklosporyną powinna być regularnie monitorowana.

Przy limfadenopatii, która utrzymuje się pomimo poprawy w rozwoju choroby należy przeprowadzić badanie biopsyjne, jako środek ostrożności w celu upewnienia się co do braku obecności chłoniaka.

W przypadku nietypowych zmian skórnych lub podejrzenia zmian o charakterze złośliwym lub w stadium przednowotworowym konieczne jest wykonanie biopsji skórnej przed rozpoczęciem leczenia produktami zawierającymi cyklosporynę. Pacjentów ze skórnymi zmianami o charakterze złośliwym lub w stadium przednowotworowym można leczyć lekami zawierającymi cyklosporynę jedynie po odpowiednim wyleczeniu tych zmian oraz pod warunkiem, że nie ma innego skutecznego sposobu leczenia.

- Zastosowanie u dzieci we wskazaniach niezwiązanych z przeszczepianiem narządów. Poza leczeniem zespołu nerczycowego, brak wystarczającego dostępnego doświadczenia w stosowaniu cyklosporyny; nie można zalecić jej zastosowania u dzieci w wieku poniżej 16. roku życia we wskazaniach niezwiązanych z przeszczepianiem narządów innych niż zespół nerczycowy.
- Cyklosporyna może również spowodować uzależnione od dawki, odwracalne zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy oraz, sporadycznie, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). Zarówno raporty zgłaszane na życzenie jak i spontaniczne doniesienia mówią o hepatotoksyczności i uszkodzeniu wątroby, w tym cholestazie, żółtaczkę, zapaleniu wątroby i niewydolności wątroby u pacjentów leczonych cyklosporyną. Większość tych doniesień dotyczyła pacjentów ze znaczącymi chorobami współistniejącymi, przewlekłymi schorzeniami współistniejącymi oraz innymi powikłaniami, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz pacjentów stosujących jednocześnie leki o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. W niektórych przypadkach, głównie wśród pacjentów po transplantacji, odnotowano przypadki zgonów (patrz punkt 4.8). Wymagane jest ściśle monitorowanie parametrów dotyczących czynności nerek i wątroby. Wszelkie odstępstwa od normy w ich wartościach wiążą się z koniecznością zmniejszenia dawki.
- W celu monitorowania stężeń cyklosporyny w pełnej krwi zaleca się stosowanie metod wykorzystujących swoiste przeciwciała monoklonalne (pomiar rzeczywistego stężenia leku), można również zastosować w tym celu metodę HPLC. Początkowe monitorowanie pacjentów po przeszczepieniu wątroby wykonać można z zastosowaniem swoistych przeciwciał monoklonalnych lub wykonywać równoległe pomiary, stosując swoiste i nieswoiste przeciwciała monoklonalne celem zapewnienia pożądanej immunosupresji.

- Należy pamiętać, że stężenie cyklosporyny we krwi, osoczu czy surowicy jest tylko jednym z czynników wpływających na stan kliniczny pacjenta. Wyniki powinny zatem służyć jako wskazówka w ustaleniu dawkowania, w zależności od innych parametrów klinicznych i laboratoryjnych.
- Podczas leczenia cyklosporyną konieczne jest regularne badanie ciśnienia krwi. W przypadku nadciśnienia konieczne jest zastosowanie odpowiedniego leczenia hipotensyjnego.
- Equoral może powodować przemijające zwiększenie stężenia lipidów we krwi. Z tego powodu zalecane jest wykonanie pomiaru stężeń lipidów przed rozpoczęciem leczenia, a następnie po miesiącu leczenia. Gdy stężenie to zwiększy się, należy rozważyć ograniczenie spożycia tłuszczów i jeśli to wskazane, zmniejszenie dawki cyklosporyny.
- Leczenie cyklosporyną zwiększa ryzyko hiperkaliemii zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ostrożność zalecana jest również, gdy cyklosporyna podawana jest wraz z lekami oszczędzającymi potas, (np. lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami receptora angiotensyny II) oraz lekami zawierającymi potas, jak również u pacjentów stosujących dietę o dużej zawartości potasu. W takich sytuacjach zalecane jest kontrolowanie stężenia potasu.
- Ostrożność zalecana jest w przypadku leczenia pacjentów z hiperurykemią.
- Cyklosporyna może zwiększać klirens magnezu, co może prowadzić do hipomagnezмии, szczególnie w okresie okołotransplantacyjnym. W związku z tym zaleca się kontrolę stężenia magnezu w surowicy krwi, szczególnie u pacjentów z objawami neurologicznymi. W razie potrzeby można zastosować suplementację magnezu.
- Podczas leczenia cyklosporyną szczepionki mogą być mniej skuteczne; nie należy podawać pacjentom żywych atenuowanych szczepionek.
- W przypadkach przerostu dziąseł nie ustępującego po zmniejszeniu dawki zaleca się podawanie metronidazolu.
- Doustny produkt cyklosporyny zawiera około 12% wagowo etanolu. 500 mg dawka zawiera 500 mg etanolu, co odpowiada około 15 ml piwa lub 5 ml wina. Produkt cyklosporyny do podawania doustnego zawiera 34,4% etanolu. 100 mg dawka koncentratu cyklosporyny zawiera 556 mg etanolu, co również odpowiada około 15 ml piwa czy 5 ml wina. Ta ilość alkoholu może być szkodliwa dla osób z chorobą alkoholową. Zawartość etanolu należy brać pod uwagę u kobiet w ciąży i karmiących piersią, w grupach wysokiego ryzyka, np. pacjentów z chorobami wątroby lub padaczką oraz w przypadku stosowania produktu u dzieci.
- Produkt zawiera makroglicerol hydroksystearynian, który może powodować podrażnienia żołądka oraz biegunki.
- Ostrożność należy również zachować podczas jednoczesnego podawania lerkanidypiny i cyklosporyny (patrz punkt 4.5).
- Cyklosporyna może zwiększać stężenie we krwi przyjmowanych jednocześnie leków, które są substratami P-glikoproteiny (Pgp) np. aliskirenu (patrz punkt 4.5.).
- Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z pożywieniem

Flawonoidy zawarte w **soku grejpfrutowym** mają wpływ na cytochrom P 450 IIIA. Zanotowano, że jednoczesne spożywanie soku grejpfrutowego zwiększa biodostępność cyklosporyny. Z doniesień wynika również, że jednoczesne spożywanie pokarmów bogatych w tłuszcze zwiększa biodostępność cyklosporyny podawanej doustnie.

Przyjmowanie cyklosporyny z pożywieniem może wpływać na wchłanianie i tym samym zmniejszać lub zwiększać stężenia cyklosporyny we krwi. W niektórych przypadkach pożywienie nie ma wpływu na wchłanianie. Aby zapewnić jednolite wchłanianie podczas całej terapii cyklosporyną, konieczne jest przyjmowanie leku z zachowaniem stałych odstępów między posiłkami. Pokarmy bogate w tłuszcze mogą aktywować lipazy wątrobowe, prowadząc do zwiększenia stężenia cyklosporyny we krwi.

Spożywanie napojów z dużą zawartością alkoholu może prowadzić do zwiększenia stężenia cyklosporyny we krwi u pacjentów po przeszczepieniu nerki.

Interakcje z lekami

Znane są liczne związki, które mają zdolność do zwiększania lub zmniejszania stężenia cyklosporyny w osoczu lub pełnej krwi, zwykle poprzez zahamowanie lub indukcję enzymów biorących udział w metabolizmie cyklosporyny, w szczególności CYP3A4. Cyklosporyna jest również inhibitorem CYP3A4 oraz wielolekowego transportera pompy lekowej, P-glikoproteiny i może zwiększać osoczowe stężenia innych podawanych jednocześnie leków, które są substratami tego enzymu oraz (lub) transportera.

Leki, które zwiększają stężenie cyklosporyny

Antybiotyki makrolidowe (takie jak: erytromycyna, azytromycyna oraz klarytromycyna), ketokonazol, flukonazol, itraconazol, worikonazol, diltiazem, nikardypina, werapamil, metoklopramid; doustne środki antykoncepcyjne; danazol; metyloprednizolon (w dużych dawkach); allopurinol; amiodaron; kwas cholewowy i jego pochodne; inhibitory proteaz; imatynib; kolchicyny; nefazodon.

Leki, które zmniejszają stężenie cyklosporyny

Barbiturany, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina; nafcylina, sulfadymidyna podawana dożylnie; ryfampicyna, oktreotyd, probukol, orlistat, *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca), tyklopidyna, sulfapyrazon, terbinafina, bozentan.

Leki nasilające nefrotoksyczne działanie cyklosporyny

Ostrożność należy zachować przy stosowaniu cyklosporyny razem z innymi lekami, które wykazują działanie nefrotoksyczne, takimi jak: aminoglikozydy (w tym gentamycyna, tobramycyna), amfoterycyna B, cyprofloksacyna, wankomycyna, trimetoprymem (+sulfametoksazol); niesterydowe leki przeciwzapalne (w tym diklofenak, naproksen, sulindak); melfalan, antagoniści receptora histaminowego H2 (cymetydyna, ranitydyna); metotreksat (patrz punkt 4.4).

Lowastatyna, symwastatyna, atorwastatyna, prawastatyna, fluwastatyna

W literaturze i doświadczeniu porejestacyjnym podaje się przypadki miotoksyczności, takich jak bóle i osłabienie mięśniowe, zapalenie mięśni oraz rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny i lowastatyny, symwastatyny, atorwastatyny, prawastatyny i, rzadko, fluwastatyny. Podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną, dawki tych statyn powinny być zmniejszone zgodnie z zaleceniami wytwórcy. Terapia statynami powinna być czasowo zawieszona lub przerwana u pacjentów, u których wystąpią podmiotowe i przedmiotowe objawy miopatii oraz u chorych z czynnikami ryzyka ciężkiego uszkodzenia nerek, w tym niewydolności nerek, będącej skutkiem rozpadu mięśni poprzecznie prążkowanych.

Chinidyna i jej pochodne, teofilina i jej pochodne, walproinian sodowy i jego pochodne

Cyklosporyna nasila działania tych leków.

Digoksyna, kolchicyna, inhibitory reduktazy HMG-CoA, etopozyd

Cyklosporyna może zmniejszać klirens digoksyny, kolchicyny, inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn) oraz etopozydu.

Zaobserwowano ostrą toksyczność glikozydów naparstnicy w ciągu kilku dni od rozpoczęcia przyjmowania cyklosporyny u kilku pacjentów zażywających digoksynę. Odnotowano również potencjalną zdolność cyklosporyny do wzmacniania toksycznych skutków kolchicyny, takich jak miopatia i neuropatia, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Jeżeli digoksynę lub kolchicynę podaje się jednocześnie z cyklosporyną, wymagana jest ścisła obserwacja kliniczna w celu umożliwienia wczesnego wykrywania objawów toksyczności digoksyny lub kolchicyny, a następnie zmniejszenia dawki leku lub jego odstawienia.

Rozuwastatyna

Jednoczesne podawanie rozuwastatyny prowadzi do wzrostu jej stężenia w osoczu i w związku z tym jest przeciwwskazane (interakcja ta nie ma wpływu na stężenie cyklosporyny).

W przypadku wystąpienia bólów mięśniowych lub zmniejszenia siły mięśni konieczne jest określenie aktywności kinazy kreatynowej z uwagi na ryzyko rhabdmiolizy oraz ostrej niewydolności nerek.

Prednizolon

Donoszono, że cyklosporyna zmniejsza klirens prednizolonu.

Diklofenak

Jednoczesne podawanie diklofenaku i cyklosporyny powoduje istotne zwiększenie biodostępności diklofenaku, które może prowadzić do odwracalnego zaburzenia czynności nerek. Wzrost biodostępności diklofenaku jest najprawdopodobniej spowodowany zmniejszeniem jego dużego efektu pierwszego przejścia. Jeśli wraz z cyklosporyną podaje się niesteroidowe leki przeciwzapalne o małym efekcie pierwszego przejścia (np. kwas acetylosalicylowy), nie należy spodziewać się zwiększenia ich biodostępności. Niesteroidowe leki przeciwzapalne znane z tego, że podlegają metabolizmowi pierwszego przejścia (np. diklofenak) należy podawać w dawkach mniejszych niż te, które zastosowano by dla pacjentów nieleczonych cyklosporyną.

Nifedypina

Jednoczesne podawanie nifedypiny i cyklosporyną może spowodować nasilenie przerostu dział, w porównaniu z przerostem zaobserwowanym kiedy podaje się tylko cyklosporynę. Należy unikać jednoczesnego podawania nifedypiny pacjentom, u których występuje przerost dział jako działanie niepożądane cyklosporyny.

Żywe, atenuowane szczepionki

Podczas leczenia cyklosporyną szczepionki mogą być mniej skuteczne, należy unikać stosowania żywych, atenuowanych szczepionek.

Takrolimus

Należy unikać jednoczesnego stosowania z takrolimusem z powodu zwiększonej nefrotoksyczności.

Lerkanidypina

Po jednoczesnym podaniu cyklosporyny i lerkanidypiny, wartość AUC lerkanidypiny zwiększyła się trzykrotnie a wartość AUC cyklosporyny zwiększyła się o 21%. W związku z tym zalecana jest ostrożność przy jednoczesnym podawaniu cyklosporyny i lerkanidypiny (patrz punkt 4.4)

Aliskiren

Cyklosporyna jest silnym inhibitorem Pgp i może zwiększyć stężenie we krwi jednocześnie podawanych leków, które są substratami Pgp, takich jak aliskiren. Po jednoczesnym podaniu cyklosporyny i aliskirenu, wartość C_{max} aliskirenu wzrosła około 2,5-krotnie, a AUC około 5-krotnie. Jednakże profil farmakokinetyczny cyklosporyny nie został znacząco zmieniony. Zalecana jest ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny i aliskirenu (patrz punkt: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Ewerolimus lub syrolimus

Wzrost stężenia kreatyniny w surowicy zaobserwowano w badaniach, w których stosowano ewerolimus lub syrolimus jednocześnie z pełną dawką cyklosporyny w postaci mikroemulsji. Skutek ten jest często odwracalny w przypadku zmniejszenia dawki cyklosporyny. Ewerolimus i syrolimus miały niewielki wpływ na właściwości farmakokinetyczne cyklosporyny. Jednoczesne podawanie cyklosporyny znacznie zwiększa stężenie ewerolimusu i syrolimusu we krwi.

Leki oszczędzające potas, leki zawierające potas

Ostrożności wymaga jednoczesne podawanie leków oszczędzających potas (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensyny II) oraz leków zawierających potas, jako, że mogą one prowadzić do znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy (patrz punkt: Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Repaglinidyna

Cyklosporyna może zwiększyć stężenie repaglinidyny w osoczu i co za tym idzie zwiększyć ryzyko hipoglikemii.

Inne leki immunosupresyjne

W przypadku jednoczesnego stosowania cyklosporyny razem z innymi lekami immunosupresyjnymi może dochodzić do zwiększenia ryzyka zakażeń oraz rozwoju chorób limfoproliferacyjnych. W związku z tym cyklosporyny nie należy stosować jednocześnie z tymi lekami, z wyjątkiem kortykosteroidów (niskie dawki prednizonu) i azatiopryny. Jeżeli cyklosporyna jest podawana w skojarzeniu z powyższymi lekami, powinno się zastosować mniejsze dawki. Podczas leczenia skojarzonego trzema lekami, konieczne jest monitorowanie stanu pacjentów z uwagi na opisane powyżej ryzyko (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Metotreksat

Podczas jednoczesnego podawania cyklosporyny należy zachować zwiększoną ostrożność.

Zalecenia

Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania leków, które wchodzi w interakcje z cyklosporyną, należy przestrzegać następujących zaleceń:

Podczas jednoczesnego stosowania leków, które mogą wykazywać synergistyczne działanie nefrotoksyczne, należy zastosować ściśle monitorowanie czynności nerek (zwłaszcza stężenia kreatyniny w surowicy). Jeżeli dojdzie do uszkodzenia czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę leku podawanego jednocześnie z cyklosporyną lub rozważyć zastosowanie innego leczenia.

Wśród biorców przeszczepów odnotowano pojedyncze przypadki znaczącego, lecz odwracalnego zaburzenia czynności nerek (wraz z towarzyszącym zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy) po jednoczesnym podaniu pochodnych kwasu fibrynowego, (np. bezafibrat, fenofibrat).

Czynność nerek musi być zatem ściśle monitorowana u tych pacjentów. W przypadku znaczącego zaburzenia czynności nerek należy przerwać jednoczesne podawanie innych leków.

Leki znane z właściwości obniżających lub zwiększających biodostępność cyklosporyny: u pacjentów po transplantacji wymagane są częste pomiary stężenia cyklosporyny oraz, o ile to konieczne, dostosowanie dawkowania cyklosporyny, zwłaszcza podczas wprowadzania lub zaprzestania podawania innego leku. U pozostałych pacjentów, monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi jest kwestionowane. U tych pacjentów związek pomiędzy stężeniem cyklosporyny we krwi a skutkami klinicznymi jest dobrze udokumentowany. Jeżeli jednocześnie podawane są leki, które zwiększają stężenie cyklosporyny, zalecana jest częsta ocena czynności nerek oraz wnikliwe monitorowanie działań niepożądanych związanych z cyklosporyną, zamiast pomiarów stężenia leku we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję szczurów i królików.

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu cyklosporyny u kobiet w ciąży jest ograniczone. Kobiety w ciąży poddane terapii immunosupresyjnej po przeszczepieniu narządów, w tym leczeniu cyklosporyną lub terapii innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną, są narażone na ryzyko przedwczesnego porodu (< 37. tygodnia).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące dzieci narażonych na działanie cyklosporyny *in utero*, z obserwacji trwającej maksymalnie do wieku około 7 lat. Czynność nerek i ciśnienie krwi u tych dzieci były w prawidłowe.

Brak jednak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży i dlatego, cyklosporyny nie należy stosować w czasie ciąży, chyba, że możliwe korzyści wynikające z terapii cyklosporyną dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Laktacja

Cyklosporyna przenika do mleka kobiety karmiącej piersią. Kobiety leczone cyklosporyną nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu cyklosporyny na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklosporyny zależne są od dawki i reagują na jej zmniejszenie. W różnych wskazaniach ogólne spektrum działań niepożądanych jest zasadniczo takie samo, istnieją jednakże różnice w częstości występowania i nasileniu. U pacjentów po zabiegach transplantacji w wyniku zastosowania dużej dawki początkowej i długotrwałego leczenia podtrzymującego, działania niepożądane są częstsze i zwykle cięższe niż u pacjentów leczonych z powodu innych wskazań.

Po podaniu dożylnym obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne cyklosporyną lub innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną narażeni są na zwiększone ryzyko zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych) (patrz punkt 4.4). Mogą wystąpić zarówno zakażenia miejscowe, jak i uogólnione. Może również dojść do nasilenia istniejących zakażeń poliomawirusem, które może prowadzić do związanej z nim nefropatii (PVAN) czy uaktywnienia wirusa JC, związanego z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML). Zgłaszano zakażenia ciężkie i (lub) ze skutkiem śmiertelnym.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Pacjenci poddani leczeniu immunosupresyjnemu, w tym leczeniu cyklosporyną i innymi lekami w skojarzeniu z cyklosporyną, są narażeni na zwiększone ryzyko rozwoju chłoniaków lub chorób limfoproliferacyjnych jak również innych nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworów skóry. Częstość występowania nowotworów zwiększa się wraz z intensywnością i czasem trwania terapii (patrz punkt 4.4). Niektóre nowotwory mogą zakończyć się zgonem.

Działania niepożądane są wymienione w kolejności w zależności od częstości występowania, począwszy od najczęstszych, z zastosowaniem następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$) w tym pojedyncze przypadki, nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: niedokrwistość, trombocytopenia

Rzadko: mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna, zespół hemolityczno-mocznicowy

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: hiperlipidemia

Często: hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia, jadłowstręt (patrz punkt 4.4),

Rzadko: hiperglikemia

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: drżenie, bóle głowy, w tym migrenowe

Często: parestezje

Niezbyt często: objawy encefalopatii takie, jak drgawki, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, pobudzenie, bezsenność, zaburzenia widzenia, ślepotą korowa, śpiączka, niedowład, ataksja mózdkowa

Rzadko: polineuropatia obwodowa

Bardzo rzadko: obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, w tym tarcza zastoinowa, z możliwym zaburzeniem widzenia, w następstwie zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego nie związanego z guzem

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: nadciśnienie tętnicze

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, ból brzucha, biegunka, przerost dziąseł

Rzadko: zapalenie trzustki

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nadmierne owłosienie

Niezbyt często: wysypki alergiczne

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Często: kurcze mięśni, mialgia

Rzadko: osłabienie mięśni, miopatia

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często: zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: uczucie zmęczenia

Niezbyt często: obrzęki, zwiększenie masy ciała

Inne działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Zgłaszano raporty na życzenie oraz spontaniczne, dotyczące toksycznego działania na wątrobę, i uszkodzenia wątroby w tym cholestazę, żółtaczkę, zapalenie wątroby i niewydolność wątroby u pacjentów leczonych cyklosporyną. Większość tych doniesień dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi, przewlekłymi schorzeniami współistniejącymi oraz innymi powikłaniami, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz stosujących jednocześnie leki o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym. W niektórych przypadkach, głównie u pacjentów po przeszczepieniu, odnotowano przypadki zgonów (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Wartość LD₅₀ dla cyklosporyny podanej doustnie wynosi 2329 mg/kg u myszy, 1480 mg/kg u szczurów i > 1,000 mg/kg u królików. Dawka dożylna LD₅₀ wynosi 148 mg/kg u myszy, 104 mg/kg u szczurów oraz 46 mg/kg u królików.

Objawy

Doświadczenie związane z ostrym przedawkowaniem cyklosporyny jest ograniczone. Doustne dawki cyklosporyny wynoszące do 10 g (około 150 mg/kg mc.) były tolerowane ze stosunkowo niewielkimi skutkami klinicznymi, takimi jak wymioty, senność, bóle głowy, tachykardia oraz, u kilkorga pacjentów z umiarkowanie ciężkim, odwracalnym zaburzeniem czynności nerek. Ciężkie objawy zatrucia odnotowano po przypadkowym pozajelitowym przedawkowaniu cyklosporyny u wcześniaków.

Leczenie

We wszystkich przypadkach przedawkowania zaleca się stosowanie leczenia objawowego i ogólnego leczenia podtrzymującego. Sprowokowanie wymiotów może okazać się skuteczne w ciągu pierwszych kilku godzin po przedawkowaniu. Cyklosporyny nie można skutecznie usunąć z organizmu ani poprzez dializę, ani hemoperfuzję z zastosowaniem węgla aktywowanego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne

Kod ATC: L04AA01

Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym. U zwierząt doświadczalnych przedłuża utrzymywanie się allogenicznych przeszczepów skóry, serca, nerki, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G_0 lub G_1 cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.

Przeszczepianie narządów i szpiku u ludzi wykonywano z powodzeniem stosując cyklosporynę w celu zapobiegania i leczenia reakcji odrzucenia oraz GVHD. Korzystny efekt leczenia cyklosporyną wykazano także w różnych stanach chorobowych, o których wiadomo lub uważa się, że są pochodzenia autoimmunologicznego.

Z wszystkich dostępnych danych wynika, że cyklosporyna działa swoiście i odwracalnie na limfocyty. W odróżnieniu od leków cytostatycznych nie tłumi czynności krwiotwórczej, i nie wpływa na czynność fagocytów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy EQUORAL jest doustnym preparatem cyklosporyny, który w środowisku wodnym tworzy zawiesinę cząsteczek podobną do żelu. Produkt ten charakteryzuje większa biodostępność oraz mniejsza zmienność farmakokinetyki niż starsze postaci cyklosporyny. Ponadto w czasie leczenia podtrzymującego nie dochodzi do istotnych wahań stężenia cyklosporyny we krwi.

Cyklosporyna zostaje rozmieszczona w tkankach głównie poza krwią. We krwi, 33-47% znajduje się w osoczu, 4-9% w limfocytach, 5-12% w granulocytach i 41-58% w krwinkach czerwonych. W osoczu około 90% cyklosporyny jest związane z białkami, głównie z lipoproteinami.

Cyklosporyna jest w znacznym stopniu metabolizowana do ok. 15 metabolitów. Nie ma jednej, głównej drogi metabolicznej.

Istnieje duża zmienność w dostępnych danych dotyczących okresu półtrwania cyklosporyny w fazie eliminacji, w zależności od zastosowanej metody oznaczania i badanej populacji. Okres półtrwania w fazie eliminacji mieści się w zakresie od 6,3 h u zdrowych ochotników do 20,4 h u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Eliminacja następuje głównie z żółcią, a jedynie 6% dawki podanej doustnie wydala się z moczem; tylko 0,1% wydala się z moczem w postaci niezmienionej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cyklosporyna nie wykazywała działania mutagennego ani teratogennego w odpowiednich, standardowych układach testów po podaniu doustnym (szczurom w dawce do 17 mg/kg mc. i królikom w dawce do 30 mg/kg mc. na dobę doustnie). Na poziomie dawek toksycznych (u szczurów 30 mg/kg mc., a u królików 100 mg/kg mc. na dobę doustnie), cyklosporyna miała działanie toksyczne na zarodek i płód, co miało wyraz w zwiększonej śmiertelności potomstwa w okresie przed- i

pourodzeniowym, zmniejszonej masie ciała płodów oraz związanymi z tym faktem opóźnieniami rozwoju kośćca.

W dwóch opublikowanych badaniach naukowych, króliki narażone na działanie cyklosporyny *in utero* (10 mg/kg mc. na dobę podskórnie) wykazywały zmniejszoną liczbę nefronów, hipertrofię nerek, układowe nadciśnienie i postępującą niewydolność nerek do wieku 35 tygodni.

U płodów ciężarnych samic szczura, które otrzymywały 12 mg/kg mc. na dobę cyklosporyny dożylnie (dwukrotność zalecanej dawki dożylniej u ludzi) obserwowano zwiększoną częstość występowania ubytku przegrody międzykomorowej.

Wyników tych nie uzyskano u innych gatunków, a ich znaczenie dla ludzi nie jest znane.

Badania działania rakotwórczego wykonano na samcach i samicach szczurów i myszy. W 78-tygodniowym badaniu u myszy, w dawkach 1, 4 i 16 mg/kg/dobę, wykazano istotną statystycznie tendencję występowania chłoniaków limfocytowych u samic, a u samców otrzymujących pośrednią dawkę liczba przypadków nowotworów z komórek wątrobowych istotnie przekroczyła wartość kontrolną. W 24-miesięcznym badaniu wykonanym na szczurach z zastosowaniem dawek 0,5; 2 i 8 mg/kg/dobę częstość występowania gruczolaków z komórek wysp trzustkowych (Langerhansa) była istotnie większa po podaniu najmniejszej dawki niż wartości kontrolne. Częstość występowania nowotworów z komórek wątrobowych i gruczolaków z komórek wysp trzustkowych nie była zależna od dawki.

Nie wykazano zaburzeń płodności w badaniach na szczurach.

Nie wykazano działania mutagennego i genotoksycznego cyklosporyny w teście Ames'a, teście V79-hgprt, w teście mikrojąderkowym u myszy i chomików chińskich, w teście aberracji chromosomowych w szpiku chomików chińskich, w badaniu dominującej letalności u myszy, w teście naprawy DNA w spermie narażonych na cyklosporynę myszy. W badaniu wymiany siostrzanych chromatyd w ludzkich limfocytach *in vitro* (ang. *sister chromatid exchange* - SCE) wykazano, że w dużych stężeniach cyklosporyna indukuje SCE.

Wzrost częstości występowania nowotworów złośliwych jest znanym powikłaniem immunosupresji u biorców przeszczepów narządów. Najczęściej występującymi nowotworami są chłoniak nieziarniczy i nowotwory złośliwe skóry. Ryzyko rozwoju nowotworu złośliwego w czasie leczenia cyklosporyną jest wyższe niż w populacji zdrowych osób, ale zbliżone do tego, które występuje u pacjentów leczonych innymi lekami immunosupresyjnymi. Istnieją doniesienia, że zmniejszenie lub przerwanie immunosupresji może spowodować ustąpienie zmian chorobowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol bezwodny

Estry roślinnych nienasyconych kwasów tłuszczowych i poliglicerolu (n = 3)

Estry roślinnych nienasyconych kwasów tłuszczowych i poliglicerolu (n = 10)

Makrogoliglicerolu stearynian uwodorniony

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Po kontakcie z plastikiem cyklosporyna może adsorbować się na jego powierzchni. Z tego powodu nie należy korzystać z plastikowych pojemników w czasie rozcieńczania roztworu.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po pierwszym otwarciu butelki produkt należy zużyć w ciągu 2 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w zamkniętym oryginalnym opakowaniu.
Nie przechowywać w lodówce, nie zamrażać.

W temperaturze poniżej 20°C produkt leczniczy Equoral, roztwór doustny 100 mg/ml, może stać się mętny. W takim przypadku zalecane jest ogrzanie leku do temperatury pokojowej (25°C) w celu usunięcia zmętnienia. Ewentualne zmętnienie roztworu nie wpływa na jego skuteczność i dawkowanie.

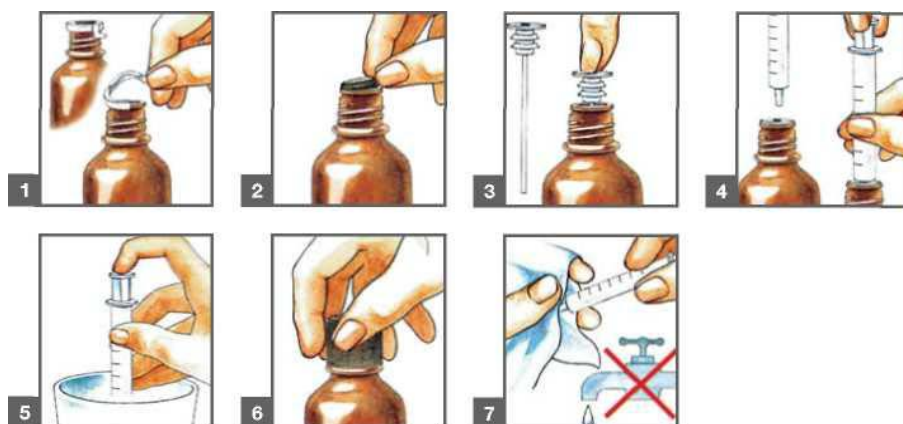
6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z brązowego szkła (zawierająca 50 ml roztworu) z nakrętką i zestawem dozującym składającym się ze strzykawki oraz polietylenowej rurki, umieszczonych w zamykanej tubie, w tekturowym pudełku.

Do opakowania załączona jest ulotka dla pacjenta z instrukcją użycia.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

1. Z gumowej zatyczki usunąć metalową dopasowaną pokrywkę.
2. Wyjąć gumową zatyczkę z szyjki butelki. Zatyczka nie będzie już więcej potrzebna.
3. Do szyjki butelki wcisnąć wkładkę z rurką, która pozostanie w tym miejscu przez cały czas stosowania produktu.
4. Do otworu wkładki z rurką wprowadzić strzykawkę oraz za pomocą tłoka odessać przepisaną ilość leku. Jeśli wytworzą się bąbelki powietrza należy je usunąć powtarzając zasysanie do strzykawki i wypuszczanie leku do butelki, a następnie ponownie nabrać przepisaną ilość płynu.
5. Odmierzoną ilość leku rozcieńczyć sokiem pomarańczowym lub innym napojem bezalkoholowym (nie zaleca się stosowania soku grejpfrutowego) w stosunku 1:20. Do rozcieńczania należy użyć naczynie szklane lub porcelanowe (nie zaleca się stosowania naczyń plastikowych). W ten sposób przygotowany roztwór należy od razu wypić w całości, do pozostałego na dnie naczynia leku dodać niewielką ilość wody i wypić.
6. Po odmierzaniu odpowiedniej ilości leku bezzwłocznie zamknąć butelkę za pomocą zakrętki.
7. Po użyciu strzykawki należy wytrzeć jej koniec suchą serwetką i odłożyć do plastikowej tuby. Strzykawki nigdy nie należy płukać wodą, etanolem ani innym płynem. Strzykawkę należy stosować tylko wtedy, gdy jest zupełnie sucha.



Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9467

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

23.07.2002 r.; 26.06.2007 r.; 17.06.2008 r.; 2009.03.23 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**