

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EQUORAL 25 mg kapsułki elastyczne (żelatynowe)  
EQUORAL 50 mg kapsułki elastyczne (żelatynowe)  
EQUORAL 100 mg kapsułki elastyczne (żelatynowe)

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 25 mg, 50 mg lub 100 mg cyklosporyny (*Ciclosporinum*).  
Substancje pomocnicze - patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki elastyczne (żelatynowe).

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### **Przeszczepianie**

##### Przeszczepianie narządów mięszowych

Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po alogenicznej transplantacji nerek, wątroby, serca, serca i płuc, płuc lub trzustki.

Leczenie odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.

##### Przeszczepianie szpiku

Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po alogenicznej transplantacji szpiku.

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

##### **Wskazania pozatransplantacyjne**

##### Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

Czynne, zagrażające utratą wzroku zapalenie błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne jest nieskuteczne lub powoduje ciężkie działania niepożądane.

Zapalenie błony naczyniowej oka w chorobie Behçet'a z nawracającymi zaostrzeniami i zajęciem siatkówki.

##### Zespół nerczycowy

Steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy u dorosłych i dzieci, wywołany przez choroby kłębuszków nerkowych, takie jak: nefropatie z minimalnymi zmianami, ogniskowe i segmentowe stwardnienie kłębuszków lub błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych.

Produkt leczniczy EQUORAL może być stosowany do wywołania remisji i jej utrzymania. Może też być użyty do podtrzymania remisji wywołanej steroidami, co pozwala na wycofanie steroidów z leczenia.

##### Reumatoidalne zapalenie stawów

Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.

### Łuszczyca

Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne metody leczenia są nieskuteczne lub niewskazane.

### Atopowe zapalenie skóry

Produkt leczniczy EQUORAL jest wskazany u pacjentów z ciężkim atopowym zapaleniem skóry, u których konieczne jest leczenie ogólne.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### **Uwagi ogólne i zalecenia praktyczne**

Podany zakres dawek ma służyć tylko jako ogólna wytyczna. Wymaga się rutynowego monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi, np. stosując do oznaczania cyklosporyny metodę radioimmunologiczną z użyciem przeciwciał monoklonalnych. Otrzymane wyniki służą do określenia rzeczywistej dawki, koniecznej do osiągnięcia wymaganych stężeń docelowych u poszczególnych pacjentów.

### Podawanie doustne

Dobowe dawki produktu leczniczego EQUORAL należy zawsze podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Kapsułki należy połykać w całości.

Ze względu na znaczące różnice we wchłanianiu i wydalaniu cyklosporyny oraz możliwość interakcji farmakokinetycznych (patrz punkt 4.5 – *Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji*), dawkę należy stopniowo dostosować zgodnie z odpowiedzią na leczenie i tolerancją leku indywidualnie u każdego pacjenta.

U pacjentów po transplantacji, w celu zmniejszenia nasilenia działań niepożądanych i ryzyka odrzucenia przeszczepu z powodu zbyt niskich stężeń, konieczne jest rutynowe monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi. Do monitorowania stężenia cyklosporyny w pełnej krwi najlepiej stosować swoiste przeciwciało monoklonalne (określające stężenie leku w postaci niezmienionej). Można też zastosować metodę HPLC, za pomocą, której można oznaczyć również lek w postaci niezmienionej. Jeżeli do pomiarów używa się osocza lub surowicy, to należy postępować według standardowych procedur (czas i temperatura). Aby zapewnić dawkowanie powodujące odpowiednią immunosupresję u biorców przeszczepów wątroby, w początkowym okresie monitorowania należy stosować swoiste przeciwciało monoklonalne, albo wykonywać równoległe pomiary, stosując swoiste i nieswoiste przeciwciało monoklonalne. Należy pamiętać, że stężenie cyklosporyny we krwi, osoczu lub surowicy jest tylko jednym z wielu czynników wpływających na stan kliniczny pacjenta. Dlatego wyniki powinny służyć tylko jako wskazówka do ustalania dawkowania w zależności od innych parametrów klinicznych i laboratoryjnych.

U pacjentów, u których cyklosporynę stosuje się ze wskazań pozatransplantacyjnych, monitorowanie stężenia cyklosporyny ma ograniczone znaczenie. Monitorowanie może być przydatne jedynie w przypadku nagłego nawrotu objawów, gdy należy określić możliwość wystąpienia bardzo małych stężeń spowodowanych przez: niezastosowanie się do wskazówek dawkowania, zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub interakcje farmakokinetyczne.

### Stosowanie u dzieci

Doświadczenie ze stosowaniem cyklosporyny u dzieci jest ograniczone, jednakże dzieci w wieku powyżej 1 roku otrzymywały cyklosporynę w zwykle stosowanych u dorosłych dawkach (na kg mc.) bez szczególnych problemów. W kilku badaniach dzieci wymagały zastosowania większych dawek cyklosporyny na kg masy ciała niż dorośli, i dawki te były tolerowane.

Ze względu na postać farmaceutyczną kapsułek nie należy stosować u dzieci poniżej 4 roku życia. U dzieci w wieku od 1 do 3 lat zaleca się stosowanie produktu leczniczego EQUORAL w postaci płynu doustnego.

### Stosowanie u osób w podeszłym wieku

Doświadczenie ze stosowaniem cyklosporyny u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone, jednakże nie zgłaszano żadnych szczególnych problemów, gdy stosowano cyklosporynę w zalecanych dawkach.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących cyklosporynę, 17,5% stanowili chorzy w wieku, co najmniej 65 lat. U tych pacjentów obserwowano większą skłonność do występowania nadciśnienia skurczowego w czasie trwania terapii, oraz do wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy do wartości  $\geq 50\%$  powyżej wartości wyjściowych po 3-4 miesiącach leczenia.

W badaniach klinicznych z cyklosporyną, podawaną pacjentom po przeszczepieniu oraz chorym z łuszczycą, udział pacjentów w wieku, co najmniej 65 lat był zbyt mały, by stwierdzić, czy ich odpowiedź na leczenie różni się od odpowiedzi pacjentów młodszych. W innych opisywanych doświadczeniach klinicznych nie stwierdzono różnic pomiędzy pacjentami młodszymi, a chorymi w podeszłym wieku. Należy zawsze zachować ostrożność dobierając dawkę leku dla osób starszych, zazwyczaj zaczynając od dawek z dolnego zakresu terapeutycznego, ze względu na częstsze występowanie zaburzeń czynności wątroby, nerek i serca, a także ze względu na występowanie chorób współistniejących i konieczność przyjmowania innych leków.

### **Przeszczepianie**

#### Przeszczepianie narządów mięszzowych

Leczenie produktem EQUORAL można rozpocząć w 4 godziny do 12 godzin przed transplantacją, dawką od 10 do 15 mg/kg mc. podaną w dwóch dawkach podzielonych. Dawka ta powinna być stosowana przez 1 do 2 tygodni po operacji jako dawka dobową. Następnie powinna być stopniowo obniżana, odpowiednio do stężenia cyklosporyny we krwi, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej około 2 do 6 mg/kg mc. na dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. U pacjentów po przeszczepieniu nerki stosowanie dawek z dolnego zakresu poniżej 3 do 4 mg/kg mc., gdy stężenia cyklosporyny we krwi były poniżej 50 do 100 ng/ml, wiązało się ze zwiększonym ryzykiem odrzucenia przeszczepu.

Jeżeli produkt leczniczy EQUORAL jest podawany razem z innymi lekami immunosupresyjnymi (np. z kortykosteroidami lub jako składnik leczenia trzema lub czterema lekami), to mogą być stosowane mniejsze dawki (np. 3 do 6 mg/kg mc. na dobę w początkowym okresie leczenia, podawane w dwóch dawkach podzielonych).

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

#### Przeszczepianie szpiku

Pierwszą dawkę należy podać w dniu poprzedzającym transplantację. W większości przypadków zaleca się infuzję dożylną, a zalecana dawka wynosi 3 do 5 mg/kg mc./dobę. Tę dawkę leku podaje się w infuzjach dożylnych w czasie do dwóch tygodni po transplantacji.

Następnie zaleca się doustne leczenie podtrzymujące produktem EQUORAL w dawce około 10 do 12,5 mg/kg mc./dobę, podawanej w dwóch dawkach podzielonych. Dawkę należy dostosować zgodnie ze stężeniem cyklosporyny we krwi. Leczenie podtrzymujące należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące (najlepiej przez 6 miesięcy). Następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę aż do odstawienia leku w rok po transplantacji. Jeżeli w trakcie zmniejszania dawki obserwowana jest choroba „przeszczep przeciw gospodarzowi”, należy zwiększyć dawkę do takiej, w przypadku, której obserwowano skuteczność w leczeniu podtrzymującym.

Większe dawki produktu leczniczego EQUORAL lub dożylne podawanie cyklosporyny może być kontynuowane w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych, które mogą zmniejszyć wchłanianie leku po podaniu doustnym.

U niektórych pacjentów, po przerwaniu podawania cyklosporyny może wystąpić choroba „przeszczep przeciw gospodarzowi” (GVHD). Zwykle ustępuje ona po ponownym podaniu cyklosporyny. W leczeniu łagodnej, przewlekłej GVHD należy stosować małe dawki produktu leczniczego EQUORAL.

### **Choroby o podłożu autoimmunologicznym.**

#### **Zasady ogólne dawkowania w chorobach o podłożu autoimmunologicznym.**

Przed rozpoczęciem leczenia należy zbadać (co najmniej 2 pomiary) stężenie kreatyniny w surowicy krwi, a czynność nerek powinna być monitorowana regularnie podczas trwania leczenia w celu dostosowania dawki leku (patrz punkt 4.4 – *Dodatkowe ostrzeżenia w przypadku wskazań nie dotyczących transplantacji*).

Wyłączną drogą podawania cyklosporyny jest stosowanie doustne (nie wolno stosować postaci do wlewów dożylnych), a dawka dobową powinna być podana w dwóch dawkach podzielonych.

Z wyłączeniem pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej oka, i dzieci z zespołem nerczycowym, nie należy nigdy stosować dawki większej niż 5 mg/kg mc.

Leczenie podtrzymujące należy prowadzić najmniejszą skuteczną dawką leku, którą należy dostosować indywidualnie.

U pacjentów, u których nie uda się osiągnąć odpowiedzi na leczenie lub, u których skuteczna dawka nie ma określonego bezpieczeństwa stosowania, leczenie produktem EQUORAL należy przerwać.

#### Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka

Do wywołania remisji zalecana jest początkowa dawka 5 mg/kg mc. na dobę, podawana doustnie w dwóch dawkach podzielonych, aż do uzyskania remisji czynnego zapalenia błony naczyniowej oka i poprawy ostrości widzenia. W opornych przypadkach dawkę można zwiększyć przez pewien czas do 7 mg/kg mc. na dobę.

Aby osiągnąć początkową remisję lub zapobiec zaostrzeniom stanów zapalnych gałki ocznej, można dodatkowo podawać kortykosteroidy, np. prednizon w dawce 0,2 do 0,6 mg/kg mc. na dobę lub równoważną dawkę odpowiednika, jeśli leczenie samym produktem EQUORAL nie jest wystarczające. Jeżeli w ciągu 3 miesięcy nie obserwuje się poprawy, leczenie produktem EQUORAL należy przerwać.

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy powoli zmniejszać do najmniejszej skutecznej. W okresie remisji nie powinna być ona większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

#### Zespół nerczycowy

Aby wywołać remisję, zaleca się dawkę dobową 5 mg/kg mc. u dorosłych i 6 mg/kg mc. u dzieci, podawaną doustnie w dwóch dawkach podzielonych, jeżeli mimo białkomoczu parametry czynności nerek są prawidłowe. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (stężenie kreatyniny u dorosłych 200 µmoli/l, u dzieci 140 µmoli/l) dawka początkowa nie powinna być większa niż 2,5 mg/kg mc. na dobę.

Jeżeli działanie produktu leczniczego EQUORAL podawanego jako jedyny lek nie jest zadowalające, zaleca się dołączenie małych dawek doustnych kortykosteroidów, szczególnie u pacjentów opornych na steroidy.

Jeżeli po 3 miesiącach leczenia nie obserwuje się poprawy, należy przerwać podawanie produktu leczniczego EQUORAL.

Dawki należy dostosowywać indywidualnie, zależnie od ich skuteczności (wpływ na białkomocz) i bezpieczeństwa stosowania (ocenianego w pierwszym rzędzie na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy). Jednakże nie powinny one być większe niż 5 mg/kg mc. na dobę u dorosłych, a 6 mg/kg

mc. na dobę u dzieci.

*W leczeniu podtrzymującym dawkę należy powoli zmniejszać do najmniejszej skutecznej.*

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

Przez *pierwsze sześć tygodni* leczenia zaleca się dawkę 3 mg/kg mc. na dobę, doustnie w dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli efekt jest niewystarczający, dawkę można stopniowo zwiększać do granic indywidualnej tolerancji, ale nie powyżej 5 mg/kg mc. na dobę. W celu osiągnięcia pełnej skuteczności może być potrzebne stosowanie produktu leczniczego EQUORAL przez okres do 12 tygodni.

*W leczeniu podtrzymującym dawkę należy dobrać indywidualnie, i stosować najmniejszą dawkę skuteczną.*

Produkt leczniczy EQUORAL można podawać jednocześnie z małymi dawkami kortykosteroidów i (lub) niesteroidowych leków przeciwzapalnych. EQUORAL można również podawać w połączeniu z małą dawką tygodniową metotreksatu u pacjentów, u których nie udaje się osiągnąć zadowalającej poprawy po stosowaniu samego metotreksatu. Dawka początkowa produktu EQUORAL wynosi wtedy 2,5 mg/kg mc./dobę podawane w dwóch dawkach podzielonych. Należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększania dawki w zależności od tolerancji leku.

#### Łuszczyca

Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być dobrana indywidualnie. W celu *wywołania remisji* zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg/kg mc. na dobę, doustnie w dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli po miesiącu nie ma poprawy, dawkę można stopniowo zwiększać, stosując dawki nie większe niż 5 mg/kg mc. na dobę. Leczenie należy przerwać, jeżeli stosując dawkę 5 mg/kg mc. na dobę nie można osiągnąć w ciągu 6 tygodni wystarczającej skuteczności, lub jeżeli dawka skuteczna nie może być uważana za dawkę bezpieczną.

Początkowa dawka 5 mg/kg mc./dobę jest uzasadniona u pacjentów, których stan wymaga szybkiej poprawy. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy, można przerwać podawanie produktu leczniczego EQUORAL, a w przypadku nawrotu choroby ponownie zastosować produkt w skutecznej poprzednio dawce. U niektórych pacjentów może być konieczne kontynuowanie leczenia podtrzymującego.

*W leczeniu podtrzymującym dawkę należy dobrać indywidualnie, aby ustalić najmniejszą, skuteczną. Nie powinna ona być większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.*

#### Atopowe zapalenie skóry

Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być dobrana indywidualnie. Zalecany zakres dawek wynosi od 2,5 do 5 mg/kg mc. na dobę, podawane doustnie w dwóch dawkach podzielonych. Jeżeli dawka początkowa 2,5 mg/kg mc. na dobę nie pozwala osiągnąć zadowalającej poprawy w ciągu 2 tygodni leczenia, można ją szybko zwiększyć do maksymalnie 5 mg/kg/dobę. W bardzo ciężkich przypadkach, uzyskanie szybkiego i odpowiedniego opanowania choroby jest bardziej prawdopodobne po podaniu dawki początkowej 5 mg/kg mc. na dobę.

Po osiągnięciu zadowalającej poprawy, dawkę należy stopniowo zmniejszać, i jeżeli to możliwe, przerwać podawanie produktu leczniczego EQUORAL. W przypadku nawrotu choroby można wprowadzić ponowne leczenie produktem EQUORAL.

Doświadczenie w długotrwałym leczeniu choroby atopowej skóry jest ograniczone, zaleca się aby w pojedynczym cyklu leczenia nie stosować produktu EQUORAL dłużej niż 8 tygodni.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na cyklosporynę lub którykolwiek składnik produktu.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produkt leczniczy EQUORAL może być przepisywany tylko przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym, którzy mogą zapewnić właściwą obserwację podczas leczenia, włącznie z regularnym pełnym badaniem lekarskim, pomiarem ciśnienia tętniczego krwi i kontrolą parametrów laboratoryjnych, na podstawie których określa się bezpieczeństwo stosowania leku.

Pacjenci po transplantacji powinni być w okresie leczenia cyklosporyną prowadzeni przez ośrodki mające możliwość wykonania odpowiednich badań laboratoryjnych, oraz zapewnienia odpowiedniej interwencji medycznej. Lekarz odpowiedzialny za leczenie podtrzymujące powinien otrzymać pełną informację potrzebną do obserwacji pooperacyjnej.

Tak jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie nowotworów skóry. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka jest związane ze stopniem i czasem trwania immunosupresji, a nie z zastosowaniem konkretnego leku. Dlatego zaleca się ostrożność w czasie stosowania wielolekowych schematów leczenia immunosupresyjnego. Mogą one prowadzić do rozwoju chorób limfoproliferacyjnych i nowotworów narządów mięszowych. W niektórych przypadkach zakończyły się one śmiercią.

Tak jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju różnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych i wirusowych. Często są one wywoływane przez drobnoustroje oportunistyczne. Ponieważ zakażenia te mogą prowadzić do zgonu pacjenta, należy zastosować skuteczne metody zapobiegawcze i lecznicze. Dotyczy to szczególnie pacjentów, u których stosuje się długotrwałe wielolekową immunosupresję.

Częstym i potencjalnie ciężkim powikłaniem w pierwszych kilku tygodniach leczenia produktem EQUORAL może być podwyższenie stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy. Wymienione zmiany czynnościowe są zależne od dawki i przemijające. Ustępują zwykle po zmniejszeniu dawki. W czasie długotrwałego leczenia, u niektórych pacjentów mogą wystąpić zmiany strukturalne w nerkach (np. zwłóknienie śródmiąższowe), które u biorców przeszczepów nerkowych należy odróżniać od zmian wywoływanych przez przewlekłą reakcję odrzucania. EQUORAL może także powodować zależne od dawki i przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, a niekiedy też zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Należy dokładnie monitorować parametry określające czynność nerek i wątroby. Nieprawidłowe ich wartości mogą spowodować konieczność zmniejszenia dawki.

U pacjentów po przeszczepieniu należy wdrożyć rutynowe monitorowanie stężenia cyklosporyny (patrz punkt 4.2 Uwagi ogólne i praktyczne zalecenia)

W czasie leczenia produktem EQUORAL należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku rozwoju nadciśnienia tętniczego należy zastosować odpowiednie leczenie obniżające ciśnienie. Najlepiej stosować te produkty lecznicze, w przypadku których nie obserwowano interakcji z cyklosporyną.

Przed leczeniem, oraz po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia wskazane jest oznaczenie stężenia lipidów, ponieważ donoszono, że cyklosporyna może w rzadkich przypadkach powodować przemijające, nieznaczne zwiększenie ich stężenia we krwi. W razie stwierdzenia zwiększenia stężenia lipidów, należy rozważyć ograniczenie spożycia tłuszczów i, jeżeli to wskazane, zmniejszenie dawki cyklosporyny.

Cyklosporyna zwiększa ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy również zachować ostrożność, podając cyklosporynę z lekami oszczędzającymi potas (np. niektórymi lekami moczopędnymi, lekami z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, lekami z grupy antagonistów angiotensyny II) i lekami zawierającymi potas, oraz u pacjentów stosujących dietę o dużej zawartości potasu. W takich przypadkach zaleca się badanie stężenia potasu w osoczu.

Cyklosporyna zwiększa klirens magnezu. Może to prowadzić do hipomagnezdemii, szczególnie w okresie okołotransplantacyjnym. Dlatego w tym okresie zaleca się badanie stężenia magnezu w

surowicy, szczególnie w przypadku wystąpienia objawów neurologicznych. Jeśli będzie to konieczne należy podać magnez.

Ostrożnie należy leczyć pacjentów z wysokim stężeniem kwasu moczowego we krwi.

Podczas leczenia cyklosporyną skuteczność szczepień może być obniżona; nie należy podawać chorym żywych szczepionek atenuowanych.

Jak w przypadku stosowania innych leków immunosupresyjnych, ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia złośliwych zmian skórnych, należy ograniczyć narażenie na światło słoneczne i promienie ultrafioletowe, przez noszenie odpowiedniej odzieży i stosowanie filtrów słonecznych o wysokim wskaźniku czynnika ochronnego przed słońcem.

Przed rozpoczęciem terapii produktem EQUORAL należy doprowadzić do wygojenia się aktywnych zmian opryszczkowych. Jeśli jednak pojawią się one w trakcie leczenia, nie stanowi to wskazania do przerwania terapii, chyba, że infekcja jest poważna.

Zakażenia skóry, wywołane przez gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) nie są bezwzględnym przeciwwskazaniem do leczenia cyklosporyną, jednakże powinny być leczone za pomocą odpowiedniego preparatu przeciwbakteryjnego. Należy unikać stosowania doustnej erytromycyny, która zwiększa stężenie cyklosporyny we krwi (patrz punkt 4.5).

#### **Dodatkowe środki ostrożności we wskazaniach pozatransplantacyjnych** (patrz również punkt 4.2 – *Dawkowanie i sposób podawania*)

Nie należy podawać produktu leczniczego EQUORAL pacjentom z zaburzeniem czynności nerek (wyjątkiem są pacjenci z zespołem nerczycowym z dopuszczalnym stopniem uszkodzenia nerek), niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym, trudnymi do opanowania zakażeniami, oraz wszelkimi nowotworami złośliwymi.

#### Monitorowanie czynności nerek

Produkt leczniczy EQUORAL może zaburzać czynność nerek, dlatego przed leczeniem należy najpierw ustalić wyjściowe stężenie kreatyniny w surowicy krwi w oparciu o co najmniej dwa pomiary. Następnie przez 3 pierwsze miesiące terapii należy co 2 tygodnie oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy (uwaga: u pacjentów z zespołem nerczycowym z dopuszczalnym stopniem niewydolności nerek wymagane jest bardzo staranne, cotygodniowe monitorowanie stężenia kreatyniny).

Potem, jeżeli stężenie kreatyniny utrzymuje się w dopuszczalnych granicach (patrz następny akapit) i pozostaje stabilne, można wydłużyć odstępy pomiędzy oznaczeniami. Jednakże u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów odstępy te nie powinny być dłuższe od 4 tygodni; jeżeli dawka cyklosporyny jest zwiększana lub dodawany jest niesteroidowy lek przeciwzapalny, albo zwiększane jest jego dawkowanie, potrzebne są częstsze pomiary. Podczas leczenia łuszczycy, jeśli dawka cyklosporyny nie przekracza 2,5 mg/kg mc./dobę, odstępy pomiędzy oznaczeniami stężenia kreatyniny można wydłużyć do maksymalnie 8 tygodni. U pacjentów otrzymujących wyższe dawki odstępy nie powinny być dłuższe od 4 tygodni.

#### Ustalanie dawki na podstawie stężenia kreatyniny

Jeżeli stężenie kreatyniny w surowicy wzrasta o ponad 30% w stosunku do wartości wyjściowych i utrzymuje się na tym poziomie podczas więcej niż jednego oznaczenia, dawka cyklosporyny musi zostać zredukowana o 25% do 50%. Jeśli zwiększenie stężenia kreatyniny przekracza 50%, dawka cyklosporyny musi ulec zmniejszeniu o co najmniej 50%. Zalecenia te obowiązują nawet wtedy, jeżeli wyniki oznaczeń u danego pacjenta wciąż jeszcze mieszczą się w granicach normy laboratoryjnej. U pacjentów, u których zmniejszenie dawki cyklosporyny nie spowoduje zmniejszenia stężenia kreatyniny, leczenie produktem EQUORAL należy przerwać.

#### Biopsja nerki u pacjentów z zespołem nerczycowym

U niektórych pacjentów zaburzenie czynności nerek spowodowane cyklosporyną może być trudne do

wychwycenia z powodu dysfunkcji tych narządów spowodowanej samym zespołem nerczycowym. To wyjaśnia, dlaczego w niektórych przypadkach obserwowano zmiany strukturalne w nerkach bez towarzyszącego zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy. W związku z tym u pacjentów, u których stosowano cyklosporynę przez ponad rok, należy rozważyć biopsję nerki.

#### Nadciśnienie tętnicze podczas leczenia cyklosporyną

Jeśli u pacjenta dochodzi do rozwoju nadciśnienia, którego nie udaje się kontrolować za pomocą odpowiedniego leczenia obniżającego ciśnienie krwi, zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego EQUORAL lub przerwanie terapii.

#### Postępowanie w celu szybkiego wykrywania zaburzeń limfoproliferacyjnych i złośliwych guzów litych

Podobnie, jak w przypadku innych leków immunosupresyjnych, podczas terapii cyklosporyną należy brać pod uwagę zwiększone ryzyko rozwoju zaburzeń limfoproliferacyjnych i złośliwych guzów litych, szczególnie skóry. Aby je wcześniej wykryć, pacjenci długotrwale leczeni produktem EQUORAL winni być starannie obserwowani. Jeżeli zostaną wykryte jakiegokolwiek zmiany przednowotworowe lub nowotworowe, leczenie powinno być przerwane.

#### Zmiany skórne u pacjentów z łuszczycą

U pacjentów z łuszczycą leczonych cyklosporyną, podobnie jak u pacjentów leczonych konwencjonalnie, donoszono o rozwoju raka skóry. Przed rozpoczęciem leczenia produktem EQUORAL zmiany skórne, nietypowe dla łuszczycy i nasuwające podejrzenie, że są zmianami przednowotworowymi lub nowotworowymi winny być poddawane biopsji. Pacjenci ze zmianami przednowotworowymi lub nowotworowymi mogą być leczeni cyklosporyną tylko wtedy, jeśli zmiany te zostaną odpowiednio wyleczone, i jeśli nie ma innej możliwości skutecznej terapii łuszczycy.

#### Ekspozycja na ultrafiolet

Ze względu na potencjalne ryzyko rozwoju nowotworów złośliwych skóry, pacjenci leczeni produktem EQUORAL, szczególnie z powodu łuszczycy lub atopowego zapalenia skóry powinni zostać przestrzeżeni przed nadmierną ekspozycją na słońce bez odpowiedniego zabezpieczenia i nie powinni jednocześnie być leczeni przy pomocy naświetlania promieniowaniem UVB bądź poddawani fotochemioterapii PUVA.

#### Zakażenia skóry u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym EQUORAL należy doprowadzić do wygojenia się aktywnych zmian opryszczkowych. Jeśli jednak pojawią się one w trakcie leczenia, nie stanowi to wskazania do przerwania terapii, chyba, że infekcja jest poważna.

Zakażenia skóry, wywołane przez gronkowca złocistego (*Staphylococcus aureus*) nie są bezwzględnym przeciwwskazaniem do leczenia cyklosporyną, jednakże powinny być leczone za pomocą odpowiedniego preparatu przeciwbakteryjnego. Należy unikać doustnej erytromycyny, która zwiększa stężenie cyklosporyny we krwi (por. punkt 4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji), a jeśli nie jest to możliwe, zaleca się staranne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi, czynności nerek, oraz obserwację w kierunku objawów niepożądanych cyklosporyny.

Łagodne, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych jest zwykle związane z nagłym rzutem atopowego zapalenia skóry, i zanika spontanicznie albo na skutek ogólnej poprawy stanu pacjenta. Powiększenie węzłów chłonnych, które występuje w trakcie leczenia cyklosporyną, powinno być stale kontrolowane. Jeżeli powiększenie węzłów chłonnych utrzymuje się mimo poprawy stanu pacjenta, należy wykonać biopsję w celu wykluczenia obecności chłoniaka.

#### Zastosowania w pediatrii ze wskazań pozatransplantacyjnych

Z wyjątkiem leczenia zespołu nerczycowego, brak wystarczających doświadczeń ze stosowaniem produktu leczniczego EQUORAL u dzieci; jego stosowanie poniżej 16 r.ż. ze wskazań innych niż przeszczepianie, oraz zespół nerczycowy, nie może być zalecane.

## **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Liczne związki mają zdolność do zwiększania lub zmniejszania stężenia cyklosporyny w osoczu lub pełnej krwi, zwykle przez zahamowanie lub indukcję enzymów biorących udział w metabolizmie cyklosporyny, w szczególności enzymów cytochromu P450.

### **Interakcje z żywnością**

Pożywienie może wpływać na absorpcję i tym samym zmniejszać lub zwiększać stężenia cyklosporyny. W niektórych przypadkach pożywienie nie wpływa na absorpcję. Aby zapewnić taką samą absorpcję, zalecane jest podawanie leku w taki sam sposób w stosunku do posiłku (tzn. przed, w trakcie lub po) podczas całego cyklu leczenia cyklosporyną. Pokarmy bogate w tłuszcze mogą aktywować lipazy wątrobowe, prowadząc do zwiększenia stężenia cyklosporyny we krwi.

Flawonoidy zawarte w soku grejpfrutowym mają wpływ na cytochrom P 450 3A. W związku z tym, w okresie przynajmniej 1 godziny przed i po podaniu produktu leczniczego EQUORAL nie zaleca się picia soku grejpfrutowego. Spożywanie napojów z dużą zawartością alkoholu może prowadzić do zwiększenia stężenia cyklosporyny we krwi u pacjentów po przeszczepieniu nerek.

### **Interakcje z innymi lekami**

Cyklosporyna wykazuje interakcje z licznymi lekami. Poniżej wymieniono te leki, z którymi interakcje są wystarczająco udokumentowane i uważane za istotne z klinicznego punktu widzenia.

#### **Leki, które powodują zmniejszenie stężenia cyklosporyny**

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

#### **Leki, które powodują zwiększenie stężenia cyklosporyny**

Antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, azytromycyna i klarytromycyna), ketokonazol, flukonazol, itraconazol, diltiazem, nikardypina, werapamil, metoklopramid, doustne środki antykoncepcyjne, danazol, metyloprednizolon (duże dawki), alopuryinol, amiodaron, kwas cholewowy i jego pochodne, leki z grupy inhibitorów proteazy HIV, imatynib.

### **Inne istotne interakcje**

Należy zachować ostrożność w czasie równoczesnego stosowania cyklosporyny z innymi lekami mającymi działanie nefrotoksyczne. Należą do nich antybiotyki z grupy aminoglikozydów (w tym gentamycyna i tobramycyna), amfoterycyna B, cyprofloksacyna, wankomycyna, trimetoprym (+sulfametoksazol), niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym diklofenak, naproksen, sulindak), melfalan, antagoniści receptora histaminowego H<sub>2</sub> (cymetydyna, ranitydyna).

Należy unikać jednoczesnego stosowania takrolimusu z uwagi na zwiększenie ryzyka nefrotoksyczności.

Jednoczesne podawanie nifedypiny z cyklosporyną może powodować nasilenie przerostu dziąseł w porównaniu z przerostem obserwowanym po podaniu samej cyklosporyny.

Jednoczesne podawanie diklofenaku i cyklosporyny powoduje istotne statystycznie zwiększenie biodostępności diklofenaku. Prawdopodobnym następstwem może być przemijające zaburzenie czynności nerek. Wzrost biodostępności diklofenaku jest najprawdopodobniej spowodowany zmniejszeniem dużego efektu pierwszego przejścia. Jeśli wraz z cyklosporyną podaje się niesteroidowe leki przeciwzapalne o małym efekcie pierwszego przejścia (np. kwas acetylosalicylowy), to nie należy spodziewać się zwiększenia ich biodostępności.

Cyklosporyna może zmniejszać klirens digoksyny, kolchicyny, prednizolonu i inhibitorów reduktazy

HMG-CoA (statyn).

U kilku pacjentów przyjmujących digoksybę wkrótce po rozpoczęciu terapii cyklosporyną obserwowano ciężkie działania toksyczne preparatów naparstnicy. Znane są także doniesienia o możliwym nasileniu przez cyklosporynę toksycznych działań kolchicyny, takich jak miopatia i neuropatia, zwłaszcza u chorych z zaburzeniami czynności nerek. Niezbędna jest ścisła obserwacja kliniczna pacjentów przyjmujących jednocześnie digoksybę lub kolchicynę wraz z cyklosporyną, pozwalająca na wczesne wykrycie toksycznego działania digoksyby lub kolchicyny i w konsekwencji obniżenie dawki leku lub przerwanie terapii.

Zarówno w piśmiennictwie, jak i w badaniach po wprowadzeniu leku do obrotu donoszono o przypadkach toksycznego działania cyklosporyny na mięśnie, takich jak bóle i osłabienie mięśni, zapalenie mięśni oraz rozpad mięśni prążkowanych podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z lowastatyną, symwastatyną, atorwastatyną, prawastatyną i, rzadko, fluwastatyną. Podczas terapii skojarzonej z cyklosporyną dawkowanie tych statyn należy zmniejszyć, zgodnie z zaleceniami wytwórcy. Terapię statynami należy czasowo zawiesić lub całkowicie przerwać u pacjentów, u których wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy miopatii, oraz u chorych z czynnikami ryzyka ciężkiego uszkodzenia nerek, w tym niewydolności nerek w wyniku rozpadu mięśni prążkowanych.

W badaniach z zastosowaniem ewerolimusu lub syrolimusu w skojarzeniu z pełnymi dawkami cyklosporyny obserwowano podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy. Efekt ten zazwyczaj przemijał po zmniejszeniu dawki cyklosporyny. Ewerolimus i syrolimus wywierają nieznaczny wpływ na farmakokinetykę cyklosporyny. Jednoczesne podawanie cyklosporyny powoduje istotny wzrost stężenia ewerolimusu i syrolimusu we krwi.

### **Zalecenia**

Jeżeli w czasie leczenia cyklosporyną konieczne jest podanie preparatu, który wykazuje interakcje z cyklosporyną, należy stosować się do poniższych zaleceń:

*W czasie równoczesnego stosowania leków, które mogą wykazywać synergistyczne działanie nefrotoksyczne należy ściśle kontrolować czynność nerek (w szczególności stężenie kreatyniny w surowicy). Jeśli dojdzie do uszkodzenia czynności nerek, dawkę leku podawanego jednocześnie z cyklosporyną należy zmniejszyć, lub rozważyć zastosowanie innego leczenia.*

U biorców przeszczepów odnotowano pojedyncze doniesienia o znacznych, jednak odwracalnych zaburzeniach czynności nerek (wraz z odpowiednim wzrostem stężenia kreatyniny w surowicy krwi) po jednoczesnym podaniu pochodnych kwasu fibrynowego (np. bezafibratu, fenofibratu). Z tego względu należy ściśle monitorować czynność nerek u tych chorych. W razie wystąpienia istotnych zaburzeń czynności nerek, należy przerwać jednoczesne podawanie innych leków.

*Leki, które zmniejszają lub zwiększają klirens cyklosporyny: u pacjentów po zabiegu transplantacji należy często mierzyć stężenie cyklosporyny i - jeśli jest to konieczne - odpowiednio dostosować jej dawkę. Dotyczy to szczególnie okresu wprowadzania lub zaprzestawiania podawania dodatkowego leku. U pozostałych pacjentów monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi jest kwestionowane. W tej grupie związek między stężeniem cyklosporyny we krwi a działaniem klinicznym nie jest tak dobrze udokumentowany. Jeśli podawany jest lek, który zwiększa stężenie cyklosporyny, to ocenianie czynności nerek oraz dokładne monitorowanie działań niepożądanych związanych z podawaniem cyklosporyny może być właściwsze, niż pomiar stężenia cyklosporyny we krwi.*

Należy unikać równoczesnego podawania *nifedypiny* u pacjentów, u których jako działanie niepożądane cyklosporyny występuje przerost dziaśeł.

*Niesteroidowe leki przeciwzapalne*, które są metabolizowane w znacznej części podczas pierwszego przejścia przez wątrobę (np. diklofenak) powinny być podawane w mniejszych dawkach, niż stosowane u pacjentów nieprzyjmujących cyklosporyny.

Jeśli równocześnie z cyklosporyną stosuje się *digoksynę*, *kolchicynę* lub inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny), wymagana jest ścisła kontrola w celu wczesnego wykrycia działań toksycznych tych leków. W przypadku ich wystąpienia należy zmniejszyć dawkę ww. leków, lub zaprzestać ich podawania.

#### 4.6 Ciąża i laktacja

##### Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję szczurów i królików (patrz punkt 5.3 – *Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie*).

Doświadczenie ze stosowaniem cyklosporyny u kobiet w ciąży jest nadal ograniczone. U ciężarnych kobiet-biorców przeszczepów leczonych lekami immunosupresyjnymi wzrasta ryzyko przedwczesnego porodu.

Dostępne są ograniczone dane pochodzące od dzieci narażonych na działanie cyklosporyny *in utero*, z obserwacji trwającej maksymalnie do wieku około 7 lat. U tych dzieci czynność nerek i ciśnienie krwi były prawidłowe.

Brak jednak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet w ciąży, i dlatego produktu leczniczego EQUORAL nie należy stosować w ciąży, chyba, że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

##### Laktacja

Cyklosporyna przenika do mleka matki. Kobiety leczone produktem EQUORAL nie powinny karmić niemowląt piersią.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie ma danych dotyczących wpływu produktu leczniczego EQUORAL na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

#### 4.8 Działania niepożądane

Liczne działania niepożądane związane ze stosowaniem cyklosporyny są zależne od dawki i reagują na jej zmniejszenie. Ogólne spektrum działań niepożądanych obserwowanych po podaniu cyklosporyny z powodu różnych wskazań jest zasadniczo takie samo. Jednakże występują różnice w częstości ich występowania i nasilenia. 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 cyklosporyną z powodu innych wskazań. Skala częstości:

- bardzo często  $\geq 10\%$
- często  $\geq 1\%$  -  $< 10\%$
- niezbyt często  $\geq 0,1\%$  -  $< 1\%$
- rzadko  $\geq 0,01\%$  -  $< 0,1\%$
- bardzo rzadko  $< 0,01\%$ .

<b>Nerki</b> Bardzo często	Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)
<b>Układ krążenia</b> Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
<b>Układ nerwowy</b> Bardzo często	Drżenie, bóle głowy

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 obrzęk tarczy nerwu wzrokowego z możliwym upośledzeniem widzenia w następstwie podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, nie spowodowanego obecnością guza
<b>Układ pokarmowy i wątroba</b>	
Często	Jadłowstręt, nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, przerost dziąseł, zaburzenia czynności wątroby
Rzadko	Zapalenie trzustki
<b>Zaburzenia metaboliczne</b>	
Bardzo często	Hiperlipidemia
Często	Hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia
Rzadko	Hiperglikemia
<b>Układ mięśniowo-szkieletowy</b>	
Często	Kurcze mięśni, mialgia
Rzadko	Osłabienie mięśni, miopatia
<b>Reakcje hematologiczne</b>	
Niezbyt często	Niedokrwistość, małopłytkowość
Bardzo rzadko	Mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna, zespół hemolityczno-mocznicy
<b>Reakcje skórne</b>	
Często	Nadmierne owłosienie
Niezbyt często	Wysypki alergiczne
<b>Reakcje ogólnoustrojowe</b>	
Często	Zmęczenie
Niezbyt często	Obrzęki, przyrost masy ciała
<b>Reakcje wewnątrzwydzielnicze</b>	
Rzadko	Zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia

#### 4.9 Przedawkowanie

Wartość LD<sub>50</sub> dla cyklosporyny podanej doustnie wynosi 2329 mg/kg u myszy, 1480 mg/kg u szczurów i >1000 mg/kg u królików. Wartość LD<sub>50</sub> dla cyklosporyny podanej dożylnie wynosi 148 mg/kg u myszy, 104 mg/kg u szczurów i 46 mg/kg u królików.

Brak doświadczenia dotyczącego ostrego przedawkowania produktu leczniczego EQUORAL. Może wystąpić osłabienie czynności nerek, które powinno ustąpić po przerwaniu podawania leku. W razie

konieczności należy zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. W ciągu kilku pierwszych godzin od przedawkowania można sprowokować wymioty lub zastosować płukanie żołądka. Cyklosporyna nie może być usunięta w istotnym stopniu przez dializowanie, ani przez hemoperfuzję na węglu drzewnym.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: **Selektywne leki immunosupresyjne**  
Kod ATC: **L 04 AD 01**

Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów, o silnym działaniu immunosupresyjnym. U zwierząt doświadczalnych przedłuża utrzymywanie się alogenicznych przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na aloprzeszczep, 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<sub>0</sub> lub G<sub>1</sub> 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 godz. u zdrowych ochotników do 20,4 godz. u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby. Eliminacja następuje głównie z żółcią, a jedynie 6% dawki podanej doustnie wydalą się z moczem; tylko 0,1% wydalą się z moczem w postaci niezmienionej.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Cyklosporyna nie wykazywała działania mutagennego lub 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, obniżonej 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 dożylnej 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 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 komórek wysp trzustkowych (Langerhansa) była istotnie większa po podaniu najniższej dawki niż wartości kontrolne. Częstość występowania nowotworów komórek wątrobowych i gruczolaków 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-hprt, 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 niezziarniczy 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. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

**Kapsułka:** etanol bezwodny, estry roślinnych nienasyconych kwasów tłuszczowych i poliglicerolu (n = 3), estry roślinnych nienasyconych kwasów tłuszczowych i poliglicerolu (n = 10), makrogoliglicerolu stearynian uwodorniony, D,L-(alfa) tokoferol.

**Otoczka kapsułki:** dwutlenek tytanu, glicerol 85%, sorbitol niekryształizujący, żelatyna, tlenek żelaza, glicyna.

### 6.2 Niezgodności

Nie są znane.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

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

Kapsułki należy pozostawić w opakowaniu blistrowym, do czasu użycia. Po otwarciu opakowania blistrowego odczuwa się charakterystyczny zapach. Jest to prawidłowe i nie oznacza, że kapsułki nie nadają się do użytku.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

EQUORAL kapsułki:

- 50 kapsułek w blistrach z folii aluminiowej (5 blisterów z folii AL/AL po 10 kapsułek) w kartonowym pudełku.

### **6.6 Instrukcje dotyczące stosowania**

EQUORAL kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, zawsze w ten sam sposób w stosunku do posiłku (przed, w trakcie lub po).

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

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

## **8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EQUORAL 25 mg – Pozwolenie Nr 9464  
EQUORAL 50 mg – Pozwolenie Nr 9465  
EQUORAL 100 mg – Pozwolenie Nr 9466

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

EQUORAL 25 mg : 23.07.2002 r.; 26.06.2007 r.; 10.07.2008 r.; 23.03.2009 r.  
EQUORAL 50 mg: 23.07.2002 r.; 26.06.2007 r.; 10.07.2008 r.; 23.03.2009 r.  
EQUORAL 100 mg: 23.07.2002 r.; 26.06.2007 r.; 10.07.2008 r.; 23.03.2009 r.

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

EQUORAL 25 mg : 23.07.2002 r.; 10.07.2008 r.; 23.03.2009 r.  
EQUORAL 50 mg: 23.07.2002 r.; 10.07.2008 r.; 23.03.2009 r.  
EQUORAL 100 mg: 23.07.2002 r.; 10.07.2008 r.; 23.03.2009 r.