

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>5148-5150/08.06.09</u>
Одобрено: <u>36/ 28.04.09</u>

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

SANDIMMUN NEORAL® 25 mg soft capsules / САНДИМУН НЕОРАЛ 25 mg меки капсули

SANDIMMUN NEORAL® 50 mg soft capsules / САНДИМУН НЕОРАЛ 50 mg меки капсули

SANDIMMUN NEORAL® 100 mg soft capsules / САНДИМУН НЕОРАЛ 100 mg меки капсули

SANDIMMUN NEORAL® 100 mg/ml oral solution

САНДИМУН НЕОРАЛ 100 mg/ml перорален разтвор

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

SANDIMMUN NEORAL меки желатинови капсули, съдържащи 25 mg, 50 mg или 100 mg циклоспорин (ciclosporin).

SANDIMMUN NEORAL разтвор за перорално приложение, съдържащ 100 mg/ml циклоспорин (ciclosporin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1 Списък на помощните вещества.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

SANDIMMUN NEORAL меки желатинови капсули и разтвор за перорално приложение.

SANDIMMUN NEORAL е нова фармацевтична форма на лекарственото вещество циклоспорин, основана на микроемулсионен принцип, който редуцира вариабилността във фармакокинетичните параметри и осигурява по-добра дозозависима линейност на циклоспориновата експозиция с по-постоянен профил на абсорбция и по-слабо повлияване от съпътстващото поемане на храна. Фармакокинетични и клинични проучвания показват, че под формата на микроемулсионен прекоцентрат, както е при SANDIMMUN NEORAL, е много по-силна зависимостта между концентрацията и системната експозиция на циклоспорин в сравнение с приложението на SANDIMMUN. Образуването на микроемулсията може да се осъществи само при наличието на вода, или приета под формата на напитки, или чрез стомашната течност.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Показания

#### ПОКАЗАНИЯ В ОБЛАСТА НА ТРАНСПЛАНТАЦИЯТА

- **Трансплантация на солидни органи**

- Предотвратяване на реакцията на отхвърляне на присадката след алогенна трансплантация на бъбрек, черен дроб, сърце, комбинация сърце-бял дроб, бял дроб или панкреас.

- Лечение на реакция на отхвърляне на присадката при болни, третирани с други имunosуpresивни средства.

- **Трансплантация на костен мозък**

- Предотвратяване на реакцията на отхвърляне на присадката след костномозъчна трансплантация.



- Профилактика или лечение на болестта предизвикана от реакцията на присадката срещу приемателя (graft versus host disease - GVHD)

### *ДРУГИ ПОКАЗАНИЯ*

- **Ендогенен увеит**

- Активен, застрашаващ зрението интермедиерен или заден увеит от неинфекциозен произход, при който конвенционалната терапия е безрезултатна или предизвиква нежелани лекарствени реакции.  
- Увеит при болест на Бехчет с рецидивиращи възпалителни реакции, засягащи ретината.

- **Нефротичен синдром**

Стероид-зависим и стероид-резистентен нефротичен синдром при възрастни и деца в следствие на заболявания на гломерулния апарат, като нефропатия с минимални промени, фокална или сегментна гломерулосклероза или мембранозен гломерулонефрит.

SANDIMMUN NEORAL може да се използва за постигане на ремисии и за поддържането им. Той може да се използва и за поддържане на стероид-индуцирани ремисии, като позволява спиране на лечението със стероиди.

- **Ревматоиден артрит**

Лечение на тежък, активен ревматоиден артрит.

- **Псориазис**

Лечение на тежък псориазис, при който конвенционалното лечение е без ефект или е неподходящо.

- **Атопичен дерматит**

SANDIMMUN NEORAL е показан при пациенти с тежък атопичен дерматит, при които има необходимост от системна терапия.

## **4.2 Дозировка и начин приложение**

### **Дозировка**

Дневната доза на SANDIMMUN NEORAL винаги се разпределя в два отделни приема.

### **ТРАНСПЛАНТАЦИЯ**

- **Трансплантация на солидни органи**

Лечението със SANDIMMUN NEORAL трябва да започне в рамките на 12 часа преди операцията с дозировка от 10 mg/kg - 15 mg/kg, разпределена на два приема. Тази доза трябва да се поддържа в продължение на една или две седмици в следоперативния период преди да се намали постепенно в зависимост от плазмените концентрации до достигане на поддържаща доза от около 2 mg/kg - 6 mg/kg, разпределена в два приема.

При комбиниране на SANDIMMUN NEORAL с други имunosупресори (напр. с кортикостероиди или като част от тройна или четворна лекарствена комбинация), може да се прилагат по-ниски дозировки (напр. 3 mg/kg - 6 mg/kg в два отделни приема като начално лечение).

- **Трансплантация на костен мозък**

Началната доза трябва да се приложи в деня преди трансплантацията. За тази цел се предпочита интравенозна инфузия; препоръчителната доза е 3 - 5 mg/kg дневно. Инфузията продължава в посочената доза в ранния следоперативния период до две седмици, преди да се премине на перорална поддържаща терапия със SANDIMMUN NEORAL в дневни дози от около 2-5 mg/kg.



разделени в два приема. Поддържащото лечение трябва да продължи най-малко 3 месеца (за предпочитане 6 месеца) преди дозировката постепенно да се намали до нула за една година след трансплантацията. Ако лечението започне със SANDIMMUN NEORAL, препоръчваната дневна дозировка е 12.5 - 15 mg/kg, разделени в два приема, започвайки от деня преди трансплантацията.

При гастроинтестинални нарушения, които може да понижат абсорбцията на лекарствения продукт, може да са необходими по-високи дози SANDIMMUN NEORAL или интравенозно приложение.

При някои пациенти след прекъсване на лечението със SANDIMMUN се развива GVHD, но това състояние обикновено се повлиява благоприятно при повторно приложение. За лечение на леки и хронични GVHD трябва да се използват ниски дози SANDIMMUN NEORAL.

### **ДОЗИРОВКА ПРИ ДРУГИ ПОКАЗАНИЯ**

- **Ендогенен увеит**

Първоначално се препоръчват 5 mg/kg дневно, разпределени в два приема докато се *постигне ремисия* на активното възпаление на увеята и подобрене на зрителната острота. При рефрактерни случаи дозировката може да се повиши до 7 mg/kg дневно за ограничен период от време.

За постигане на начална ремисия или за неутрализиране на възпалителни епизоди може да се прилага допълнително системно кортикостероидно лечение с дневни дозировки от 0.2 до 0.6 mg/kg преднизон или негов еквивалент, ако самостоятелното приложение на SANDIMMUN NEORAL не води до задоволителен контрол на състоянието.

За *поддържащо лечение* дозировката трябва бавно да се намали до минималното ефективно ниво, което във фазите на ремисия не трябва да надвишава 5 mg/kg дневно.

- **Нефротичен синдром**

За *постигане на ремисия* препоръчителната дневна дозировка, разпределена в два приема, е 5 mg/kg за възрастни и 6 mg/kg за деца, при условие че бъбречната функция е в нормални граници, с изключение на протеинурия. При пациенти с нарушена бъбречна функция началната дозировка не трябва да надвишава 2.5 mg/kg дневно.

Комбинацията от ниски дози SANDIMMUN NEORAL и ниски дози перорални кортикостероиди се препоръчва при липса на задоволителен ефект от самостоятелното приложение на SANDIMMUN NEORAL, особено при стероид-резистентни пациенти.

При липса на подобрене след 3-месечно лечение, терапията със SANDIMMUN NEORAL трябва да се преустанови.

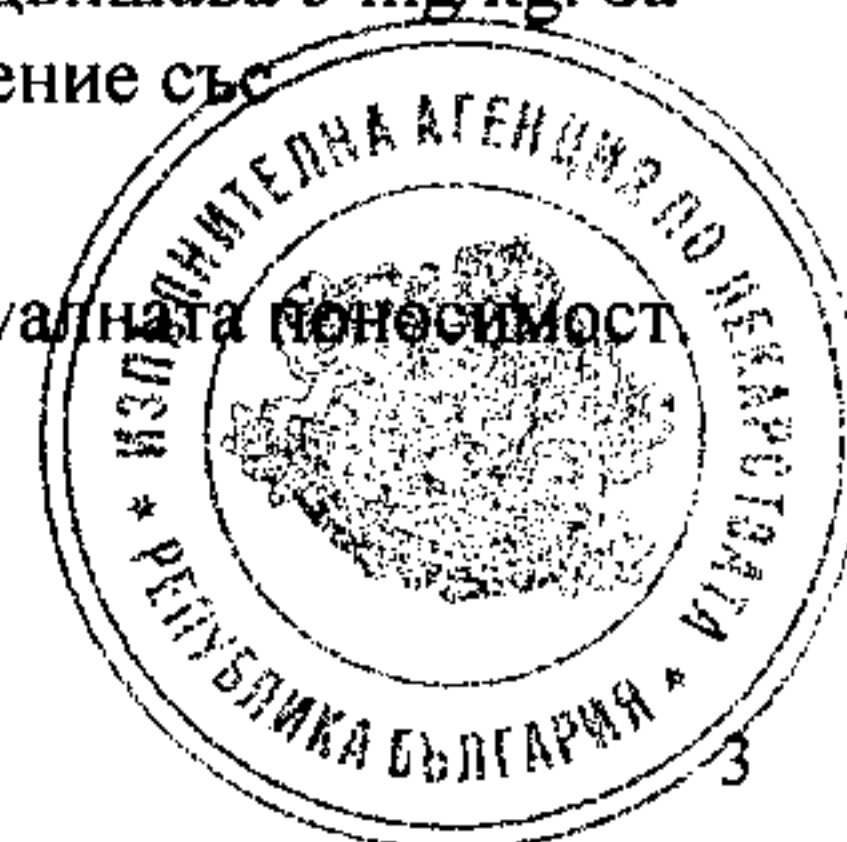
Дозировките се определят индивидуално според ефикасността (протеинурия) и безопасността (на първо място серумния креатинин), но не трябва да надвишават 5 mg/kg дневно при възрастни и 6 mg/kg дневно при деца.

За *поддържащо лечение* дозировката трябва бавно да се редуцира до най-ниското ефективно ниво.

- **Ревматоиден артрит**

През *първите 6 седмици* от лечението препоръчителната дозировка е 3 mg/kg дневно перорално, разделени в два приема. При недостатъчен ефект дневната дозировка може да се повиши постепенно, до границата на индивидуалната поносимост, но не трябва да надвишава 5 mg/kg. За постигане на оптимална ефективност може да се наложи до 12-седмично лечение със SANDIMMUN NEORAL.

За *поддържащо лечение* дозировката трябва да се определя според индивидуалната поносимост



SANDIMMUN NEORAL може да се комбинира с ниски дози кортикостероиди и/или нестероидни противовъзпалителни лекарства. Той може да се комбинира и с ниски дози метотрексат седмично при пациенти, които не се повлияват достатъчно от самостоятелно приложение на метотрексат, като първоначално се използват 2.5 mg/kg SANDIMMUN NEORAL, разделени в два отделни приема с възможност дозировката да се повиши, ако индивидуалната поносимост позволява.

- **Псориазис**

Поради разнообразието на това състояние, лечението трябва да бъде индивидуално. За *постигане на ремисия* препоръчителната начална дозировка е 2.5 mg/kg дневно, разделена в два отделни приема. Ако до 1 месец не последва подобрене, дневната дозировка може постепенно да се повиши, но не и над 5 mg/kg. Лечението трябва да се преустанови при пациенти, при които желаното повлияване на псориазисните лезии не бъде постигнато за 6 седмици с 5 mg/kg дневно или ефективната дозировка не е съвместима с изискванията за безопасност.

Начални дозировки от 5 mg/kg дневно са оправдани при пациенти, чието състояние изисква бързо подобрене. Веднъж след като се постигне задоволителен ефект, терапията със SANDIMMUN NEORAL може да се преустанови и при следващ рецидив да се използва отново лекарствения продукт в предишната ефективна доза. При някои пациенти може да се наложи по-продължителна поддържаща терапия.

За *поддържащо лечение* дозировките трябва да се определят индивидуално до най-ниското ефективно ниво, като не трябва да надвишават 5 mg/kg дневно.

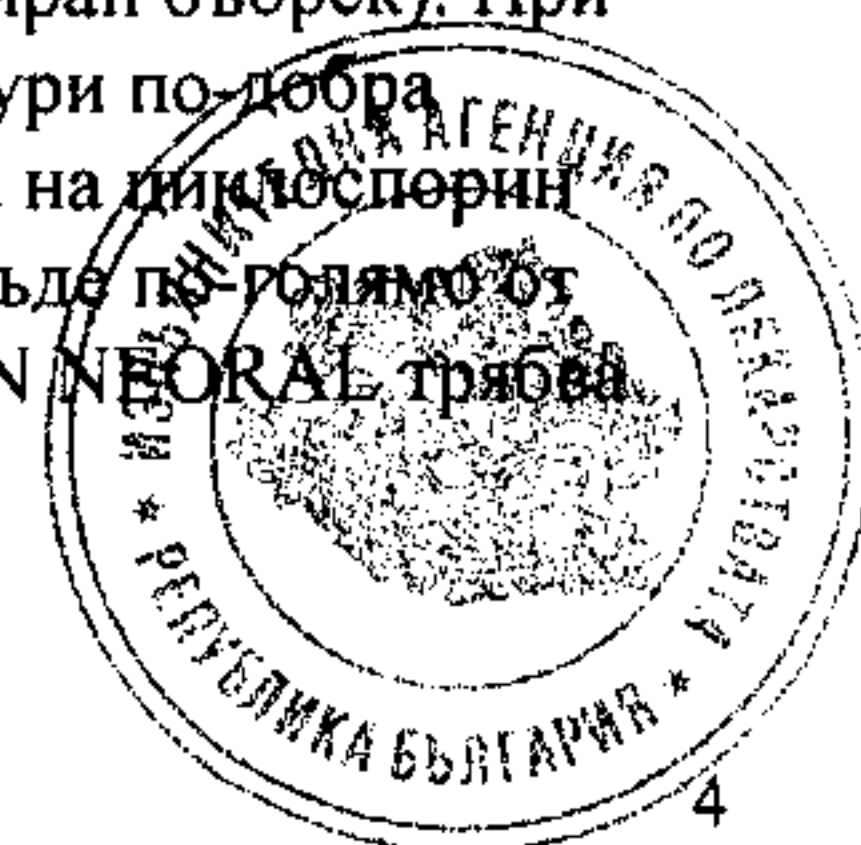
- **Атопичен дерматит**

Поради разнообразния характер на това заболяване, лечението трябва да бъде индивидуално. Препоръчителната дозировка варира от 2.5 до 5 mg/kg дневно, разпределена в два отделни приема. Ако при начална доза от 2.5 mg/kg дневно не се постигне задоволителен резултат в продължение на 2 седмици, дневната доза може бързо да се повиши до максимум 5 mg/kg. При много тежки случаи е по-вероятно да се постигне бърз и адекватен контрол на заболяването при начална дозировка от 5 mg/kg дневно, веднъж след като се постигне задоволителен ефект, дозата трябва постепенно да се намали и ако е възможно, SANDIMMUN NEORAL да се спре. Следващият рецидив може да бъде третиран с нов терапевтичен курс.

Независимо, че при 8 седмично лечение може да се постигне адекватно повлияване, съществуват данни за ефективност и добра поносимост на терапия със SANDIMMUN NEORAL до 1 година, при спазване на препоръките за мониториране.

### **ПРЕМИНАВАНЕ ОТ SANDIMMUN КЪМ SANDIMMUN NEORAL**

Наличните данни показват, че след преминаване 1:1 от SANDIMMUN на SANDIMMUN NEORAL концентрациите на циклоспорин в пълноценна кръв са сравними. При много пациенти обаче, може да настъпят по-високи пикови концентрации ( $C_{max}$ ) и повишена експозиция на лекарството (AUC). При малък брой пациенти тези промени са по-изразени и може да имат клинично значение. Тяхната изразеност зависи в голяма степен от индивидуалните различия в резорбцията на циклоспорина от първоначално използвания SANDIMMUN, за който е известно, че притежава твърде вариабилна бионаличност. При пациенти с вариации в нивата или приемащи много високи дозировки SANDIMMUN може да се подозира непостоянна или лоша резорбция на циклоспорин (напр. пациенти с кистична фиброза, пациенти с трансплантация на черен дроб, с холестаза или недостатъчна секреция на жлъчен сок, деца или някои пациенти с трансплантиран бъбрек). При тези пациенти е възможно преминаването на SANDIMMUN NEORAL да осигури по-добра резорбция. Следователно, в тази популация, повишаването на бионаличността на циклоспорин след преминаване 1:1 от SANDIMMUN на SANDIMMUN NEORAL може да бъде по-голямо от обичайно наблюдаваното. Поради тази причина, дозировката на SANDIMMUN NEORAL трябва



да се адаптира индивидуално според прицелните плазмени концентрации на лекарствения продукт.

Необходимо е да се подчертае, че резорбцията на циклоспорин от SANDIMMUN NEORAL е по-малко вариабилна и корелацията между концентрациите на циклоспорин и експозицията (в смисъл на AUC) е много по-силна, в сравнение със SANDIMMUN. Това прави кръвните концентрации на циклоспорин по-сигурен параметър за терапевтично мониториране на лекарството.

Поради възможността за повишена експозиция на лекарствения продукт при преминаване от SANDIMMUN към SANDIMMUN NEORAL, трябва да се спазват следните правила:

При *трансплантирани пациенти* трябва да се започне със същите дневни дози на SANDIMMUN NEORAL, както и на преди това използвания SANDIMMUN. В началото концентрациите на циклоспорин в общия кръвен ток трябва да се мониторира след 4 до 7 дни от преминаването към SANDIMMUN NEORAL. Освен това, през първите 2 месеца след преминаването към SANDIMMUN NEORAL е необходимо да се следят клиничните параметри за безопасност, като серумен креатинин и кръвно налягане. В случай, че кръвните нива на циклоспорин са извън терапевтичния обхват, и/или възникне влошаване на параметрите за клинична безопасност, дозировката трябва да се адаптира в съответствие с това.

При *пациенти, с не свързани с трансплантация показания*, трябва да се започне със същите дневни дозировки на SANDIMMUN NEORAL, както и на преди това използвания SANDIMMUN. На втората, четвъртата и осмата седмица след преминаването към SANDIMMUN NEORAL трябва да се проследяват стойностите на серумния креатинин и на кръвното налягане. Ако нивата на серумния креатинин или кръвното налягане значително надвишават стойностите преди преминаването към SANDIMMUN NEORAL или, ако нивото на серумния креатинин се повиши с над 30% над нивата преди терапията със Sandimmun, при повече от едно измерване, дозировката трябва да се редуцира (виж също "Допълнителни предпазни мерки"). В случай на неочаквана токсичност или неефективност на циклоспорин трябва да се мониторира и кръвните нива.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ**

Препоръчителните дозировки, както за перорално, така и за интравенозно приложение, са само ориентировъчни. Изисква се и рутинно мониториране на плазмената концентрация на циклоспорин, като за целта се използва RIA метод с моноклонални антитела. Получените резултати може да послужат за ориентиране при определяне на индивидуалната дозировка, необходима за постигане на желаните концентрации при отделните пациенти.

### **Перорално приложение**

Дневната доза SANDIMMUN NEORAL винаги трябва да се приема в два отделни приема. Капсулите трябва да се поглъщат цели.

Разтворът за пиене SANDIMMUN NEORAL трябва да се разрежда, за предпочитане с портокалов или ябълков сок; може да се използват и други безалкохолни напитки според индивидуалния вкус. Непосредствено преди приемане, разтворът за пиене трябва да се разбърка добре. Да се избягва разреждането със сок от грейпфрут, поради възможността за взаимодействия с цитохром P 450. Спринцовката не трябва да влиза в контакт с разредителя. Ако се налага почистване на спринцовката, тя не трябва да се изплаква, а да се избърше от външната страна с мека материя. (вж раздел 6.6 Инструкции за употреба)

### **Приложение при пациенти в напреднала възраст**

Опитът от приложението на SANDIMMUN NEORAL в напреднала възраст е ограничен, но няма данни за специфични проблеми при употребата на лекарствения продукт в препоръчаните дозировки.



При клинични проучвания на циклоспорин при ревматоиден артрит, 17,5% от пациентите са били на възраст 65 или повече години. При тези пациенти е по-вероятно да възникне систолна хипертония при лечението и е по-вероятно да се наблюдават повишения на серумния креатинин  $\geq$  50% над изходното ниво след 3-4 месечна терапия.

Клиничните проучвания на SANDIMMUN NEORAL при трансплантирани пациенти и пациенти с псориазис не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 или повече години, за да може да се определи дали отговарят по различен начин от по-млади индивиди. При докладвания клиничен опит не се наблюдават разлики между пациенти в напреднала възраст и по-млади пациенти. Изборът на доза при пациенти в напреднала възраст трябва да става с повишено внимание, като обикновено се започва с най-ниската терапевтична доза, имайки предвид честотата на понижена чернодробна, бъбречна или сърдечносъдова функция при тази група пациенти, както и придружаващо заболяване или друга лекарствена терапия.

#### **Приложение при деца**

Опитът от приложението на SANDIMMUN NEORAL при деца е ограничен. SANDIMMUN NEORAL е прилаган в стандартни дозови режими при деца над 1 годишна възраст без специфични проблеми. В редица проучвания със SANDIMMUN NEORAL при деца са били необходими по-високи дозировки на лекарствения продукт в сравнение на тези при възрастни пациенти.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към циклоспорин, или което и да е от помощните вещества на Sandimmun Neoral.

#### **4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

SANDIMMUN NEORAL следва да се назначава само от лекари с опит в областта на имunosупресивната терапия, които са в състояние да провеждат необходимото проследяване на болните, включващо редовни пълни клинични прегледи, измерване на кръвното налягане и контрол на лабораторните параметри, свързани с безопасността. Трансплантираните пациенти, получаващи този лекарствен продукт, трябва да бъдат обслужвани в болнични заведения, разполагащи с подходящо клинично-лабораторно оборудване и медицински ресурси. Лекарят, който контролира провеждането на поддържащата терапия, трябва да разполага с пълната информация, необходима за проследяването на пациента.

Подобно на други имunosупресори, циклоспорин увеличава риска от развитие на лимфоми и други злокачествени образувания, особено такива на кожата. Повишеният риск изглежда зависи повече от степента и времетраенето на имunosупресията, отколкото от вида на специфичните агенти. Следователно, режим на лечение, включващ множество имunosупресори (включително циклоспорин) трябва да се прилага внимателно, тъй като може да доведе до лимфопролиферативни заболявания и тумори на солидни органи, при някои от които има съобщения за фатален изход.

Пациенти на лечение със Sandimmun Neoral, трябва да бъдат посъветвани да избягват прекомерно излагане на ултравиолетова светлина, поради потенциален риск от злокачествени кожни образувания.

Както други имunosупресори, циклоспорин предразполага пациентите към развитие на различни бактериални, гъбични, паразитни и вирусни инфекции, често предизвикани от опортюнистични патогени. Тъй като това може да доведе до фатален изход, трябва да се приложи активна предварителна терапевтична стратегия, особено при пациенти, подложени на дългосрочна имunosупресивна терапия.



Често наблюдавано и потенциално опасно усложнение е повишаването на серумния креатинин и урея, което може да настъпи през първите няколко седмици от лечението със SANDIMMUN NEORAL. Това са дозозависими, обратими, функционални промени, които обикновено отзвучават след понижаване на дозата. При продължително лечение при някои болни може да се развият структурни промени в бъбреците (напр. интерстициална фиброза), които, при бъбречно трансплантирани пациенти, трябва да се разграничат от промените при хронично отхвърляне на присадката. SANDIMMUN NEORAL може също така да предизвика и дозозависимо, обратимо повишение на серумния билирубин и в някои случаи на чернодробните ензими. Това налага стриктно мониториране на параметрите на чернодробната и бъбречната функция. При отклонения от нормалните стойности, може да се наложи понижаване на дозировката.

Трябва да се наблюдава с особено внимание бъбречната функция при пациенти в напреднала възраст.

За контрол на циклоспориновите нива в кръвта се предпочитат специфични моноклонални антитела (измерване на изходното лекарствено вещество; може да се използва и HPLC метод (високо ефективна течна хроматография), при който също се определя изходното лекарствено вещество. При използване на плазма или серум е задължително да се спазва стандартния протокол за разделяне (време и температура). За начално мониториране на пациенти с трансплантиран черен дроб трябва да се използват или специфични моноклонални антитела, или да се провеждат паралелни изследвания със специфични и неспецифични моноклонални антитела, за да се определи дозировката, осигуряваща адекватна имunosупресия.

Не трябва да се забравя, че концентрацията на циклоспорин в кръвта, плазмата или серума е само един от факторите, определящи клиничния статус на пациента. Следователно резултатите би трябвало да служат само за ориентир към определена дозировка, като се отчитат и другите клинични и лабораторни параметри.

По време на лечение със SANDIMMUN NEORAL е необходим периодичен контрол на кръвното налягане; при хипертония е необходимо назначаването на адекватно антихипертензивно лечение.

Поради наличието на съобщения за редки случаи на обратимо леко повишение на липидите в кръвта след приложение на SANDIMMUN, се препоръчва определяне на липидния статус преди започване на лечението и един месец след това. При наличие на повишени стойности следва да се обсъди възможността за ограничаване на приема на мазнини с храната и ако е подходящо, редуция на дозата.

Циклоспорин повишава риска от хиперкалиемия, особено при пациенти с бъбречна дисфункция. Необходимо е повишено внимание, когато циклоспорин се прилага заедно с калий-съхраняващи лекарства (калий-съхраняващи диуретици, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин II рецепторни антагонисти) и калий-съдържащи лекарствени продукти, както и при пациенти, подложени на богата на калий диета (вж. точка 4.5 Лекарствени и други взаимодействия). В тези случаи се препоръчва контрол на калиевите нива.

Циклоспорин повишава магнезиевия клирънс. Това може да доведе до симптоматична хипомагнезиемия, особено в перитрансплантационния период. Следователно се препоръчва контрол на магнезиевите нива в перитрансплантационния период, особено ако присъстват неврологични симптоми/признаци. Ако се сметне за необходимо, може да се приложи допълнително магнезий.

Повишено внимание е необходимо при пациенти с хиперурикемия.

По време на лечение с циклоспорин е възможно ваксините да бъдат по-слабо ефикасни; да се избягва употреба на живи атенюирани ваксини.

Необходимо е особено внимание при едновременното приемане на лерканидипин с циклоспорин (вж. точка 4.5 Лекарствени и други взаимодействия).

*Допълнителни предпазни мерки при други индикации*



Пациенти с увредена бъбречна функция (с изключение на такива с нефротичен синдром с допустима степен на бъбречно увреждане), неконтролирано високо кръвно налягане, неконтролирани инфекции и всякакъв вид злокачествени образувания, не трябва да получават циклоспорин.

#### ***Допълнителни предпазни мерки при ендогенен увеит***

Тъй като SANDIMMUN NEORAL може да наруши бъбречната функция, необходимо е често проследяване на бъбречната функция и в случай че, серумният креатинин се повиши над 30% от базовите стойности, дозировката трябва да се редуцира с 25 до 50%. Тези препоръки са валидни дори и когато стойностите на креатинина са в границите на нормата.

Има ограничен опит от приложението на Sandimmun Neoral при деца с ендогенен увеит.

#### ***Допълнителни предпазни мерки при нефротичен синдром***

Тъй като SANDIMMUN NEORAL може да причини увреждане на бъбречната функция, е необходимо тя често да се проследява. В случай, че серумният креатинин остава повишен с над 30% в сравнение с базовите стойности, при повече от едно измерване, дозировката трябва да се редуцира с 25 до 50%. Пациентите с отклонения в нормалната бъбречна функция трябва да започнат лечение с 2,5 mg/kg дневно и трябва да се проследяват много внимателно.

В някои случаи установяването на бъбречна дисфункция, индуцирана от SANDIMMUN NEORAL е затруднено, поради промени в бъбречната функция поради самия нефротичен синдром. Това обяснява защо, в редки случаи, са наблюдавани структурни бъбречни промени, без повишение на серумния креатинин. При пациенти със стероид-зависима нефропатия с минимални промени, при които терапията със SANDIMMUN NEORAL е продължила повече от една година, трябва да се има предвид бъбречна биопсия.

Съществуват изолирани случаи на злокачествени заболявания (включително лимфом на Хочкин) при пациенти с нефротичен синдром, лекувани с имunosупресори (в това число циклоспорин).

#### ***Допълнителни предпазни мерки при ревматоиден артрит***

Тъй като SANDIMMUN NEORAL може да наруши бъбречната функция, налага се достоверно определяне на изходното ниво на серумния креатинин най-малко чрез две измервания преди лечението, както и мониториране на серумния креатинин през 2-седмични интервали през първите 3 месеца, а след това веднъж месечно. След 6-месечно лечение серумния креатинин трябва да се измерва на всеки 4 до 8 седмици в зависимост от стабилизиране на основното заболяване, съпътстващите заболявания и комбинираната терапия. По-чести контролни измервания са необходими при повишаване на дозировката на SANDIMMUN NEORAL, започване или увеличаване дозировката на нестероидни противовъзпалителни средства.

В случай, че серумният креатинин се задържа повишен повече от 30% над изходните стойности, при повече от едно измерване, дозировката на SANDIMMUN NEORAL трябва да се редуцира. При повишение над 50%, е задължително намаляване на дозата с 50%. Тези препоръки са валидни, дори когато стойностите на креатинина са все още в норма. Ако в рамките на един месец намалената доза не е в състояние да осигури понижени на креатинина, лечението със SANDIMMUN NEORAL трябва да се прекрати.

Прекъсването на терапията е наложително и ако в хода на лечението се развие хипертония, която не може да бъде овладяна с традиционните антихипертензивни средства.

Подобно на други видове имunosупресивно лечение (включително циклоспорин), трябва да се има предвид повишения риск от лимфопролиферативни заболявания. Повишено внимание е необходимо при комбиниране на SANDIMMUN NEORAL с метотрексат.

#### ***Допълнителни предпазни мерки при псориазис***

Тъй като SANDIMMUN NEORAL може да наруши бъбречната функция, налага се достоверно определяне на изходното ниво на серумния креатинин най-малко чрез две измервания преди





лечението, както и мониториране на серумния креатинин през 2-седмични интервали през първите 3 месеца. При стабилни стойности на креатинина след това, измерване може да се прави веднъж месечно. В случай, че серумният креатинин се задържа повишен над 30% от изходните стойности, при повече от едно измерване, дозировката на SANDIMMUN NEORAL трябва да се редуцира с 25 до 50%. Тези препоръки са валидни, дори когато стойностите на креатинина са в нормата. Ако в рамките на един месец намалената доза не е в състояние да осигури понижение на креатинина, лечението със SANDIMMUN NEORAL трябва да се прекрати.

Прекъсването на терапията се препоръчва и ако в хода на лечението се развие хипертония, която не може да бъде овладяна с традиционните антихипертензивни средства.

Пациентите в напреднала възраст трябва да се лекуват само при наличието на инвалидизиращ псориазис, като стриктно се мониторира бъбречната функция.

Има ограничен опит от приложението на Sandimmun Neoral при деца с псориазис.

При болни от псориазис, лекувани с ciclosporin, както и при тези на конвенционално лечение, съществуват данни за развитие на злокачествени заболявания (засягащи предимно кожата). При кожни лезии нетипични за псориазис, но съмнителни за канцероза или пре-канцероза трябва да се направи биопсия преди да се назначи терапия със SANDIMMUN NEORAL. При пациенти със злокачествени или пре-канцерозни кожни промени може да се прилага SANDIMMUN NEORAL, само след подходящото лечение на гореспоменатите промени и при условие, че не съществува друга терапевтична алтернатива.

Описани са няколко случая на лимфопролиферативни заболявания при пациенти с псориазис, третирани със SANDIMMUN. Те са се повлияли благоприятно от незабавното преустановяване на лечението.

Приложението на SANDIMMUN NEORAL не трябва да се съчетава облъчване с ултравиолет В или PUVA фотохимиотерапия.

#### ***Допълнителни предпазни мерки при atopичен дерматит***

Тъй като SANDIMMUN NEORAL може да наруши бъбречната функция, налага се достоверно определяне на изходното ниво на серумния креатинин най-малко чрез две измервания преди лечението, както и мониториране на серумния креатинин през 2-седмични интервали през първите 3 месеца. При стабилни стойности на креатинина след това, измерване може да се прави веднъж месечно. В случай, че серумният креатинин се задържа повишен над 30% от изходните стойности, при повече от едно измерване, дозировката на SANDIMMUN NEORAL трябва да се редуцира с 25 до 50%. Тези препоръки са валидни, дори когато стойностите на креатинина са в нормата. Ако в рамките на един месец намалената доза не е в състояние да осигури понижение на креатинина, лечението със SANDIMMUN NEORAL трябва да се прекрати.

Прекъсването на терапията е наложително и ако в хода на лечението се развие хипертония, която не може да бъде овладяна с традиционните антихипертензивни средства.

Има ограничен опит от приложението на Sandimmun Neoral при деца с atopичен дерматит. Пациентите в напреднала възраст трябва да се лекуват само при наличието на инвалидизиращ atopичен дерматит, като стриктно се мониторира бъбречната функция.

Доброкачествената лимфаденопатия обикновено се свързва с поява на atopичен дерматит и отзвучава спонтанно или с в рамките на общото подобрене при заболяването. Лимфаденопатия, наблюдавана по време на лечение с циклоспорин трябва да се проследява редовно. При лимфаденопатия, която персистира независимо от подобреното в основното заболяване, трябва да се проведе биопсия, като предпазна мярка за изключване на лимфом.

Преди започване на терапия със SANDIMMUN NEORAL трябва да се третират активните herpes simplex инфекции, но тяхна поява в хода на лечението, не се налага задължително преустановяване на терапията със SANDIMMUN NEORAL.



Кожните инфекции със *staphylococcus aureus* не са абсолютно противопоказание за терапия със SANDIMMUN NEORAL, но трябва да се контролират с подходящи антибактериални средства. Да се избягва пероралния еритромицин, за който е известно, че потенцира повишаването на концентрацията на циклоспорин в кръвта (вж. 4.5 “Взаимодействия”), а при липса на друга алтернатива, се препоръчва мониториране на плазмените нива на циклоспорин, бъбречната функция и появата на нежелани ефекти.

Пациентите на SANDIMMUN NEORAL не трябва да бъдат облъчвани едновременно с В ултравиолетово лъчение или PUVA фотохимиотерапия.

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

##### Взаимодействия с храни

Установено е, че едновременното приемане на сок от грейпфрут повишава бионаличността на циклоспорин.

##### Взаимодействия с лекарства.

От многото лекарства, за които е установено, че взаимодействат с циклоспорин, по-долу са изброени тези, за които е установено и съответно доказано, че имат клинично значение.

Познати са много вещества, които повишават или намаляват нивата на циклоспорин в плазмата или общия кръвен ток, обикновено чрез инхибиране или индукция на ензими, включени в метаболизма на циклоспорина и в частност CYP3A4. Циклоспорина е също инхибитор на CYP3A4 и P-гликопротеин, ефлуксания транспортер на много лекарства и може да повиши плазмените нива на съпътстващите лекарства, които са субстрати на този ензим и/или негов транспортер.

##### Лекарства, понижаващи плазмените нива на циклоспорин:

Барбитурати, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, нафцилин, сулфадимидин i.v., рифампицин, октреотид, пробукол, орлистат жълт кантарион (*Hypericum perforatum*); тиклопидин, сулфинпиразон, тербинафин, босентан.

##### Лекарства, повишаващи плазмените нива на циклоспорин:

Макролидни антибиотици (напр. еритромицин, азитромицин и кларитромицин); кетоконазол, флуконазол, итраконазол, жориконазол; дилтиазем, никардипин, верапамил; метоклопрамид; перорални контрацептиви; даназол; метилпреднизолон (високи дози); алопуринол; амиодарон; холева киселина и производните ѝ; протеазни инхибитори, иматиниб, колхицин, нефазодон.

##### Други лекарствени взаимодействия

Необходимо в повишено внимание, когато се използва циклоспорин едновременно с други лекарства, проявяващи нефротоксичен синергизъм като: аминогликозиди (вкл. гентамицин, тобрамицин), амфотерцин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, триметоприм (+ сулфаметоксазол), нестероидни противовоспалителни лекарства (вкл. диклофенак, напроксен, сулиндак), мелфалан, хистамин H<sub>2</sub>-рецепторни антагонисти (напр. циметидин, ранитидин); метотрексат (вж. точка 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Едновременна употреба с такролимус трябва да се избягва поради увеличен потенциал за нефротоксичност.

Едновременното прилагане на нифедипин с циклоспорин може да доведе до повишена степен на поява на гингивална хиперплазия, в сравнение с тази при самостоятелна употреба на циклоспорин.

При едновременна употреба на циклоспорин и лерканидипин, AUC на лерканидипин се повишава трикратно, а AUC на циклоспорин се повишава с 21%. Поради тази причина е необходимо внимание при едновременната употреба на циклоспорин и лерканидипин (вж. точка 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).



Едновременното използване на диклофенак и циклоспорин води до значително увеличаване бионаличността на диклофенак с възможна последица обратимо увреждане на бъбречната функция. Повишаването на бионаличността на диклофенак се дължи най-вероятно на редуцирането на неговия изразен "first pass" ефект. Когато заедно с циклоспорин се прилагат нестероидни противовъзпалителни лекарства със слабо изразен "first pass" ефект (напр. ацетилсалицилова киселина) не се очаква повишение на бионаличността им.

Циклоспорин може също да редуцира клирънса на дигоксин, колхицин, преднизолон, HMG-CoA редуктазните инхибитори (статици) и етопозид.

Тежка дигоксинова токсичност е била наблюдавана няколко дни след инициране на терапия с циклоспорин при пациенти, приемащи дигоксин. Има също така съобщения за потенциала на циклоспорин да индуцира токсичните ефекти на колхицина като миопатия и невропатия, особено при пациенти с бъбречни нарушения. При едновременна употреба на дигоксин или колхицин с циклоспорин, е необходимо да се осигури строго клинично наблюдение, с цел ранно откриване на токсичните прояви на дигоксин или колхицин, последвано от понижаване на дозата или преустановяване на приема им.

В литературата и след разрешаването за употреба на лекарствения продукт са докладвани случаи на миотоксичност, включително мускулна болка и слабост, миозит и рабдомиолиза, при едновременна употреба на циклоспорин с ловастатин, симвастатин, аторвастатин, правастатин и рядко флувастатин. При едновременна употреба с циклоспорин, дозата на тези статини следва да бъде намалена според препоръките в лекарствената информация. Лечението със статини следва да бъде временно или окончателно преустановено при пациенти с признаци и симптоми на миопатия, както и при тези с рискови фактори и предиспозиция на тежко бъбречно нарушение, включително бъбречна недостатъчност в резултат от рабдомиолиза.

При проучвания с еверолимус или сиролимус са били наблюдавани повишения в серумния креатинин, при комбиниране с пълна доза циклоспорин за микроемулсия. Този ефект често е обратим при понижаване на дозата на циклоспорин. Еверолимус и сиролимус са показали само слабо влияние върху кинетиката на циклоспорин. Едновременното прилагане на циклоспорин, значително повишава нивата на еверолимус и сиролимус в кръвта.

Необходимо е повишено внимание, когато циклоспорин се прилага заедно с калий-съхраняващи лекарства (калий-съхраняващи диуретици, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим, ангиотензин II рецепторни антагонисти) и калий-съдържащи лекарствени продукти, тъй като те могат да доведат до значително повишаване на нивата на калий (вж. точка 4.4).

Циклоспорин може да повиши плазмените концентрации на репаглинид и така да увеличи риска от хипогликемия.

### Препоръки

Ако едновременното използване на лекарства, за които е известно, че взаимодействат с циклоспорин не може да се избегне, трябва да се спазват следните основни препоръки:

По време на едновременното използване на *лекарства, които може да проявят нефротоксичен синергизъм* трябва да се прави често мониториране на бъбречната функция (в частност серумния креатинин). Ако има значително увреждане на бъбречната функция, то дозата на едновременно прилаганото лекарство трябва да се редуцира или да се прецени алтернативно лечение.

При трансплантирани пациенти има изолирани доклади за значително и обратимо нарушение на бъбречната функция (със съответно увеличение на серумния креатинин) след едновременно приложение с фибрати (напр. бензафибрат, фенофибрат). Бъбречната функция при тези пациенти трябва да бъде строго мониторирана поради тази причина. При поява на значително нарушение в бъбречната функция адювантната терапия следва да бъде преустановена.

*Лекарства, познати като понижавачи или повишаващи бионаличността на циклоспорин:*



При *трансплантирани пациенти* при въвеждане/започване или спиране на съпътстващата терапия, е необходимо често измерване на циклоспориновите нива и, ако е необходимо, коригиране на дозата на циклоспорина. При *нетрансплантирани пациенти*: Ползата от мониториране на кръвните нива на циклоспорина е под въпрос, тъй като при тези пациенти връзката между нивата в кръвта и клиничния ефект не е дотам добре установена. Ако лекарства, за които е известно, че повишават циклоспориновите нива се дават едновременно с него, честото изследване на бъбречната функция и внимателният мониторинг на свързаните с циклоспорина нежелани ефекти могат да бъдат по-приемливи от измерването на нивата в кръвта.

Едновременното използване на *нифедипин* трябва да се избягва при пациенти, при които се развива гингивална хиперплазия като страничен ефект от циклоспорина.

Нестероидни противовъзпалителни лекарства, за които е известно, че претърпяват силно изразен "first pass" метаболизъм, трябва да бъдат прилагани в доза по-ниска от тази за пациенти, които не получават циклоспорин.

Ако дигоксин, колхицин или HMG-CoA редуктазни инхибитори (статици) се използват едновременно с циклоспорин, се изисква строго клинично наблюдение с оглед ранно откриване на токсична изява на лекарствата, последвано от понижаване на дозата или спирането им.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### **Бременност**

Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност при плъхове и зайци (вж. точка 5.3 Предклинични данни за безопасност).

Опитът със SANDIMMUN при бременни жени е ограничен. При бременни, които са били на лечение с имunosупресанти след трансплантация, включително с циклоспорин и циклоспорин-съдържащи режими, съществува риск от преждевременно раждане (<37 седмици).

Налични са ограничен брой наблюдения при деца, на възраст до 7 години, изложени на циклоспорин *in utero*. Бъбречната функция и кръвното налягане при тези деца са били нормални.

Все пак, няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени и поради тази причина SANDIMMUN NEORAL не трябва да се прилага по време на бременност освен, ако потенциалните ползи от лечението за майката не оправдават потенциалния риск за плода.

##### **Кърмене**

Циклоспорин преминава в кърмата. Майките, подложени на лечение със SANDIMMUN NEORAL, не трябва да кърмят.

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

Няма данни за ефект на SANDIMMUN NEORAL върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Много нежелани реакции, свързани с циклоспориновата терапия са дозозависими и търпят обратно развитие при намаляване на дозата. При различните показания общият спектър на нежеланите реакции е най-общо еднакъв, но има разлики в честотата и тежестта им. В резултат на високите начални дози и дълготрайната поддържаща терапия, изискваща се след трансплантация, нежеланите реакции са по-чести и обикновено по-тежки при трансплантирани пациенти отколкото при пациенти с други индикации.



Анафилактоидни реакции са наблюдавани след i.v. приложение (вж. точка 4.4)

### Инфекции и инфестации

При пациенти, които са на лечение с имуносупресанти, включително с циклоспорин и циклоспорин-съдържащи режими, съществува повишен риск от инфекции (вирусни, бактериални, гъбични, паразитни) (вж. точка 4.4). Могат да се наблюдават както общи, така и локални инфекции.

### Доброкачествени, злокачествени и неспецифични образувания (включително цисти и полипи)

При пациенти, които са на лечение с имуносупресанти, включително с циклоспорин и циклоспорин-съдържащи режими, съществува повишен риск от развитие на лимфоми или лимфопролиферативни разстройства и други злокачествени образувания, особено на кожата. Честотата на злокачествените образувания се увеличава с интензитета и продължителността на терапията (вж. точка 4.4). Някои злокачествените образувания могат да бъдат фатални. Нежеланите лекарствени реакции (Таблица 1) са групирани в зависимост от честотата им, първо най-честите, като е използвана следната класификация: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); много редки ( $< 1/10,000$ ), включително изолирани доклади.

Таблица 1

<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Нечести:	Анемия, тромбоцитопения
Редки:	Микроангиопатична хемолитична анемия, хемолитичен уремичен синдром.
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Много чести:	Хиперлипидемия.
Чести:	Анорексия, хиперурикемия, хиперкалиемия, хипомагнезиемия.
Редки:	Хипергликемия.
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Много чести:	Тремор, главоболие.
Чести:	Парестезия.
Нечести:	Признаци на енцефалопатия като конвулсии, обърканост, дезориентация, намалена реактивоспособност, възбуда, безсъние, нарушения в зрението, кортикална слепота, кома, пареза, целебеларна атаксия.
Редки:	Моторна полиневропатия.
Много редки:	Оптична дискоедема, включително папилоедем с възможно зрително нарушение, в резултат на доброкачествено повишение на вътречерепното налягане.
<b>Съдови нарушения</b>	



Много чести:	Хипертония.
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Чести:	Анорексия, гадене, повръщане, коремна болка, диария, гингивална хиперплазия, чернодробна дисфункция.
Редки:	Панкреатит.
<b>Хепато-билиарни нарушения</b>	
Чести:	Чернодробна дисфункция
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Чести:	Хипертрихоза.
Нечести:	Алергични обриви.
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Чести:	Мускулни крампи, миалгия.
Редки:	Мускулна слабост, миопатия.
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Много чести:	Бъбречна дисфункция (вж раздел 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба).
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
Редки:	Менструални смущения, гинекомастия.
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Чести:	Умора.
Нечести:	Едем, повишаване на теллото.

#### 4.9 Предозиране

Пероралната LD<sub>50</sub> на циклоспорин е 2 329 mg/kg при мишки, 1 480 mg/kg при плъхове и > 1 000 mg/kg при зайци. Интравенозната LD<sub>50</sub> на циклоспорин е 148 mg/kg при мишки, 104 mg/kg при плъхове и 46 mg/kg при зайци.

##### Симптоми

Опитът при остро предозиране с циклоспорин е ограничен. Пероралните дози на циклоспорин до 10 g (около 150 mg/kg) се понасят с относително по-малки клинични последствия, такива като повръщане, сънливост, главоболие, тахикардия, и при малко на брой пациенти, умерено тежко, обратимо нарушение на бъбречната функция. Обаче, сериозни симптоми на интоксикация са докладвани вследствие на инцидентно парентерално предозиране с циклоспорин при недоносени бебета.

##### Лечение

При всички случаи на предозиране, трябва да се предприемат общо поддържащи мероприятия и да се лекуват симптомите. Принудително повръщане и промивка на стомаха могат да бъдат ефикасни през първите няколко часа след пероралния прием. Циклоспоринът не се поддава лесно на диализа, нито се елиминира лесно чрез хемоперфузия с активен въглен.



## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтична група: имуносупресивни агенти, калциневрин инхибитори (АТС код L04AD01).

Циклоспорин (известен също като циклоспорин А) е цикличен полипептид, съставен от 11 аминокиселини. Представява мощно имуносупресивно средство, което при експерименти с животни удължава срока на преживяване на алогенни трансплантанти на кожа, сърце, бъбрек, панкреас, костен мозък, тънко черво или бял дроб. Проучванията показват, че циклоспоринът потиска развитието на клетъчно-медираните имунни реакции, включително имунитета на алографта, кожна свръхчувствителност от забавен тип, експериментален алергичен енцефаломиелит, адювантен артрит на Фройнд, реакцията на присадката срещу приемателя (graft versus host disease - GVHD), както и Т-клетъчно зависимото образуване на антитела. На клетъчно ниво той инхибира продукцията и освобождаването на лимфокини, включително интерлевкин 2 (Т-клетъчен растежен фактор, TCGF). Очевидно циклоспоринът блокира лимфоцити във фаза G<sub>0</sub> или G<sub>1</sub> на клетъчния цикъл и потиска антиген-провокираното освобождаване на лимфокини от активираните Т-клетки.

Всички налични данни показват, че циклоспорин оказва специфично и обратимо въздействие върху лимфоцитите. За разлика от цитостатиците, той не потиска хемопоезата и не влияе върху функцията на фагоцитите. Пациенти, подложени на лечение със SANDIMMUN, са предразположени в по-малка степен към инфекции, в сравнение тези, получаващи други имуносупресори.

Благодарение на приложението на SANDIMMUN за профилактика и лечение на отхвърляне на трансплантанта и реакцията на трансплантата срещу приемателя са извършени успешни органи и костно-мозъчни трансплантации. Благоприятни ефекти от терапията със SANDIMMUN са наблюдавани при редица заболявания с доказана или предполагаема аутоимунна етиология.

### 5.2 Фармакокинетика

След приложение на SANDIMMUN NEORAL се осигурява по-добра линейна зависимост в експозицията на лекарствения продукт (зависимост доза/циклоспорин - AUC<sub>b</sub>), по-постоянен профил на абсорбция и по-слабо повлияване от съпътстващия прием на храна и от циркадният ритъм в сравнение със SANDIMMUN. Комбинацията от тези свойства гарантира по-ниска степен на вариабилност на фармакокинетиката на циклоспорина и по-силна корелация между плазмената концентрация и общата експозиция (AUC<sub>b</sub>). В резултат на тези допълнителни предимства не е необходимо времето на приема на лекарствения продукт да се съобразява с времето на хранене. Освен това SANDIMMUN NEORAL осигурява равномерна наличност на циклоспорин в рамките на денонощието и от един до друг ден при поддържаща терапия.

SANDIMMUN NEORAL МЕКИ ЖЕЛАТИНОВИ КАПСУЛИ и SANDIMMUN NEORAL РАЗТВОР ЗА ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ са биоеквивалентни. Наличните данни показват, че след преминаване 1:1 от SANDIMMUN към SANDIMMUN NEORAL плазмените концентрации в кръвта са сравними и следователно остават в рамките на желаните терапевтични нива. В сравнение с другите перорални форми на SANDIMMUN, SANDIMMUN NEORAL се абсорбира по-бързо (1 час преди средното t<sub>max</sub> и 59% над средната C<sub>max</sub>) и осигурява средно 29% по-висока бионаличност.

Разпределението на циклоспорин се осъществява главно извън кръвния обем, както следва: 33% до 47% в плазмата, 4% до 9% в лимфоцитите, 5 до 12% в гранулоцитите и 41% до 58% в еритроцитите. В плазмата приблизително 90% е свързан с протеини, предимно липопротеини.



Циклоспорин се биотрансформира екстензивно до приблизително 15 метаболита. Не съществува един единствен главен път на метаболизиране. Първоначалното елиминиране е чрез жлъчния сок, като само 6% от пероралната дозировка се отделя чрез урината; едва 0,1% се откриват в урината в непроменен вид.

Данните за крайния полуживот са противоречиви и са в пряка зависимост от метода на изследване и таргетната популация. Крайният полу-живот варира от 6,3 часа при здрави доброволци до 20,4 часа при пациенти с тежко чернодробно заболяване.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Циклоспорин не показва мутагенен и тератогенен ефект за стандартните тест-системи при перорално приложение (плъхове до 17 mg/kg и зайци до 30 mg/kg дневно перорално. При токсични дозировки (плъхове- 30 mg/kg и зайци- 100 mg/kg дневно, перорално) циклоспорин е бил ембрио- и фетотоксичен, което се проявява като повишен пре- и постнатална смъртност, редуцирано тегло на плода и изоставане в скелетното развитие.

В две публикувани изследователски проучвания, зайци на възраст до 35 седмици, изложени на циклоспорин *in utero* (10 mg/kg дневно подкожно) са показали понижен брой на нефроните, бъбречна хипертрофия, системна хипертония и прогресивна бъбречна недостатъчност.

Бременни плъхове, които са получавали циклоспорин 12 mg/kg/дневно интравенозно (два пъти препоръчителната интравенозна доза при човек) са имали зародиши с повишена степен на поява на камерен преграден дефект.

Тези находки не са били установени при други видове и тяхната валидност при хора е неизвестна.

Проучвания за канцерогенност са проведени при мъжки и женски плъхове и мишки. В 78 седмично проучване при мишки, при дозировки от 1, 4 и 16 mg/kg дневно са открити доказателства за статистически значимо повишение на лимфоцитни лимфоми при женските екземпляри, а честотата на хепатоцелуларния карцином при средните дозировки при мъжките значително надвишава контролната стойност. В 24-седмично проучване при плъхове, проведено с дозировки от 0,5, 2 и 8 mg/kg дневно, при ниските дозировки, появата на аденоми на островните клетки в панкреаса значително надвишава контролната стойност. Хепатоцелуларни карциноми и аденоми на островните клетки на панкреаса не са били дозозависими.

В проучвания при женски и мъжки плъхове не са били наблюдавани нарушения във фертилитета.

Не е наблюдаван мутагенен/генотоксичен ефект на циклоспорин при теста на Амес, v79-hgprt тест, микронуклеарен тест при мишки и китайски хамстери, тестовете за хромозомна аберация в костен мозък на китайски хамстери, доминантен летален тест при мишки, и теста за възстановяване на ДНК в сперма на лекувани мишки. Изследване *in vitro*, анализиращо обмяната на сестрински хроматиди (SCE) в човешки лимфоцити, индуцирана от циклоспорин, показва позитивен ефект (напр. индукция на SCE) при високи концентрации в тази система.

Повишената честота на злокачествени образувания е известно усложнение на имunosупресията при реципиенти на трансплантирани органи. Най-честите форми на неоплазми са не-Хочкиновите лимфоми и карциноми на кожата. Рискът от злокачествени образувания по време на лечение с циклоспорин е по-висок отколкото при нормалната, здрава популация, но е подобен на този, при пациентите на други имunosупресанти. Има съобщения, че понижението на дозата или спирането на терапията може да предизвика регресия на лезиите.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества





### **Меки желатинови капсули**

#### Съдържание на капсулата

DL-алфа-токоферол, безводен етанол, пропиленгликол, зърнени мастни моно-, ди- и триглицериди, полиоксил-40 хидрогенирано рициново масло.

#### Капсулна обвивка

Оцветители: чер железен оксид (E172) (капсули от 25 и 100 mg), титанов диоксид (E171), 85%-ен глицерол, полиетилен гликол, желатин.

Мастило: карминова киселина (E120)

### **Разтвор за перорално приложение**

#### Съдържание

DL-алфа-токоферол, безводен етанол, пропиленгликол, зърнени мастни моно-, ди- и триглицериди, полиоксил-40 хидрогенирано рициново масло.

## **6.2 Несъвместимости**

Не са известни несъвместимости на капсулите и разтвора за преорален прием SANDIMMUN NEORAL.

## **6.3 Срок на годност**

Меки желатинови капсули: 36 месеца

Разтвор за перорално приложение: 36 месеца

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Капсулите SANDIMMUN NEORAL трябва да се съхраняват при температура под 25°C до настъпване на времето за приложение. Еднократни повишения на температурата до 30°C не засягат качеството на продукта.

Капсулите SANDIMMUN NEORAL трябва да се съхраняват в блистера до момента на използване. При отваряне на блистера се усеща характерна миризма. Това е нормално и не означава, че има някакъв проблем с капсулите.

Разтворът за перорален прием трябва да се употреби в срок до 2 месеца след отваряне на бутилката. Той трябва да се съхранява при температура между 15 и 30°C, за предпочитане над 20°C при продължително съхранение, поради съдържанието в него на мастни компоненти от естествен произход, които могат да се втвърдят при ниски температури. При температура под 20°C е възможно образуването желеподобна субстанция, което е обратимо при температура до 30°C. Лека утайка или малки парцалчета е възможно да се наблюдават след това. Тези феномени не засягат ефикасността и безопасността на лекарствения продукт, както и прецизното дозиране с пипетата.

## **6.5 Данни за опаковката**

Капсулите SANDIMMUN NEORAL се предлага в блистери от двете страни покрити с алуминиево фолио.



Разтворът за перорално приложение SANDIMMUN NEORAL се разпространява в 50 ml шишенца от кафяво стъкло, затворени с гумена запушалка и алуминиева капачка. Осигурен е и комплект за разреждане и дозиране на лекарствения продукт.

**Опаковка**

Меки желатинови капсули 25 mg x 50

Меки желатинови капсули 50 mg x 50

Меки желатинови капсули 100 mg x 50

Флакони 50 ml (100 mg/1ml)

**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Pharma GmbH,  
Roonstrasse 25,  
90429 Nuernberg,  
Германия

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ**

SANDIMMUN NEORAL caps. 25 mg x 50 - 20010481

SANDIMMUN NEORAL caps. 50 mg x 50 - 20010482

SANDIMMUN NEORAL caps. 100 mg x 50 - 20010483

SANDIMMUN NEORAL sol. 50 ml (100 mg/1ml) - 20010484

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ В БЪЛГАРИЯ**

21.06.1994 г.

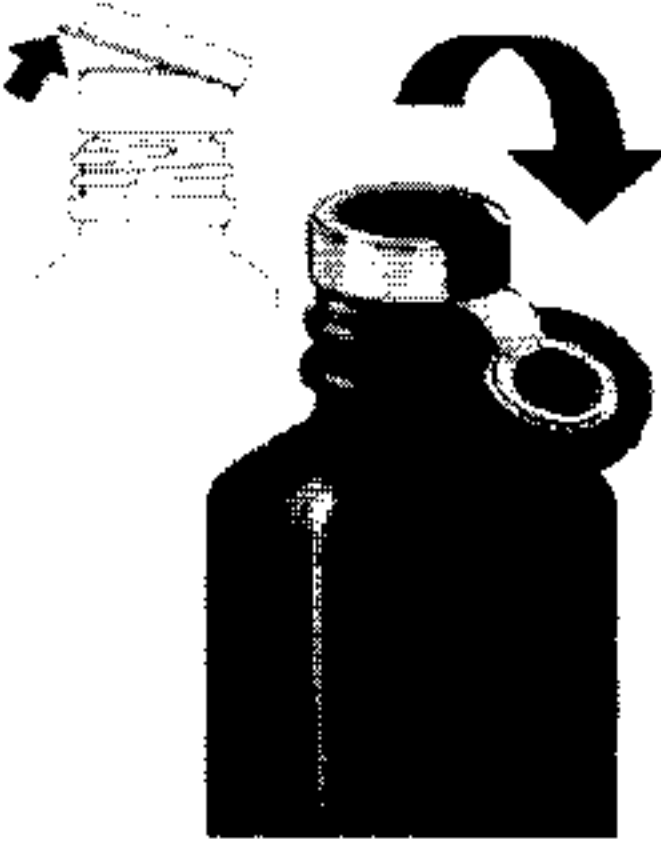


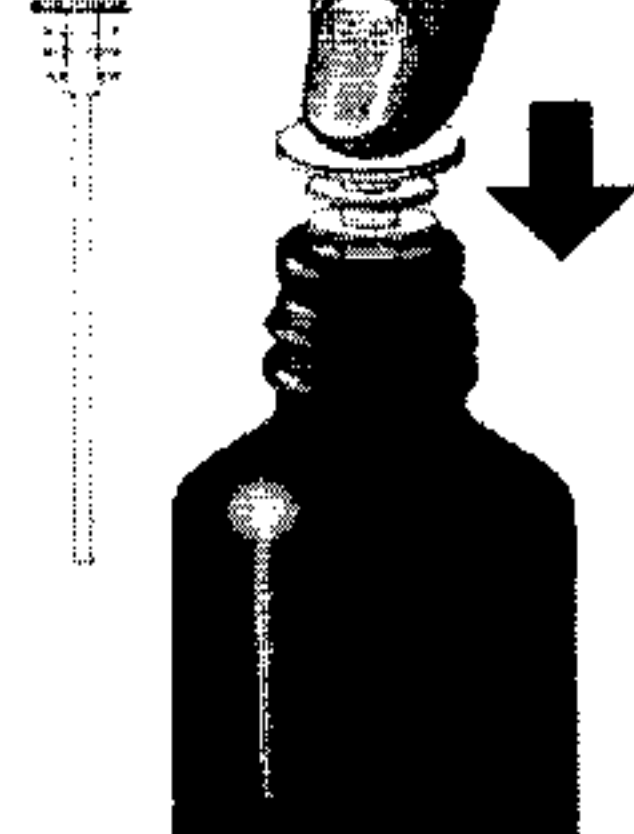
**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

Декември 2008 г.

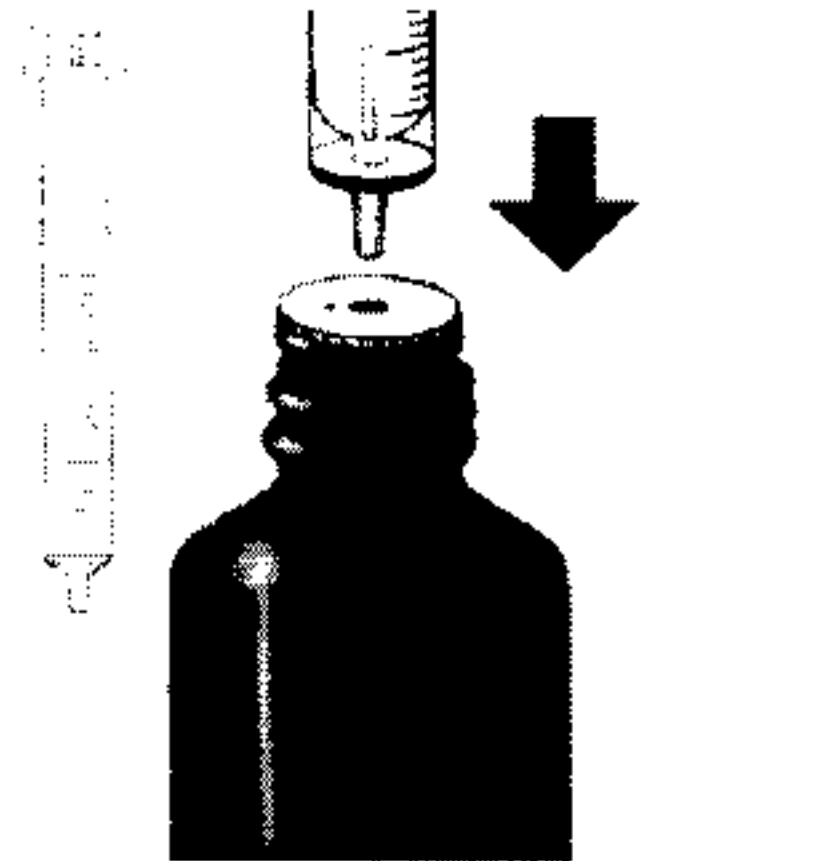
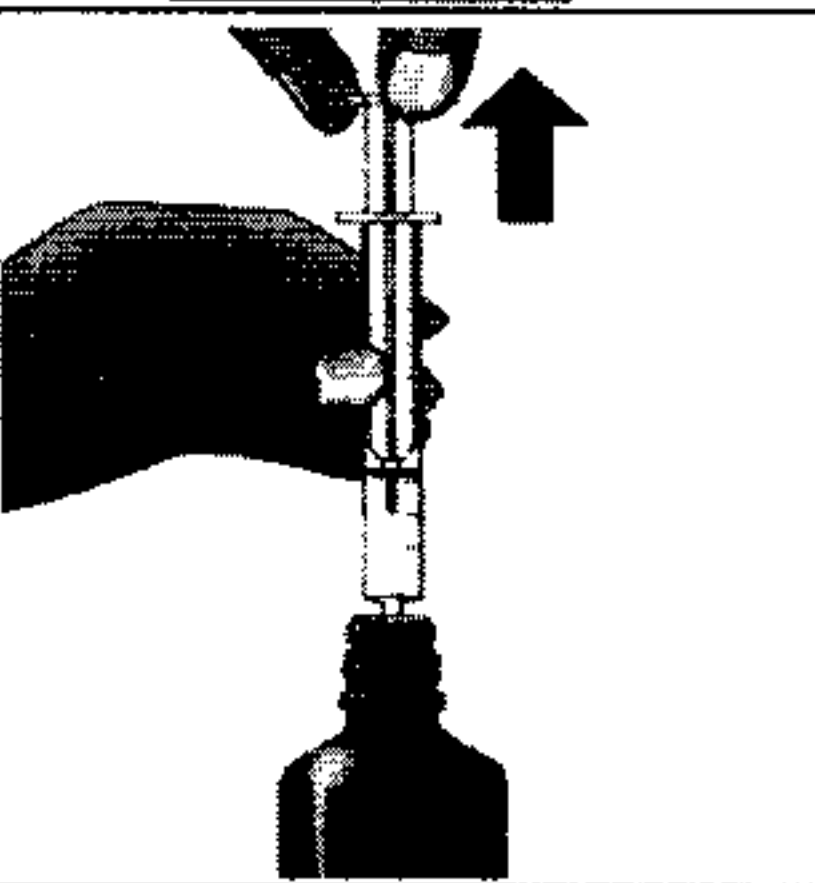
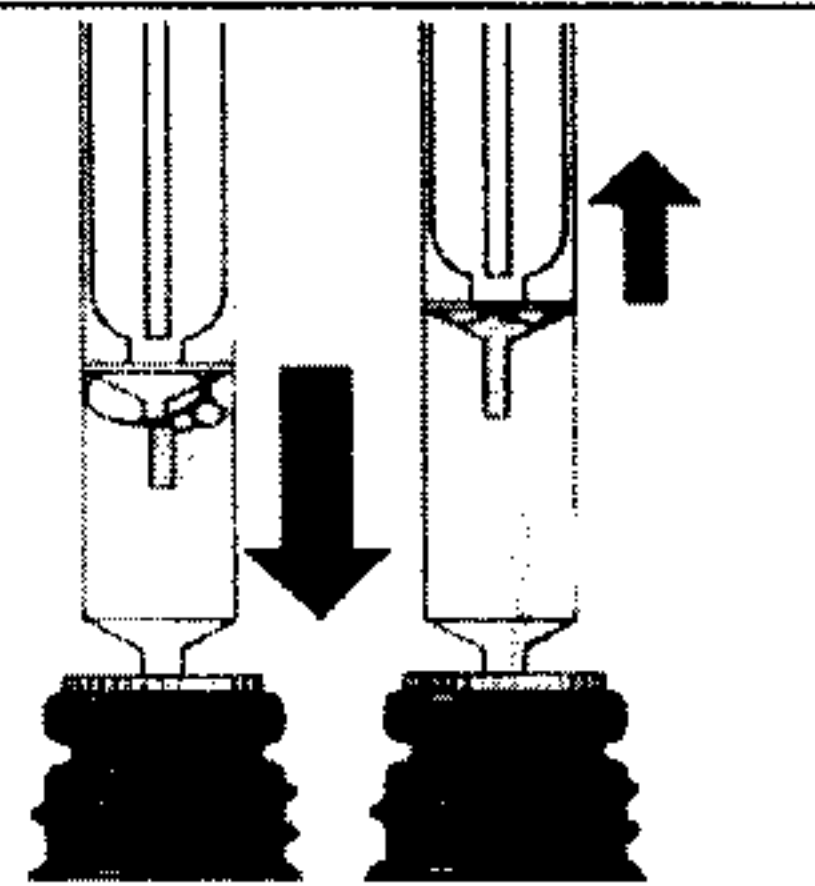
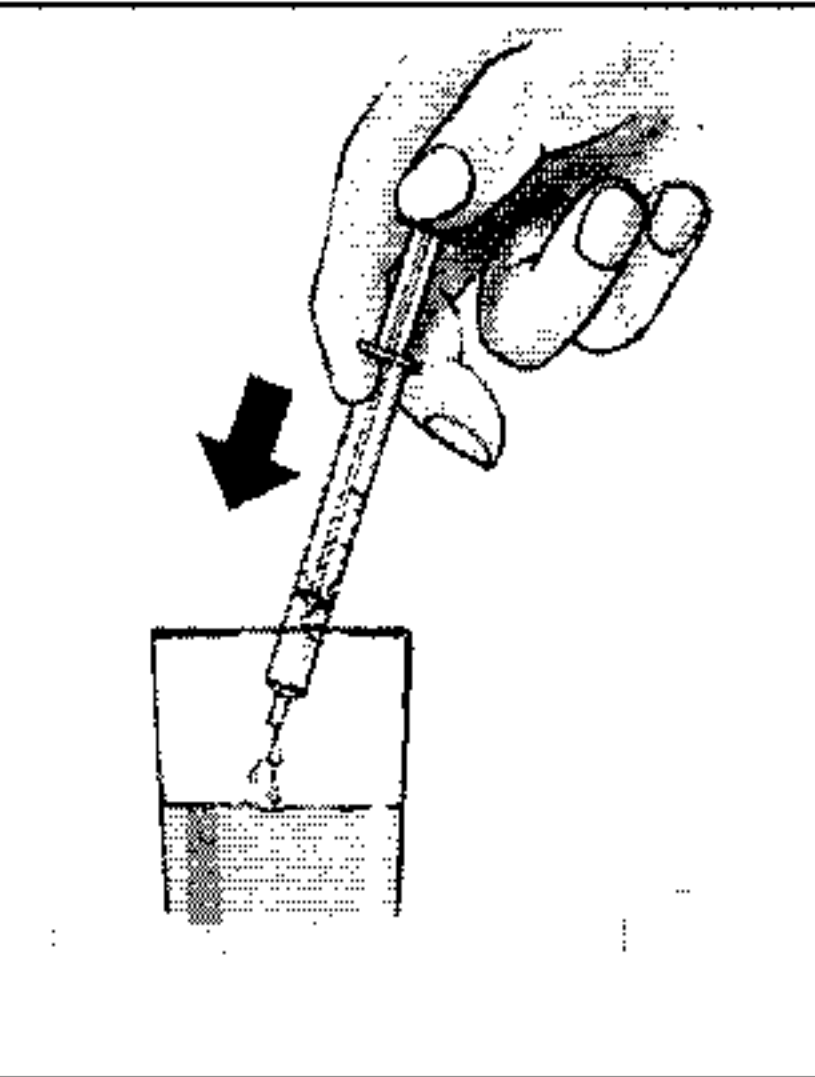
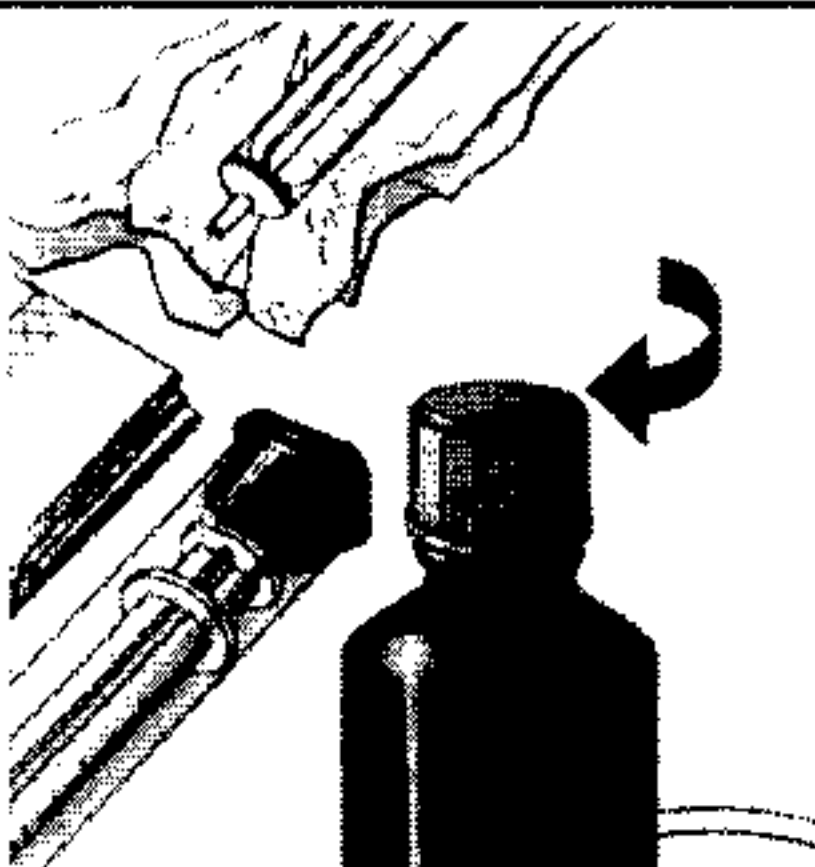


## ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА НА SANDIMMUN NEORAL РАЗТВОР ЗА ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

При първоначална употреба на SANDIMMUN NEORAL разтвор за перорално приложение:

1.	Издърпайте назад пластмасовата капачка, като повдигнете единия край.	
2.	Свалете капачката, заедно с металния пръстен.	
3.	Извадете черната гумена запушалка и я изхвърлете	
4.	От комплекта за разреждане и дозиране извадете прозрачната тръбичка с накрайника и я поставете в шишенцето. Притиснете накрайника към гърлото на шишенцето за да прилегне плътно.	



5.	Поставете спринцовката в наконечника.	
6.	Изтеглете предписаният обем от разтвора.	
8.	За да отстраните въздушните мехурчета, чрез буталото на спринцовката няколко пъти впръскайте и изтегляйте отново предписаната дозировка от шишенцето. Наличието на няколко малки мехурчета е без значение и по никакъв начин не се отразява на дозировката.	
8.	Поставете лекарството от спринцовката в малка чаша с някаква течност, но не сок от грейпфрут. Лекарството може да бъде смесено непосредствено преди прием. Разклатете и изпийте цялата смес веднага след като я приготвите!	
9.	След употреба избършете спринцовката от външната страна с мека материя и я приберете в комплекта за разреждане и дозиране. Прозрачната тръбичка и наконечника трябва да останат в шишенцето. Затворете бутилката със запушалката на винт.	

**Следваща употреба**

При следваща употреба започнете отново от т. 5

SANDIMMUN NEORAL трябва да се съхранява на места, недостъпни за деца.

