

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Equoral, 25 mg, kapsułki elastyczne  
Equoral, 50 mg, kapsułki elastyczne  
Equoral, 100 mg, kapsułki elastyczne

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 25 mg cyklosporyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Etanol: 39,9 mg na kapsułkę. Equoral kapsułki elastyczne zawierają 18,8% (w stosunku objętościowym) etanolu (14,9% w stosunku wagowo-objętościowym).

Makrogologlicerolu stearynian uwodorniony: 73,7 mg na kapsułkę.

Sorbitol 70% (niekrystalizujący): 8,6 mg na kapsułkę.

Glicerol: 44,3 mg na kapsułkę.

Każda kapsułka zawiera 50 mg cyklosporyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Etanol: 79,8 mg na kapsułkę. Equoral kapsułki elastyczne zawierają 18,8% (w stosunku objętościowym) etanolu (14,9% w stosunku wagowo-objętościowym).

Makrogologlicerolu stearynian uwodorniony: 147,4 mg na kapsułkę.

Sorbitol 70% (niekrystalizujący): 20,20 mg na kapsułkę.

Glicerol: 103,8 mg na kapsułkę.

Każda kapsułka zawiera 100 mg cyklosporyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Etanol: 159,6 mg na kapsułkę. Equoral kapsułki elastyczne zawierają 18,8% (w stosunku objętościowym) etanolu (14,9% w stosunku wagowo-objętościowym).

Makrogologlicerolu stearynian uwodorniony: 294,7 mg na kapsułkę.

Sorbitol 70% (niekrystalizujący): 28,70 mg na kapsułkę.

Glicerol: 148,3 mg na kapsułkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka elastyczna

Equoral 25 mg: żelatynowe kapsułki elastyczne, owalne, o rozmiarze 12,5 x 8 mm, koloru żółtego, zawierające żółtawą do żółtawobrazowej oleistej cieczy.

Equoral 50 mg: żelatynowe kapsułki elastyczne, wydłużonego kształtu, o rozmiarze 21 x 8 mm, w kolorze żółtej ochry, zawierające żółtawą do żółtawobrazowej oleistej cieczy.

Equoral 100 mg: żelatynowe kapsułki elastyczne, wydłużonego kształtu, o rozmiarze 26 x 8 mm, w kolorze brązowym, zawierające żółtawą do żółtawobrazowej oleistej cieczy.

Po otwarciu opakowania blistrowego odczuwa się charakterystyczny zapach.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

## Przeszczepianie

### Przeszczepianie narządów mięsnych

Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięsnych.

Leczenie komórkowego odrzucenia przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.

### Przeszczepianie szpiku

Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po allogeniczej transplantacji szpiku i transplantacji komórek macierzystych.

Zapobieganie lub leczenie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, ang. *graft-versus-host disease*).

## Wskazania pozatransplantacyjne

### *Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka*

Leczenie zagrażającego utratą wzroku, zapalenia błony naczyniowej pośredniego lub tylnego odcinka oka pochodzenia niezakaźnego, gdy leczenie konwencjonalne było nieskuteczne lub powodowało nieakceptowalne działania niepożądane.

Leczenie zapalenia błony naczyniowej oka w chorobie Behçeta z nawracającymi reakcjami zapalnymi, obejmującymi siatkówkę u pacjentów bez objawów neurologicznych.

### *Zespół nerczycowy*

Steroidozależny i steroidooporny zespół nerczycowy, wywołany przez pierwotne 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 odstawienie steroidów.

### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Leczenie ciężkiego, czynnego reumatoidalnego zapalenia stawów.

### *Łuszczyca*

Leczenie ciężkiej łuszczycy u pacjentów, u których konwencjonalne leczenie jest 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**

### Dawkowanie

Podane zakresy dawek dla podania doustnego mają służyć wyłącznie jako wskazówki.

Dobowe dawki produktu leczniczego Equoral należy podawać w dwóch dawkach podzielonych, rozłożonych w równych odstępach w ciągu doby. Zaleca się, by produkt leczniczy Equoral był przyjmowany według stałego planu w odniesieniu do pory dnia i posiłków.

Produkt leczniczy Equoral może być przepisywany wyłącznie przez lub w ścisłej współpracy z lekarzem posiadającym doświadczenie w prowadzeniu terapii immunosupresyjnej i (lub) przeszczepianiu narządów.

## Przeszczepianie

### *Przeszczepianie narządów miąższowych.*

Leczenie produktem leczniczym Equoral należy rozpocząć w ciągu 12 godzin przed transplantacją, dawką od 10 do 15 mg/kg mc. podaną w 2 dawkach podzielonych. Dawka ta powinna być stosowana przez 1 do 2 tygodni po operacji jako dawka dobową i powinna ona być stopniowo zmniejszana, odpowiednio do stężenia cyklosporyny we krwi zgodnie z lokalnymi immunosupresyjnymi przepisami, aż do osiągnięcia zalecanej dawki podtrzymującej wynoszącej około 2 do 6 mg/kg mc. na dobę podawanej w 2 dawkach podzielonych.

Jeżeli produkt leczniczy Equoral jest podawany razem z innymi lekami immunosupresyjnymi (np. z kortykosteroidami lub jako składnik leczenia trzema lub czterema produktami leczniczymi), mogą być stosowane mniejsze dawki (np. 3 do 6 mg/kg mc. na dobę w początkowym okresie leczenia, podawane w 2 dawkach podzielonych).

### *Przeszczepianie szpiku*

Pierwszą dawkę należy podać w dniu poprzedzającym transplantację. W większości przypadków zaleca się zastosowanie w tym celu produktu leczniczego zawierającego cyklosporynę w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Zalecana dawka wynosi 3 do 5 mg/kg mc. na dobę. Tę dawkę należy podawać w infuzjach dożylnych w czasie do 2 tygodni bezpośrednio po transplantacji, a następnie zaleca się doustne leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Equoral w dawce około 12,5 mg/kg mc. na dobę, podawanej w 2 dawkach podzielonych.

Leczenie podtrzymujące należy kontynuować przez co najmniej 3 miesiące (i najlepiej przez 6 miesięcy), następnie należy stopniowo zmniejszać dawkę aż do odstawienia produktu w rok po transplantacji.

Jeżeli produkt leczniczy Equoral jest podawany od początku leczenia, to zaleca się dawkę od 12,5 do 15 mg/kg mc. na dobę, podawaną w 2 dawkach podzielonych, zaczynając od dnia poprzedzającego transplantację.

Stosowanie większych dawek produktu leczniczego Equoral lub dożylne podanie produktu leczniczego Equoral może być konieczne w przypadku zaburzeń żołądka i jelit, które mogą zmniejszyć wchłanianie.

U niektórych pacjentów, po przerwaniu podawania cyklosporyny może wystąpić choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), jednak zwykle ustępuje ona po ponownym podaniu cyklosporyny. W takich przypadkach należy podać początkowo doustną dawkę uderzeniową wynoszącą 10 do 12,5 mg/kg mc., a następnie codziennie podawać doustną dawkę podtrzymującą w wysokości, która wcześniej dawała zadowalające wyniki. W leczeniu łagodnej, przewlekłej GVHD należy stosować małe dawki produktu leczniczego Equoral.

## Wskazania pozatransplantacyjne

Podczas stosowania produktu leczniczego Equoral w którymkolwiek z podanych wskazań pozatransplantacyjnych, należy przestrzegać następujących zasad ogólnych:

Przed rozpoczęciem leczenia należy w sposób wiarygodny określić czynność nerek, w co najmniej dwóch pomiarach. U dorosłych do oszacowania czynności nerek można wykorzystać szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR, ang. *estimated glomerular filtration rate*) obliczany za pomocą wzoru MDRD, a u dzieci i młodzieży do obliczania eGFR należy użyć odpowiedniego wzoru. Produkt leczniczy Equoral może zaburzać czynność nerek, dlatego konieczna jest częsta kontrola ich czynności. Jeżeli wartość eGFR zmniejszy się o ponad 25% poniżej wartości początkowej w więcej niż jednym oznaczeniu, to należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Equoral o 25 do 50%. Jeśli zmniejszenie wartości eGFR przekracza 35% względem stanu początkowego, należy rozważyć dalsze zmniejszenie dawki produktu leczniczego Equoral. Zalecenia te obowiązują nawet, jeżeli stężenie kreatyniny mieści się w zakresie normy laboratoryjnej. Jeśli zmniejszenie dawki nie spowoduje

poprawy wartości eGFR w ciągu jednego miesiąca, leczenie produktem leczniczym Equoral należy przerwać (patrz punkt 4.4).

Konieczna jest regularna kontrola ciśnienia tętniczego krwi.

Oznaczenie stężenia bilirubiny i parametrów pozwalających ocenić czynność wątroby jest konieczne przed rozpoczęciem leczenia, a w trakcie terapii zaleca się ściśle monitorowanie tych wartości. Oznaczenie surowiczego stężenia lipidów, potasu, magnezu i kwasu moczowego jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w czasie jego trwania.

We wskazaniach pozatransplantacyjnych okazjonalne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi może być istotne, np. w sytuacji, gdy produkt leczniczy Equoral jest stosowany jednocześnie z substancjami mogącymi wpływać na farmakokinetykę cyklosporyny lub w przypadku nietypowej odpowiedzi klinicznej (np. braku skuteczności lub zwiększonej nietolerancji leku w postaci zaburzeń czynności nerek).

Prawidłową drogą podania jest podanie doustne. W przypadku stosowania produktów leczniczych zawierających cyklosporynę, w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji należy zachować staranność w podaniu odpowiedniej dawki dożylniej będącej odpowiednikiem dawki doustnej. Zaleca się konsultację z lekarzem doświadczonym w stosowaniu cyklosporyny.

Całkowita dawka dobową nie może nigdy nie może być większa niż 5 mg/kg mc., z wyjątkiem pacjentów z endogennym zapaleniem błony naczyniowej oka zagrażającym utratą wzroku i dzieci z zespołem nerczycowym.

W leczeniu podtrzymującym należy indywidualnie określić najmniejszą skuteczną, dobrze tolerowaną dawkę leku.

U pacjentów, u których po upływie określonego czasu (szczegółowe informacje, patrz niżej) nie nastąpi wystarczająca odpowiedź na leczenie lub podawanie dawki skutecznej będzie niezgodne z ustalonymi wskazówkami dotyczącymi bezpieczeństwa, leczenie produktem leczniczym Equoral należy przerwać.

#### *Endogenne zapalenie błony naczyniowej oka*

Do wywołania remisji zalecana jest dawka początkowa 5 mg/kg mc. na dobę, podawana doustnie w 2 dawkach podzielonych aż do uzyskania remisji czynnego zapalenia błony naczyniowej oka i poprawy ostrości widzenia. W opornych przypadkach dawkę można zwiększyć na ograniczony czas do 7 mg/kg mc. na dobę.

Aby osiągnąć początkową remisję lub zapobiec zaostrzeniom stanów zapalnych gałki ocznej można dodatkowo podawać kortykosteroidy układowe w dawkach dobowych 0,2 do 0,6 mg/kg mc. prednizonu lub równoważną dawkę odpowiednika, jeśli leczenie samym produktem leczniczym Equoral nie jest wystarczające. Po 3 miesiącach dawkę kortykosteroidów można stopniowo zmniejszyć do wielkości odpowiadającej najmniejszej skutecznej dawce.

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.

Przed podaniem leków immunosupresyjnych należy wykluczyć zakaźne przyczyny zapalenia błony naczyniowej oka.

#### *Zespół nerczycowy*

Aby wywołać remisję, zalecaną dawkę dobową należy podawać w 2 podzielonych dawkach doustnych.

Jeśli czynność nerek (z wyjątkiem białkomoczu) jest prawidłowa, zaleca się następujące dawki dobowe:

- dorośli: 5 mg/kg mc.

- dzieci: 6 mg/kg mc.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek dawka początkowa nie powinna być większa niż 2,5 mg/kg mc. na dobę.

Jeżeli działanie produktu leczniczego Equoral stosowanego w monoterapii nie jest zadowalające, zaleca się dołączenie małych dawek doustnych kortykosteroidów, szczególnie u pacjentów opornych na steroidy.

Czas do uzyskania poprawy waha się od 3 do 6 miesięcy w zależności od rodzaju glomerulopatii. Jeżeli po tym czasie nie obserwuje się poprawy, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Equoral.

Dawki należy dostosowywać indywidualnie, zależnie od ich skuteczności (wielkość białkomoczu) i bezpieczeństwa stosowania, ale nie powinny one być większe niż 5 mg/kg mc. na dobę u dorosłych i 6 mg/kg mc. na dobę u dzieci.

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy powoli zmniejszać do najmniejszej skutecznej.

#### *Reumatoidalne zapalenie stawów*

Przez pierwsze 6 tygodni leczenia zaleca się dawkę 3 mg/kg mc. na dobę, doustnie w 2 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 uzyskując najmniejszą dawkę skuteczną, zgodnie z tolerancją.

Produkt leczniczy Equoral można podawać jednocześnie z małymi dawkami kortykosteroidów i (lub) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (patrz punkt 4.4). Produkt leczniczy 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 leczniczego Equoral wynosi wtedy 2,5 mg/kg mc. na dobę podawana w 2 dawkach podzielonych. Należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększania dawki w zależności od tolerancji leku.

#### *Łuszczyca*

Leczenie produktem leczniczym Equoral powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy. Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być ustalona indywidualnie. W celu wywołania remisji zalecana dawka początkowa wynosi 2,5 mg/kg mc. na dobę, doustnie w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli po miesiącu nie ma poprawy, dawkę można stopniowo zwiększać, nie przekraczając 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 jest uważana za bezpieczną (patrz punkt 4.4).

Początkowa dawka 5 mg/kg mc. na 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 ustalić indywidualnie, aby uzyskać najmniejszą skuteczną dawkę leku. Nie powinna ona być większa niż 5 mg/kg mc. na dobę.

### *Atopowe zapalenie skóry*

Leczenie produktem leczniczym Equoral powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu atopowego zapalenia skóry. Z powodu różnorodnego przebiegu tej choroby, dawka musi być ustalona indywidualnie. Zalecany zakres dawek wynosi od 2,5 do 5 mg/kg mc. na dobę, podawanych doustnie w 2 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 dawki maksymalnej 5 mg/kg mc. na dobę. W bardzo ciężkich przypadkach, uzyskanie szybkiej i odpowiedniej kontroli 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 zastosować ponowne leczenie produktem leczniczym Equoral.

Chociaż 8 tygodniowy cykl leczenia może wystarczyć do uzyskania całkowitego ustąpienia zmian, wykazano, że leczenie przez okres do 1 roku jest skuteczne i dobrze tolerowane pod warunkiem przestrzegania zaleceń monitorowania.

### *Zmiana z leczenia oryginalnym produktem leczniczym cyklosporyny na Equoral*

Dostępne dane wskazują, że po zmianie z leczenia oryginalnym produktem leczniczym cyklosporyny na Equoral w stosunku 1:1, najmniejsze stężenia cyklosporyny we krwi pełnej są porównywalne. Jednak u wielu pacjentów mogą wystąpić większe stężenia maksymalne ( $C_{max}$ ) oraz zwiększone narażenie na substancję czynną (AUC). U niewielkiego odsetka pacjentów zmiany te są bardziej nasilone i mogą mieć znaczenie kliniczne. Ponadto, wchłanianie cyklosporyny z produktu leczniczego Equoral charakteryzuje się mniejszą zmiennością, a związek pomiędzy minimalnymi stężeniami cyklosporyny i narażeniem (AUC) jest silniejszy niż w przypadku oryginalnego produktu leczniczego cyklosporyny.

Ponieważ zmiana z leczenia oryginalnym produktem leczniczym cyklosporyny na Equoral może spowodować zwiększenie ekspozycji na cyklosporynę, należy przestrzegać następujących zasad:

U pacjentów po transplantacji leczenie produktem leczniczym Equoral należy rozpoczynać podając tę samą dawkę dobową, jaką stosowano wcześniej podając oryginalny produkt leczniczy cyklosporyny. Minimalne stężenia cyklosporyny we krwi pełnej powinny być monitorowane początkowo w ciągu 4 do 7 dni po zmianie na leczenie produktem leczniczym Equoral. Ponadto, w ciągu pierwszych 2 miesięcy po zmianie leczenia należy monitorować kliniczne parametry bezpieczeństwa, takie jak czynność nerek i ciśnienie krwi. Jeśli minimalne stężenia cyklosporyny wykrócą poza zakres wartości terapeutycznych i (lub) nastąpi pogorszenie klinicznych parametrów bezpieczeństwa, należy odpowiednio zmodyfikować dawkowanie.

U pacjentów leczonych we wskazaniach pozatransplantacyjnych, leczenie produktem leczniczym Equoral należy rozpoczynać podając tę samą dawkę dobową, jaką stosowano podając oryginalny produkt leczniczy cyklosporyny. Po 2, 4 i 8 tygodniach od zmiany leczenia należy skontrolować czynność nerek i ciśnienie krwi. Jeśli ciśnienie krwi znacznie przekroczy wartości sprzed zmiany leczenia lub, jeśli podczas co najmniej dwóch pomiarów eGFR zmniejszy się o ponad 25% poniżej wartości oznaczanych przed leczeniem oryginalnym produktem leczniczym cyklosporyny, dawkę leku należy zmniejszyć (patrz także „Dodatkowe środki ostrożności” w punkcie 4.4). W przypadku niespodziewanych objawów toksyczności lub nieskuteczności cyklosporyny, należy również kontrolować minimalne stężenia we krwi.

### *Zmiana leczenia między doustnymi postaciami cyklosporyny*

Zmiana leczenia z jednego doustnego produktu cyklosporyny na inny powinna odbywać się z zachowaniem ostrożności i pod nadzorem lekarza, w tym z monitorowaniem stężenia cyklosporyny we krwi u pacjentów po transplantacji.

### *Szczególne grupy pacjentów*

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Wszystkie wskazania

Cyklosporyna jest w stopniu minimalnym wydalana przez nerki, a zaburzenia czynności nerek nie mają dużego wpływu na jej farmakokinetykę (patrz punkt 5.2). Jednak ze względu na możliwe działania nefrotoksyczne (patrz punkt 4.8), zaleca się uważne monitorowanie czynności nerek (patrz punkt 4.4).

#### Wskazania pozatransplantacyjne

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek nie powinni otrzymywać cyklosporyny, z wyjątkiem pacjentów leczonych z powodu zespołu nerczycowego (patrz podpunkt dotyczący dodatkowych środków ostrożności we wskazaniach pozatransplantacyjnych w punkcie 4.4). U pacjentów z zespołem nerczycowym i zaburzeniami czynności nerek dawka początkowa nie powinna być większa niż 2,5 mg/kg mc. na dobę.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Cyklosporyna jest intensywnie metabolizowana przez wątrobę. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić około 2 do 3-krotne zwiększenie ekspozycji na cyklosporynę. Może zająć konieczność zmniejszenia dawki leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, aby utrzymać stężenia leku we krwi w zalecanych zakresie wartości docelowych (patrz punkty 4.4 i 5.2) i zaleca się monitorowanie stężeń cyklosporyny we krwi aż do ich stabilizacji.

#### *Dzieci i młodzież*

W badaniach klinicznych uczestniczyły dzieci w wieku od 1. roku życia. W kilku badaniach u dzieci i młodzieży było konieczne podanie większych dawek cyklosporyny na kg masy ciała niż te stosowane u osób dorosłych i były one tolerowane.

Nie ma zaleceń do stosowania produktu leczniczego Equoral u dzieci we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego (patrz punkt 4.4).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)*

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Equoral u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone.

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących cyklosporynę, pacjenci w wieku co najmniej 65 lat mieli większą skłonność do występowania nadciśnienia skurczowego w czasie trwania terapii oraz do zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy do wartości  $\geq 50\%$  powyżej wartości wyjściowych po 3 do 4 miesiącach leczenia.

Należy zawsze zachować ostrożność ustalając dawkę dla osób w wieku podeszłym, zazwyczaj zaczynając od dawek z dolnego zakresu terapeutycznego, ze względu na częstsze występowanie gorszej czynności wątroby, nerek lub serca, a także chorób współistniejących lub konieczności przyjmowania innych leków oraz zwiększoną podatność na zakażenia.

#### Sposób podawania

Podanie doustne

Kapsułki Equoral należy połykać w całości.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Leczenie skojarzone z produktami zawierającymi *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca) (patrz punkt 4.5).

Leczenie skojarzone z lekami będącymi substratami dla transportera wielolekowego glikoproteiny P (P-gp) lub białek transportujących aniony organiczne (OATP) oraz z lekami zawierającymi np. bozentan, eteksylan dabigatranu i aliskiren (patrz punkt 4.5), których zwiększone stężenie w osoczu jest związane z występowaniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń.

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

##### Nadzór medyczny

Produkt leczniczy Equoral może być przepisywany tylko przez lekarzy mających doświadczenie w leczeniu immunosupresyjnym, którzy mogą zapewnić właściwą obserwację podczas leczenia, w tym regularne pełne badanie lekarskie, pomiar ciśnienia tętniczego krwi i kontrolę laboratoryjnych parametrów, na podstawie których określa się bezpieczeństwo stosowania. 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.

##### Chłoniaki i inne nowotwory złośliwe

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 (w tym cyklosporyny). Mogą one prowadzić do rozwoju chorób limfoproliferacyjnych i guzów narządów miękkich. W niektórych przypadkach zakończyły się one zgonem.

Ze względu na ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry, pacjenci leczeni produktem leczniczym Equoral, w szczególności pacjenci z łuszczycą lub atopowym zapaleniem skóry, powinni być poinformowani o konieczności unikania ekspozycji na światło słoneczne bez stosowania filtrów ochronnych oraz na promieniowanie UVB lub fotochemioterapię PUVA.

##### Zakażenia

Tak jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna zwiększa ryzyko rozwoju różnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, pasożytniczych i wirusowych. Często są one wywoływane przez drobnoustroje oportunistyczne. U pacjentów przyjmujących cyklosporynę obserwowano uaktywnione zakażenia utajonymi wirusami polioma, które mogą prowadzić do związanej z nimi nefropatii (PVAN, ang. *polyomavirus-associated nephropathy*), szczególnie nefropatii związanej z zakażeniem wirusem BK (BKVN, ang. *BK virus nephropathy*), czy związanej z zakażeniem wirusem JC postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*). Zdarzenia te są często związane z dużym całkowitym obciążeniem immunosupresyjnym i powinny być uwzględniane w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi z pogarszającą się czynnością nerek czy objawami neurologicznymi. Raportowano, że takie zakażenia mogą być ciężkie i (lub) prowadzić do zgonu pacjenta. Należy zastosować skuteczne metody zapobiegawcze i lecznicze, szczególnie u pacjentów, u których stosuje się długotrwale wielolekową immunosupresję.

##### Toksyczne działanie na nerki

Częstym i potencjalnie ciężkim powikłaniem leczenia produktem leczniczym Equoral może być zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika. Wymienione zmiany czynnościowe są zależne od dawki i początkowo są odwracalne, ustępując 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 wywołanych przez przewlekłą reakcję odrzucania. Z tego względu konieczne jest częste kontrolowanie czynności nerek, zgodnie z lokalnymi wytycznymi obowiązującymi dla danego wskazania (patrz punkty 4.2 i 4.8).

##### Toksyczne działanie na wątrobę

Produkt leczniczy Equoral może także powodować zależne od dawki i przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, a niekiedy też aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8).

Zgłaszano raporty na życzenie oraz spontaniczne, dotyczące toksycznego działania na wątrobę i uszkodzenia wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, zapalenie oraz niewydolność wątroby, u pacjentów leczonych cyklosporyną. Większość raportów dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi, chorobami podstawowymi i innymi czynnikami zakłócającymi, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz stosujących jednocześnie leki o potencjalnym działaniu toksycznym na wątrobę. W niektórych przypadkach, głównie u pacjentów po przeszczepieniu, odnotowano zgony (patrz punkt 4.8). Należy dokładnie monitorować parametry określające czynność wątroby, a ich nieprawidłowe wartości mogą powodować konieczność zmniejszenia dawki (patrz punkty 4.2 i 5.2).

#### Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek powinna być kontrolowana ze szczególną uwagą.

#### Monitorowanie stężenia cyklosporyny (patrz punkt 4.2)

Gdy produkt leczniczy Equoral jest stosowany u pacjentów po przeszczepieniu, ważnym parametrem bezpieczeństwa jest rutynowe monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi. Do monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi pełnej najlepiej stosować swoiste przeciwciało monoklonalne (określające stężenie leku w postaci niezmienionej). Można też zastosować metodę HPLC, za pomocą, której można również oznaczyć lek w postaci niezmienionej. Jeżeli pomiarów dokonuje się w osoczu lub surowicy, to należy postępować według standardowych protokołów separacji surowicy/osocza (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.

U pacjentów leczonych we wskazaniach pozatransplantacyjnych zaleca się okazjonalne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi, np. wtedy, gdy produkt leczniczy Equoral jest podawany jednocześnie z substancjami mogącymi wpływać na farmakokinetykę cyklosporyny lub w przypadku nietypowej odpowiedzi klinicznej (np. braku skuteczności lub zwiększonej nietolerancji leku jak w przypadku zaburzeń czynności nerek).

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.

#### Nadciśnienie tętnicze

W czasie leczenia produktem leczniczym Equoral należy regularnie kontrolować ciśnienie tętnicze krwi. W przypadku wystąpienia nadciśnienia tętniczego należy zastosować odpowiednie leczenie obniżające ciśnienie. Należy preferować środki przeciwnadciśnieniowe, które nie mają wpływu na farmakokinetykę cyklosporyny, np. izradypina (patrz punkt 4.5).

#### Zwiększenie stężenia lipidów we krwi

Przed leczeniem oraz po zakończeniu pierwszego miesiąca leczenia wskazane jest oznaczenie stężenia lipidów, ponieważ donoszono, że Equoral 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.

#### Hiperkaliemia

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

### Hipomagnezemia

Cyklosporyna zwiększa klirens magnezu. Może to prowadzić do objawowej hipomagnezemii, szczególnie w okresie okołotransplantacyjnym. Dlatego w tym okresie zaleca się badanie stężenia magnezu w surowicy, szczególnie w przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów neurologicznych. Jeśli będzie to konieczne, należy zastosować suplementację magnezu.

### Duże stężenie kwasu moczowego we krwi

W czasie leczenia pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi należy zachować ostrożność.

### Żywe szczepionki atenuowane

Podczas leczenia cyklosporyną skuteczność szczepień może być zmniejszona. Nie należy podawać pacjentom żywych szczepionek atenuowanych (patrz punkt 4.5).

### Interakcje

Należy zachować ostrożność podając cyklosporynę jednocześnie z lekami mogącymi powodować znaczne zwiększenie lub zmniejszenie stężenia cyklosporyny w osoczu poprzez zahamowanie lub indukcję CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P (P-gp) (patrz punkt 4.5).

Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia nefrotoksyczności podczas rozpoczynania leczenia cyklosporyną razem z substancjami czynnymi zwiększającymi stężenie cyklosporyny lub z substancjami wykazującymi synergiczne działanie nefrotoksyczne (patrz punkt 4.5). Należy ściśle kontrolować stan kliniczny pacjenta. Konieczne może być kontrolowanie stężenia cyklosporyny we krwi i modyfikacja dawki cyklosporyny.

Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu (patrz punkt 4.5).

Cyklosporyna jest inhibitorem CYP3A4, transportera wielolekowego glikoproteiny P (P-gp) oraz białek transportujących aniony organiczne (OATP) i może zwiększać osoczowe stężenia innych podawanych jednocześnie leków będących substratami tego enzymu i (lub) transportera. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z takimi lekami i należy unikać jednoczesnego podawania tych leków (patrz punkt 4.5). Cyklosporyna zwiększa narażenie na inhibitory reduktazy HMG-CoA (statyny). Podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną dawkowanie statyn należy zmniejszyć oraz należy unikać jednoczesnego stosowania pewnych statyn, zgodnie z zaleceniami ich wytwórców. Leczenie statynami należy czasowo wstrzymać lub przerwać u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami miopatii oraz u pacjentów z czynnikami ryzyka predysponującymi do ciężkiego uszkodzenia nerek, w tym z niewydolnością nerek w następstwie rozpadu mięśni prądkowanych (patrz punkt 4.5).

Po jednoczesnym podaniu cyklosporyny i lerkanidypiny, pole pod krzywą AUC lerkanidypiny zwiększyło się trzykrotnie, a AUC cyklosporyny zwiększyło się o 21%. Dlatego należy unikać jednoczesnego leczenia skojarzonego cyklosporyną i lerkanidypiną. Podawanie cyklosporyny po 3 godzinach od podania lerkanidypiny nie spowodowało żadnej zmiany w AUC lerkanidypiny, ale AUC cyklosporyny zwiększyło się o 27%. Z tego względu takie leczenie skojarzone należy stosować z zachowaniem ostrożności, zachowując odstęp co najmniej 3 godzin.

### Dodatkowe środki ostrożności we wskazaniach pozatransplantacyjnych

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

Przed rozpoczęciem leczenia należy wiarygodnie ocenić początkową czynność nerek, wykonując co najmniej dwa oznaczenia eGFR. Czynność nerek należy oceniać często przez cały czas trwania leczenia, co pozwoli na dostosowanie dawek leku (patrz punkt 4.2).

### Dodatkowe środki ostrożności w endogennym zapaleniu błony naczyniowej oka

Produkt leczniczy Equoral należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z neurologicznym zespołem Behçeta. Należy uważnie monitorować stan neurologiczny tych pacjentów.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Equoral u dzieci w endogennym zapaleniu błony naczyniowej oka jest ograniczone.

#### Dodatkowe środki ostrożności w zespole nerczycowym

Pacjenci z nieprawidłową wyjściową czynnością nerek powinni otrzymywać początkowo dawkę 2,5 g/kg mc. na dobę i muszą być bardzo starannie obserwowani.

Ze względu na zmiany czynności nerek wywołane przez zespół nerczycowy, u niektórych pacjentów mogą wystąpić trudności w wykryciu zaburzeń czynności nerek wywołanych przez Equoral. Wyjaśnia to występowanie rzadkich przypadków zmian strukturalnych nerek, związanych z leczeniem produktem leczniczym Equoral, bez zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy. Należy rozważyć wykonanie biopsji nerek u pacjentów ze steroidozależną nefropatią zmian minimalnych, otrzymujących Equoral przez ponad rok.

U pacjentów z zespołem nerczycowym leczonych lekami immunosupresyjnymi (w tym cyklosporyną), opisywano niekiedy występowanie nowotworów złośliwych (w tym ziarnicy złośliwej).

#### Dodatkowe środki ostrożności w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Po 6 miesiącach leczenia, czynność nerek należy oceniać co 4 do 8 tygodni w zależności od stabilności choroby, przyjmowanych równocześnie innych leków i współistniejących chorób. Oznaczanie stężenia kreatyniny powinno być częstsze w przypadku zwiększenia dawki produktu leczniczego Equoral lub jeżeli rozpoczęto równoczesne leczenie niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym albo zwiększono dawkowanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Equoral może być także konieczne, jeżeli nie można opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Equoral.

Podobnie jak w przypadkach innego długotrwałego leczenia immunosupresyjnego, należy pamiętać o zwiększonym ryzyku chorób limfoproliferacyjnych. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Equoral w połączeniu z metotreksatem z uwagi na synergiczne toksyczne działanie na nerki.

#### Dodatkowe środki ostrożności w łuszczycy

Przerwanie leczenia jest zalecane, jeżeli nie udaje się opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego krwi, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Equoral.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni być leczeni tylko w przypadku łuszczycy powodującej inwalidztwo, przy czym należy szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Equoral u dzieci z łuszczycą jest ograniczone.

W łuszczycy leczonej cyklosporyną, jak też w przypadkach łuszczycy leczonej konwencjonalną terapią immunosupresyjną, obserwowano rozwój nowotworów złośliwych (szczególnie skóry). Dlatego przed leczeniem produktem leczniczym Equoral należy wykonać biopsję zmian skórnych nietypowych dla łuszczycy, lecz podejrzewanych, że są zmianami nowotworowymi lub stanami przedrakowymi. Pacjenci ze złośliwymi nowotworami skóry lub stanami przedrakowymi skóry powinni być leczeni produktem leczniczym Equoral tylko po odpowiednim leczeniu tych zmian i jeżeli nie istnieje inna możliwość skutecznego leczenia łuszczycy.

U kilku pacjentów z łuszczycą leczonych produktem Equoral rozwinęły się choroby limfoproliferacyjne, które reagowały na szybkie przerwanie leczenia.

Pacjenci stosujący Equoral nie powinni być jednocześnie poddawani działaniu promieniowania UVB lub fotochemioterapii (PUVA).

#### Dodatkowe środki ostrożności w atopowym zapaleniu skóry

Przerwanie leczenia jest zalecane, jeżeli nie udaje się opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego krwi, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Equoral.

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Equoral u dzieci w atopowym zapaleniu skóry jest ograniczone.

Pacjenci w podeszłym wieku powinni być leczeni tylko w przypadku atopowego zapalenia skóry powodującego inwalidztwo, przy czym należy szczególnie uważnie kontrolować czynność nerek.

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.

W przypadku obecności czynnego zakażenia wirusem opryszczki należy je wyleczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Equoral. Jeżeli wystąpi ono w czasie leczenia, nie ma konieczności odstawienia leku, chyba że infekcja jest ciężka.

Zakażenia skóry gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*) nie są bezwzględnym przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Equoral, ale powinny być kontrolowane za pomocą odpowiednich leków przeciwbakteryjnych. Należy unikać doustnego podawania erytromycyny, ponieważ może ona zwiększać stężenie cyklosporyny we krwi (patrz punkt 4.5). Jeżeli nie istnieje możliwość alternatywnego leczenia, zaleca się dokładne monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi, czynności nerek i działań niepożądanych spowodowanych stosowaniem cyklosporyny.

Pacjenci stosujący Equoral nie powinni być jednocześnie poddawani działaniu promieniowania UVB lub fotochemioterapii (PUVA).

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży we wskazaniach pozatransplantacyjnych

Nie ma wystarczającego doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Equoral, z wyjątkiem leczenia zespołu nerczycowego. Nie można zalecać stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 16 lat we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych o znanym działaniu:

#### Makrogoglicerolu stearynian uwodorniony

Produkt leczniczy Equoral zawiera makrogoglicerolu stearynian uwodorniony, który może powodować niestrawność i biegunkę.

#### Etanol

Produkt leczniczy Equoral zawiera 18,8% obj. etanolu. Dawka 500 mg produktu leczniczego Equoral zawiera 798 mg etanolu, co odpowiada prawie 20 ml piwa (5%) lub 8,3 ml wina (12%). Może to być szkodliwe dla pacjentów z chorobą alkoholową i powinno być brane pod uwagę u pacjentek w ciąży lub kobiet karmiących piersią, u pacjentów z chorobami wątroby lub padaczką oraz w sytuacji, gdy lek ma być podany dziecku.

#### Sorbitol

Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

##### Interakcje z lekami

Spośród wielu leków, co do których donoszono, że wchodzi w interakcje z cyklosporyną, poniżej wymieniono te, z którymi interakcje są wystarczająco udokumentowane i uważane za istotne z klinicznego punktu widzenia.

Różne związki mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cyklosporyny w osoczu lub krwi pełnej, zwykle poprzez zahamowanie lub indukcję enzymów biorących udział w metabolizmie cyklosporyny, zwłaszcza CYP3A4. Cyklosporyna jest również inhibitorem CYP3A4, transportera wielolekowego, glikoproteiny P (P-gp) oraz białek transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion transporter proteins*) i może zwiększać osoczowe stężenia innych podawanych jednocześnie leków będących substratami tego enzymu i (lub) transporterów.

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że zmniejszają lub zwiększają biodostępność cyklosporyny: U pacjentów leczonych ze wskazań transplantacyjnych należy często oznaczać stężenie cyklosporyny i w razie konieczności dostosować dawkowanie cyklosporyny, zwłaszcza w chwili wprowadzania lub odstawiania jednocześnie stosowanego leku. U pacjentów leczonych ze wskazań pozatransplantacyjnych związek pomiędzy stężeniem we krwi a rezultatem działania klinicznego nie został tak dobrze ustalony. W przypadku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych, o których wiadomo, że zwiększają stężenie cyklosporyny częsta ocena czynności nerek i uważne monitorowanie pacjenta w kierunku działań niepożądanych związanych z leczeniem cyklosporyną może być bardziej odpowiednie niż pomiary stężenia cyklosporyny we krwi.

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

Należy spodziewać się, że wszystkie induktory CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P (P-gp) będą zmniejszać stężenia cyklosporyny. Przykładami leków, które zmniejszają stężenie cyklosporyny są: barbiturany, karbamazepina, okskarbazepina, fenytoina, nafcylina, sulfadymidyna podawana doustnie, probukol, orlistat, *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca), tyklopidyna, sulfinpyrazon, terbinafina, bozentan.

Produktów zawierających *Hypericum perforatum* (ziele dziurawca) nie wolno stosować jednocześnie z produktem leczniczym Equoral z uwagi na ryzyko zmniejszenia stężenia cyklosporyny we krwi i w rezultacie osłabione działanie leku (patrz punkt 4.3).

Ryfampicyna indukuje jelitowy i wątrobowy metabolizm cyklosporyny. Może zajść konieczność 3 do 5-krotnego zwiększenia dawki cyklosporyny podczas jednoczesnego stosowania.

Oktreotyd zmniejsza dostępność cyklosporyny po podaniu doustnym i może zajść konieczność zwiększenia dawki cyklosporyny o 50% lub zmiany na podawanie doustne.

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

Wszystkie inhibitory CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P (P-gp) mogą spowodować zwiększenie stężenia cyklosporyny. Przykładami są: nikardypina, metoklopramid, doustne środki antykoncepcyjne, metyloprednizolon (duże dawki), allopurynol, kwas cholewowy i jego pochodne, leki z grupy inhibitorów proteazy, imatynib, kolchicina, nefazodon.

*Antybiotyki makrolidowe*: erytromycyna może 4 do 7-krotnie zwiększać ekspozycję (AUC) cyklosporyny powodując toksyczne działanie na nerki. Istnieją doniesienia, że *klarytromycyna*

podwaja ekspozycję (AUC) cyklosporyny. *Azytromycyna* zwiększa stężenie cyklosporyny o około 20%.

*Przeciwwgrzybicze leki azolowe: ketokonazol, flukonazol, itrakonazol i worykonazol* mogą ponad dwukrotnie zwiększać ekspozycję (AUC) cyklosporyny.

*Werapamil* zwiększa stężenie cyklosporyny we krwi od 2 do 3 razy.

Jednoczesne podawanie *telaprewiru* spowodowało około 4,64-krotne zwiększenie ekspozycji (AUC) na cyklosporynę znormalizowanej względem dawki.

*Amiodaron* znacznie zwiększa stężenie cyklosporyny w osoczu, jednocześnie ze zwiększaniem stężenia kreatyniny w surowicy. Interakcja ta może występować przez dłuższy czas po odstawieniu amiodaronu, z uwagi na jego bardzo długi okres półtrwania (około 50 dni).

Zgłaszano, że *danazol* zwiększa stężenie cyklosporyny we krwi o około 50%.

*Diltiazem* (w dawkach 90 mg/dobę) może zwiększać stężenie cyklosporyny w osoczu nawet o 50%.

*Imatinib* może zwiększać ekspozycję (AUC) i  $C_{\max}$  cyklosporyny o około 20%.

*Kannabidiol (inhibitor P-gp)*: Występowały przypadki zwiększonego stężenia we krwi innego inhibitora kalcyneuryny podczas jednoczesnego stosowania z kannabidiolem. Interakcja ta może wystąpić ze względu na zahamowanie usuwania glikoproteiny P (P-gp) z przewodu pokarmowego, co prowadzi do zwiększenia biodostępności inhibitora kalcyneuryny. Należy zatem zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania cyklosporyny i kannabidiolu, ściśle obserwując pacjenta pod względem działań niepożądanych. U biorców przeszczepu należy kontrolować minimalne stężenia cyklosporyny we krwi pełnej i w razie konieczności zmodyfikować dawkę cyklosporyny. U pacjentów bez przeszczepu należy rozważyć kontrolowanie stężenia cyklosporyny we krwi, a w razie konieczności —zmodyfikowanie dawki (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### *Interakcje z żywnościami*

Donoszono, że jednoczesne spożycie grejpfruta lub soku grejpfrutowego zwiększa biodostępność cyklosporyny.

#### *Skojarzenia ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nefrotoksyczności*

Należy zachować ostrożność w czasie równoczesnego stosowania cyklosporyny z innymi lekami mającymi działanie nefrotoksyczne, takimi jak: aminoglikozydy (w tym gentamycyna i tobramycyna), amfoterycyna B, ciprofloksacyna, wankomycyna, trimetoprym (+sulfametoksazol), pochodne kwasu fibrynowego (np. bezafibrat, fenofibrat), niesteroidowe leki przeciwzapalne (w tym diklofenak, naproksen, sulindak), melfalan, antagoniści receptora histaminowego  $H_2$  (np. cymetydyna, ranitydyna), metotreksat (patrz punkt 4.4).

Podczas jednoczesnego podawania leku mogącego wywierać synergiczne działanie toksyczne na nerki należy prowadzić ścisłą kontrolę czynności nerek. Jeśli dojdzie do istotnych zaburzeń czynności nerek, należy zmniejszyć dawkę jednocześnie podawanego produktu leczniczego lub rozważyć zastosowanie innego leczenia.

Należy unikać jednoczesnego stosowania cyklosporyny i takrolimusu ze względu na ryzyko toksycznego wpływu na nerki i interakcji farmakokinetycznych za pośrednictwem CYP3A4 i (lub) P-gp (patrz punkt 4.4).

#### *Wpływ terapii lekami o bezpośrednim działaniu przeciwwirusowym (ang. direct-acting antiviral, DAA)*

Na farmakokinetykę cyklosporyny mogą wpływać zmiany czynności wątroby podczas leczenia DAA, związane z eliminacją wirusa HCV. Konieczne jest ściśle monitorowanie i uzasadnione może być ewentualne dostosowanie dawki cyklosporyny w celu zapewnienia ciągłej skuteczności.

### *Wpływ cyklosporyny na inne leki*

Cyklosporyna jest inhibitorem CYP3A4, transportera wielolekowego glikoproteiny P (P-gp) i białek transportujących aniony organiczne (OATP). Jednoczesne podawanie leków będących substratami CYP3A4, P-gp i OATP z cyklosporyną może zwiększać osoczowe stężenie jednocześnie stosowanych leków, będących substratami tego enzymu i (lub) transportera.

### *Poniżej wymieniono część przykładów:*

Cyklosporyna może zmniejszać klirens digoksyny, kolchicyny, inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn) i etopozydnu. Jeśli którykolwiek z tych leków jest podawany jednocześnie z cyklosporyną konieczne jest prowadzenie ścisłej obserwacji klinicznej pozwalającej na wczesne wykrycie toksycznego wpływu produktów leczniczych, a w konsekwencji zmniejszenie ich dawki lub odstawienie leków. Podczas jednoczesnego stosowania z cyklosporyną dawkowanie statyn należy zmniejszyć i należy unikać jednoczesnego stosowania pewnych statyn zgodnie z zaleceniami ich wytwórców. Zmiany w narażeniu na często stosowane statyny występujące pod wpływem cyklosporyny podsumowano w Tabeli 1. Leczenie statynami należy czasowo wstrzymać lub całkowicie przerwać u pacjentów z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami miopatii lub u pacjentów z czynnikami ryzyka predysponującymi ich do ciężkiego uszkodzenia nerek, w tym z niewydolnością nerek w wyniku rozpadu mięśni prążkowanych.

Tabela 1 Podsumowanie zmian (AUC) często stosowanych statyn pod wpływem cyklosporyny

| Statyna       | Dostępne dawki | <u>Wielokrotność (AUC) po<br/>zastosowaniu z<br/>cyklosporyną</u> |
|---------------|----------------|-------------------------------------------------------------------|
| Atorwastatyna | 10-80 mg       | 8-10                                                              |
| Symwastatyna  | 10-80 mg       | <u>6-8</u>                                                        |
| Fluwastatyna  | 20-80 mg       | <u>2-4</u>                                                        |
| Lowastatyna   | 20-40 mg       | <u>5-8</u>                                                        |
| Prawastatyna  | 20-80 mg       | <u>5-10</u>                                                       |
| Rozuwastatyna | 5-40 mg        | <u>5-10</u>                                                       |
| Pitawastatyna | 1-4 mg         | <u>4-6</u>                                                        |

Zaleca się ostrożność przy jednoczesnym podawaniu cyklosporyny razem z lerkanidypiną (patrz punkt 4.4).

W następstwie jednoczesnego podawania cyklosporyny i *aliskirenu*, będącego substratem P-gp,  $C_{max}$  aliskirenu zwiększyło się około 2,5 razy, a AUC około 5-krotnie. Jednakże profil farmakokinetyki cyklosporyny nie został istotnie zmieniony. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania cyklosporyny i aliskirenu (patrz punkt 4.3).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania eteksylanu dabigatranu ze względu na hamujące działanie cyklosporyny na P-gp (patrz punkt 4.3).

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. Możliwym następstwem może być odwracalne zaburzenie czynności nerek. Zwiększenie biodostępności diklofenaku jest najprawdopodobniej spowodowane 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.

W badaniach z zastosowaniem *ewerolimusu* lub *syrolimusu* w skojarzeniu z pełnymi dawkami cyklosporyny w postaci mikroemulsji obserwowano zwiększenie 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 istotne zwiększenie stężenia ewerolimusu i syrolimusu we krwi.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania *leków oszczędzających potas (np. moczopędnych oszczędzających potas, z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, z grupy antagonistów receptora angiotensyny II) lub leków zawierających potas*, ponieważ może to prowadzić do znaczącego zwiększenia stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Cyklosporyna może zwiększać stężenie *repaglinidu* w osoczu, tym samym powodując zwiększenie ryzyka hipoglikemii.

Jednoczesne podawanie *bozentanu* i cyklosporyny zdrowym ochotnikom powoduje kilkakrotne zwiększenie narażenia na bozentan i obserwowano 35% zmniejszenie narażenia na cyklosporynę. Jednoczesne podawanie cyklosporyny i bozentanu nie jest zalecane (patrz wyżej podpunkt „Leki, które powodują zmniejszenie stężenia cyklosporyny” oraz punkt 4.3).

Podawanie wielokrotnych dawek *ambrisentanu* i cyklosporyny zdrowym ochotnikom spowodowało około 2-krotne zwiększenie ekspozycji na ambrisentan, natomiast zwiększenie ekspozycji na cyklosporynę wzrosło marginalne (około 10%).

Znamienne zwiększenie ekspozycji na antybiotyki *antracyklinowe (np. dokсорubicynę, mitoksantron, daunorubicynę)* obserwowano u pacjentów onkologicznych otrzymujących jednocześnie dożylnie leczenie antybiotykami antracyklinowymi i bardzo dużymi dawkami cyklosporyny.

Jednoczesne podawanie z lekami zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

Podczas leczenia cyklosporyną szczepienie może być mniej skuteczne i należy unikać stosowania żywych szczepionek atenuowanych.

#### *Interakcje powodujące zmniejszenie stężenia innych leków*

Jednoczesne podawanie cyklosporyny i mykofenolanu sodu lub mykofenolanu mofetylu pacjentom leczonym ze wskazań transplantacyjnych może zmniejszyć średnią ekspozycję na kwas mykofenolowy o 20-50% w porównaniu z innymi lekami immunosupresyjnymi. Należy uwzględnić tę informację zwłaszcza w przypadku przerwania lub zakończenia leczenia cyklosporyną.

Jednoczesne podanie pojedynczej dawki cyklosporyny (200 mg lub 600 mg) z pojedynczą dawką eltrombopagu (50 mg) zmniejszało AUC<sub>inf</sub> eltrombopagu w osoczu o 18% do 24%, a C<sub>max</sub> eltrombopagu w osoczu o 25% do 39%. W trakcie leczenia dopuszcza się dostosowanie dawki eltrombopagu w oparciu o liczbę płytek krwi pacjenta. Liczbę płytek krwi należy kontrolować przynajmniej raz w tygodniu przez 2 do 3 tygodni, gdy eltrombopag jest podawany jednocześnie z cyklosporyną. Może zająć potrzeba zwiększenia dawki eltrombopagu na podstawie tych wartości płytek krwi.

#### Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u osób dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich lub dobrze kontrolowanych badań klinicznych z udziałem kobiet w ciąży stosujących cyklosporynę. Istnieje umiarkowana ilość danych dotyczących stosowania cyklosporyny u pacjentek w ciąży w okresie po wprowadzeniu cyklosporyny do obrotu, obejmujących rejestry transplantacji i opublikowane piśmiennictwo, przy czym większość przypadków dotyczy biorców przeszczepów. U kobiet w ciąży po przeszczepieniu narządów, otrzymujących leczenie

immunosupresyjne, w tym cyklosporynę lub inne leki w połączeniu z cyklosporyną istnieje ryzyko przedwczesnego porodu (< 37. tygodnia).

Badania nad rozwojem zarodka i płodu prowadzone na szczurach i królikach, którym podawano cyklosporynę wykazały toksyczny wpływ na zarodek i płód po zastosowaniu dawek z poziomu poniżej maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (MRHD, ang. *maximum recommended human dose*) obliczanej w oparciu o powierzchnię ciała (BSA, ang. *body surface area*) (patrz punkt 5.3)

Produktu leczniczego Equoral nie należy stosować w ciąży, chyba że możliwe korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu. U kobiet w ciąży należy również wziąć pod uwagę zawartość etanolu w produkcie leczniczym Equoral (patrz punkt 4.4).

Opublikowane dane pochodzące z krajowego rejestru ciąż u pacjentek po transplantacji (NTPR, ang. *National Transplantation Pregnancy Registry*) opisują wyniki ciąż u kobiet leczonych cyklosporyną i będących biorcami nerki (482), wątroby (97) i serca (43). Dane wskazują na pomyślne zakończenie ciąży z odsetkiem żywych urodzeń wynoszącym 76%, 76,9% i 64% odpowiednio u pacjentek, którym przeszczepiono nerkę, wątrobę i serce. Poród przedwczesny (< 37 tygodni) zgłoszono odpowiednio u 52%, 35% i 35% pacjentek będących biorcami przeszczepu nerki, wątroby i serca.

Zgłaszano, że odsetek poronień i ciężkich wad wrodzonych był porównywalny z analogicznymi odsetkami obserwowanym w populacji ogólnej. Nie można wykluczyć bezpośredniego wpływu cyklosporyny na nadciśnienie u matki, stan przedrzucawkowy, zakażenia lub cukrzycę biorąc pod uwagę ograniczenia właściwe dla rejestrów i zgłoszeń dotyczących bezpieczeństwa w okresie po wprowadzeniu cyklosporyny do obrotu.

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

#### Karmienie piersią

Cyklosporyna przenika do mleka ludzkiego. Matki otrzymujące leczenie produktem leczniczym Equoral nie powinny karmić piersią, z uwagi na ryzyko poważnych działań niepożądanych produktu leczniczego Equoral u noworodków/niemowląt karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie leku biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla noworodka/niemowlęcia i korzyści z leczenia dla matki.

Na podstawie ograniczonych danych stwierdzono, że stosunek stężenia cyklosporyny w mleku do jej stężenia we krwi matki mieścił się w zakresie od 0,17 do 1,4. Biorąc pod uwagę spożycie mleka przez niemowlę, największa szacunkowa dawka cyklosporyny spożyta przez niemowlę karmione wyłącznie piersią wynosiła około 2% dawki podanej matce dostosowanej do masy ciała.

U kobiet karmiących piersią należy również wziąć pod uwagę zawartość etanolu w produkcie leczniczym Equoral (patrz punkt 4.4).

#### Płodność

Dane dotyczące wpływu produktu leczniczego Equoral na płodność ludzi są ograniczone (patrz punkt 5.3). Nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność u samców i samic szczura, którym podano dawki do 15 mg/kg mc. na dobę (wartość mniejsza niż MRHD w oparciu o BSA) (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Equoral może powodować zaburzenia neurologiczne i zaburzenia widzenia (patrz punkt 4.8). Produkt leczniczy Equoral może mieć umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność prowadząc pojazd silnikowy lub obsługując maszyny.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego Equoral na zdolność

prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najważniejszych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych i związanych z podawaniem cyklosporyny należą zaburzenia czynności nerek, drżenie, nadmierne owłosienie, nadciśnienie, biegunka, jadłowstręt, nudności i wymioty.

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 nasileniu. U pacjentów po zabiegach transplantacji w wyniku zastosowania dużej dawki początkowej i długotrwałego leczenia podtrzymującego, działania niepożądane są częstsze i zwykle bardziej nasilone niż u pacjentów leczonych cyklosporyną z powodu innych wskazań.

Po podaniu dożylnym obserwowano reakcje rzekomoanafilaktyczne (patrz punkt 4.4).

##### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

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

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

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

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych z badań klinicznych

Działania niepożądane z badań klinicznych (Tabela 2) zostały wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów działania niepożądane leku zostały wymienione według częstości ich występowania, poczynając od najczęstszych. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane leku zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, poszczególne grupy o określonej częstości każdego działania niepożadanego leku ustalono na podstawie następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ) bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 2: Działania niepożądane leku występujące w badaniach klinicznych**

**Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Często

Niezbyt często

Rzadko

Częstość nieznana\*

**Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Bardzo często

Często

**Zaburzenia układu nerwowego**

Bardzo często

Często

Niezbyt często

Rzadko

Bardzo rzadko

Częstość nieznana\*

**Zaburzenia naczyniowe**

Bardzo często

Często

**Zaburzenia żołądka i jelit**

Często

Rzadko

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Często

Częstość nieznana \*

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Bardzo często

Często

Niezbyt często

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Często

Rzadko

Częstość nieznana \*

**Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Bardzo często

Leukopenia

Małopłytkowość, niedokrwistość

Zespół hemolityczno-mocznicowy, mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna

Mikroangiopatia zakrzepowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa

Hiperlipidemia

Hiperglikemia, jadłowstręt, hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia

Drżenie, bóle głowy

Drgawki, parestezje

Przedmiotowe i podmiotowe objawy encefalopatii, w tym zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES), takie jak drgawki, splątanie, dezorientacja, zmniejszona reaktywność, pobudzenie, bezsenność, zaburzenia widzenia, ślepotą korowa, śpiączka, niedowład i ataksja mózdkowa

Polineuropatia ruchowa

Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, w tym tarcza zastoinowa z możliwymi zaburzeniami widzenia w następstwie zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego niespowodowanego obecnością guza

Migrena

Nadciśnienie tętnicze

Uderzenia krwi do głowy

Nudności, wymioty, dyskomfort/ból brzucha, biegunka, przerost dziąseł, wrzód trawienny Zapalenie trzustki

Nieprawidłowa czynność wątroby (patrz punkt 4.4)

Toksyczny wpływ na wątrobę i uszkodzenie wątroby, w tym cholestaza, żółtaczką, zapalenie wątroby i niewydolność wątroby, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.4)

Hirsutyzm

Trądzik, nadmierne owłosienie

Wysypki alergiczne

Mialgia, kurcze mięśni

Oslabienie mięśni, miopatia

Ból kończyn dolnych

Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)

### **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

Rzadko

Zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia

### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Często

Gorączka, uczucie zmęczenia

Niezbyst często

Obrzęki, zwiększenie masy ciała

### **Zaburzenia ucha i błędnika**

Częstość nieznana

Upośledzenie słuchu

W fazie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów z dużym stężeniem cyklosporyny zgłaszano występowanie osłabienia słuchu.

\*Zdarzenia niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, gdy częstość występowania działania niepożądanego jest nieznana z powodu braku możliwości określenia populacji wszystkich pacjentów stosujących lek.

### Inne działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

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

### Ostre i przewlekłe działanie toksyczne na nerki

Pacjenci otrzymujący schematy leczenia z zastosowaniem inhibitora kalcyneuryny (CNI), w tym cyklosporynę i schematy leczenia zawierające cyklosporynę podlegają zwiększonemu ryzyku ostrej lub przewlekłej nefrotoksyczności. Istnieją doniesienia z badań klinicznych oraz z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu związane ze stosowaniem produktu leczniczego Equoral. W przypadkach ostrej nefrotoksyczności zgłaszano zaburzenia homeostazy jonowej, takie jak hiperkaliemia, hipomagnezemia i hiperurykemia. Zgłoszenia dotyczące przewlekłych zmian morfologicznych obejmowały zwrodnienie szkliste tętniczek, zanik kanalików i zwłóknienie śródmiąższowe (patrz punkt 4.4).

### Ból kończyn dolnych

Donoszono o pojedynczych przypadkach bólu kończyn dolnych związanych ze stosowaniem cyklosporyny. Ból kończyn dolnych odnotowano również jako objaw zespołu bólowego wywołanego przez inhibitor kalcyneuryny (CIPS, ang. *Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*).

### Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych uczestniczyły dzieci w wieku od 1. roku życia, stosujące standardowe dawkowanie cyklosporyny, a profil bezpieczeństwa był porównywalny do profilu u osób dorosłych.

### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### **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 mc. u myszy, 104 mg/kg mc. u szczurów oraz 46 mg/kg mc. u królików.

#### **Objawy**

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

#### **Leczenie**

We wszystkich przypadkach przedawkowania należy stosować ogólne leczenie podtrzymujące i objawowe. W ciągu kilku godzin od przedawkowania doustnego korzystne może być wywołanie wymiotów i płukanie żołądka. Cyklosporyna nie jest w dużym stopniu usuwana z ustroju podczas dializy, nie daje się jej też usunąć przez podanie węgla aktywowanego.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny  
Kod ATC: L04AD01

Cyklosporyna (znana również jako cyklosporyna A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Jest ona silnym środkiem immunosupresyjnym, który u zwierząt przedłuża utrzymywanie się allogeniczných przeszczepów skóry, serca, nerek, trzustki, szpiku, jelita cienkiego i płuc. Z badań wynika, że cyklosporyna hamuje rozwój odczynów odporności komórkowej, w tym reakcji na alloprzeszczep, opóźnionej nadwrażliwości skórnej, doświadczalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia, zapalenia stawów wywołanego przez adiuwant Freund'a, reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD), a także hamuje wytwarzanie przeciwciał zależne od limfocytów T. Na poziomie komórkowym hamuje wytwarzanie i uwalnianie limfokin, w tym interleukiny 2 (czynnika wzrostu limfocytów T, TCGF). Wydaje się, że cyklosporyna blokuje limfocyty w stanie spoczynku w fazie G<sub>0</sub> lub G<sub>1</sub> cyklu komórkowego i hamuje stymulowane przez antygen uwalnianie limfokin przez pobudzone limfocyty T.

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

Przeszczepianie narządów i szpiku u ludzi wykonywano z powodzeniem stosując cyklosporynę w celu zapobiegania i leczenia reakcji odrzucania oraz GVHD. Cyklosporyna była z powodzeniem stosowana u pacjentów po przeszczepieniu wątroby zarówno u HCV (HCV, ang. *Hepatitis C Virus*) pozytywnych jak i negatywnych. Korzyści z leczenia cyklosporyną wykazano także w różnych stanach chorobowych, o których wiadomo lub uważa się, że są pochodzenia autoimmunologicznego.

Dzieci i młodzież: Wykazano skuteczność cyklosporyny w zespole nerczycowym zależnym od steroidów.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po doustnym podaniu cyklosporyny maksymalne stężenia cyklosporyny we krwi są osiągane w ciągu 1-2 godzin. Bezwzględna dostępność biologiczna cyklosporyny po doustnym podaniu cyklosporyny wynosi 20 do 50%. Gdy cyklosporyna była podawana wraz z wysokotłuszczowym posiłkiem wartości AUC i  $C_{max}$  zmniejszyły się o około 13 i 33%. Zależność pomiędzy podaną dawką a ekspozycja na cyklosporynę (AUC) jest liniowa w zakresie dawek terapeutycznych. Zmienność między pacjentami i zmienność wewnątrzosobnicza dotycząca AUC i  $C_{max}$  wynosi około 10-20%. Produkt leczniczy w postaci roztworu i kapsułek elastycznych zawierający cyklosporynę jest biorównoważny.

Podawanie produktu leczniczego Equoral powoduje zwiększenie  $C_{max}$  o 59% oraz zwiększenie dostępności biologicznej o około 29% w porównaniu z oryginalnym produktem cyklosporyny. Dostępne dane wskazują, że po zmianie leczenia z oryginalnego produktu cyklosporyny w postaci kapsułek elastycznych na produkt leczniczy Equoral w postaci kapsułek elastycznych w stosunku 1:1, minimalne stężenia we krwi pełnej są porównywalne i mieszczą się w żądanym zakresie stężeń terapeutycznych. Podawanie produktu leczniczego Equoral poprawia liniowość dawki w odniesieniu do pola pod krzywą (AUC<sub>B</sub>). Equoral zapewnia bardziej stabilny profil wchłaniania przy mniejszym wpływie jednocześnie spożywanych posiłków lub rytmu dobowego niż oryginalny produkt cyklosporyny.

### Dystrybucja

Cyklosporyna ulega dystrybucji głównie do tkanek poza krwią, a średnia pozorna objętość dystrybucji wynosi 3,5 l/kg. We krwi, 33 do 47% znajduje się w osoczu, 4 do 9% w limfocytach, 5 do 12% w granulocytach i 41 do 58% w krwinkach czerwonych. W osoczu około 90% cyklosporyny jest związane z białkami, głównie z lipoproteinami.

### Metabolizm

Cyklosporyna jest w znacznym stopniu metabolizowana do ok. 15 metabolitów. Metabolizm zachodzi głównie w wątrobie za pośrednictwem cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), a główne szlaki metaboliczne to mono- i dihydroksylacja oraz N-demetylacja w różnych miejscach cząsteczki. Wszystkie zidentyfikowane do tej pory metabolity zawierają nienaruszoną strukturę peptydową związku macierzystego; niektóre z nich wywierają słabe działanie immunosupresyjne (o nasileniu stanowiącym maksymalnie jedną dziesiątą działania leku w postaci niezmienionej).

### Eliminacja

Eliminacja następuje głównie z żółcią, a jedynie 6% dawki podanej doustnie wydalone jest w moczu; tylko 0,1% wydalana jest w moczu w postaci niezmienionej.

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 (patrz punkty 4.2 i 4.4). Okres połowicznej eliminacji u pacjentów po transplantacji nerki wyniósł około 11 godzin, mieszcząc się w przedziale od 4 do 25 godzin.

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

W badaniu z udziałem pacjentów z końcową niewydolnością nerek, klirens układowy stanowił około dwie trzecie średniego klirensu układowego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Mniej niż 1% podanej dawki jest usuwane za pomocą dializy.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić około 2- do 3-krotne zwiększenie AUC cyklosporyny. W badaniu z udziałem pacjentów z ciężką chorobą wątroby i marskością wątroby potwierdzoną w biopsji okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł 20,4 godz. (zakres od 10,8 do 48,0 godz.) w porównaniu z 7,4 do 11,0 godz. u osób zdrowych.

#### Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne pochodzące od dzieci i młodzieży, którym podawano cyklosporynę są bardzo ograniczone. U 15 pacjentów w wieku 3-16 lat po przeszczepieniu nerki klirens cyklosporyny z krwi pełnej po dożylnym podaniu cyklosporyny wyniósł  $10,6 \pm 3,7$  ml/min/kg mc. (oznaczanie metodą radioimmunologiczną - RIA Cyclo-trac). W badaniu z udziałem 7 pacjentów w wieku 2-16 lat po przeszczepieniu nerki klirens cyklosporyny wahał się od 9,8 do 15,5 ml/min/kg mc. U 9 pacjentów w wieku 0,65-6 lat po przeszczepieniu wątroby klirens wyniósł  $9,3 \pm 5,4$  ml/min/kg mc (oznaczanie metodą HPLC). W porównaniu z populacją pacjentów dorosłych po przeszczepieniu, różnice w biodostępności pomiędzy cyklosporyną w postaci doustnej w pediatrii są porównywalne do obserwowanych u osób dorosłych.

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

Cyklosporyna nie wykazywała działania teratogennego u szczurów i królików po doustnym podaniu (w dawkach do 300 mg/kg mc. na dobę). Cyklosporyna miała działanie toksyczne na zarodek i płód, na co wskazywała zmniejszona masa ciała płodów wraz z opóźnionym rozwojem kośćca. Wartości największej dawki, po której nie obserwowano objawów toksyczności (NOEL, ang. *no observed effect level*) wynoszą mniej niż maksymalna dawka zalecana u ludzi (MRHD) obliczana na podstawie powierzchni ciała (BSA). U płodów ciężarnych samic szczura, którym dożylnie podano cyklosporynę w dawce 6 i 12 mg/kg mc. na dobę (poniżej wartości MRHD obliczanej w oparciu o BSA) obserwowano zwiększoną częstość występowania ubytku przegrody międzykomorowej.

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 doustnej u ludzi) obserwowano zwiększoną częstość występowania ubytku przegrody międzykomorowej.

Wyników tych nie uzyskano u innych gatunków, a ich znaczenie dla ludzi nie jest znane. Nie wykazano zaburzeń płodności w badaniach na szczurach obu płci.

W badaniu nad rozwojem około- i pourodzeniowym szczurów cyklosporyna zwiększała przed- i poimplantacyjną śmiertelność potomstwa oraz zmniejszała przyrost masy ciała u żywo urodzonych młodych po podaniu największej dawki wynoszącej 45 mg/kg mc. Na dobę. Wartość NOEL wynosi mniej niż MRHD w oparciu o BSA.

W badaniu płodności przeprowadzonym na szczurach nie obserwowano niepożądanego wpływu na płodność i reprodukcję po podaniu dawek do 15 mg/kg mc. na dobę (poniżej wartości MRHD obliczanej w oparciu o BSA) u samców i samic szczura.

Cyklosporynę badano w szeregu testów *in vitro* i *in vivo* w celu wykrycia działania genotoksycznego, nie stwierdzając dowodów na klinicznie istotne działania mutagenne.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki:

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

#### Skład kapsułki

Żelatyna

Glicerol

Sorbitol niekrystalizujący

Żelaza tlenek

Tytanu dwutlenek

Glicyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, w zamkniętym oryginalnym opakowaniu.

Nie przechowywać w lodówce, nie zamrażać.

Kapsułki należy pozostawić w blistrze 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**

Blistry z folii Al/Al, w tekturowym pudełku wraz z ulotką dla pacjenta.

Wielkość opakowania: 50 kapsułek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

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

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emilii Plater 53

**8. NUMERY POZWOLEŃ 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 I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.07.2002 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 01.08.2012

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