

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Equoral
100 mg/ml, perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml perorálneho roztoku obsahuje 100 mg cyklosporínu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Etanol: 120 mg/ml. Equoral perorálny roztok obsahuje 15,2 % v/v etanolu (12 % m/v).

Hydroxystearoylmakrogol-glycerol: 280 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok
Žltkastá až žltohnedá olejovitá tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Transplantačné indikácie

Transplantácia solidných orgánov

Prevenia odvrhnutia štepú po transplantácii solidného orgánu.

Liečba celulórneho odvrhnutia transplantátu u pacientov, ktorí predtým dostávali iné imunosupresíva.

Transplantácia kostnej drene

Prevenia odvrhnutia štepú po alogénnej transplantácii kostnej drene a kmeňových buniek.

Prevenia alebo liečba choroby štep proti hostiteľovi (graft-versus-host disease, GVHD).

Netransplantačné indikácie

Endogénna uveitída

Liečba strednej alebo zadnej uveitídy neinfekčnej etiológie ohrozujúcej zrak u pacientov, u ktorých konvenčná liečba zlyhala alebo spôsobila neprijateľné vedľajšie účinky.

Liečba Behcetovej uveitídy s opakovanými zápalovými záchvatmi postihujúcimi sietnicu u pacientov bez neurologických prejavov.

Nefrotický syndróm

Nefrotický syndróm závislý od steroidov alebo rezistentný voči steroidom, ktorý vznikol následkom primárnych ochorení glomerulov, napr. malých abnormalít glomerulov, fokálnej a segmentálnej glomerulosklerózy alebo membranózneho glomerulonefritídy.

Equoral sa môže použiť na dosiahnutie a udržanie remisií. Možno ho tiež použiť na udržanie remisie navodenej steroidmi, čo umožňuje ukončenie ich užívania.

Reumatoidná artritída

Liečba ťažkej, aktívnej reumatoidnej artritídy.

Psoriáza

Liečba ťažkej psoriázy u pacientov, u ktorých je konvenčná liečba nevhodná alebo neúčinná.

Atopická dermatitída

Equoral je indikovaný u pacientov s ťažkou atopickou dermatitídou, keď sa vyžaduje systémová liečba.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Udávané rozmedzia dávok na perorálne podanie majú slúžiť iba ako usmernenie.

Denné dávky Equoralu sa majú podávať rozdelené na dve dávky, rovnomerne rozložené počas dňa. Odporúča sa, aby sa Equoral podával podľa pravidelného plánu vzhľadom na dennú dobu a jedlá.

Equoral má predpisovať iba lekár so skúsenosťami s imunosupresívnou liečbou a/alebo transplantáciou orgánov, alebo lekár, ktorý úzko spolupracuje s týmto špecialistom.

Transplantácia

Transplantácia solidných orgánov

Liečba Equoralom sa má začať 12 hodín pred operáciou dávkou 10 až 15 mg/kg podanou v dvoch dávkach. Táto dávka sa ponechá ako denná dávka počas 1 až 2 týždňov po operácii a potom sa postupne znižuje podľa koncentrácií v krvi v súlade s národnými protokolmi imunosupresívnej liečby až do dosiahnutia odporúčanej udržiavacej dávky asi 2 až 6 mg/kg, ktorá sa podáva rozdelená na dve dávky.

Ak sa Equoral podáva s inými imunosupresívami (napr. kortikosteroidmi alebo ako súčasť liečby troj- alebo štvorkombináciou liekov), môžu sa použiť nižšie dávky (napr. 3 až 6 mg/kg, rozdelené na dve dávky ako začiatková liečba).

Transplantácia kostnej drene

Začiatková dávka sa má podať deň pred transplantáciou. Vo väčšine prípadov sa na tento účel zvolí koncentrát na infúzny roztok cyklosporínu. Odporúčaná intravenózna dávka je 3 až 5 mg/kg/deň. V infúziách s týmto dávkovaním sa pokračuje v období do 2 týždňov bezprostredne po transplantácii, kým sa prejde na perorálnu udržiavaciu liečbu Equoralom v denných dávkach asi 12,5 mg/kg, ktoré sa podávajú rozdelené na dve dávky.

V udržiavacej liečbe sa má pokračovať aspoň 3 mesiace (lepšie 6 mesiacov), kým sa dávka postupne zníži na nulu do 1 roka po transplantácii.

Ak sa na začatie liečby použije Equoral, odporúčaná denná dávka je 12,5 až 15 mg/kg, ktoré sa podajú rozdelené na dve dávky, a začína sa s ňou deň pred transplantáciou.

Pri gastrointestinálnych poruchách, ktoré môžu znížiť absorpciu, môžu byť potrebné vyššie dávky Equoralu, alebo použitie intravenózne liečby cyklosporínom.

Po skončení liečby cyklosporínom vznikne u niektorých pacientov GVHD, ale opätovné začatie liečby zvyčajne vyvoláva priaznivú odpoveď. V týchto prípadoch sa má podať začiatková perorálna saturačná dávka 10 až 12,5 mg/kg, nasledovaná každodenným perorálnym podávaním udržiavacej

dávky, ktorá predtým postačovala. Na liečbu miernej, chronickej GVHD sa majú použiť nízke dávky Equoralu.

Netransplantačné indikácie

Ak sa Equoral používa v ktorejkoľvek zo zavedených netrasplantačných indikácií, je potrebné dodržiavať nasledujúce všeobecné pravidlá:

Pred začiatkom liečby sa má aspoň dvomi meraniami spoľahlivo stanoviť východiskový stav funkcie obličiek. Odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (estimated glomerular filtration rate, eGFR) podľa vzorca MDRD sa môže použiť na odhad funkcie obličiek u dospelých a vhodný vzorec sa má použiť na stanovenie eGFR u pediatrických pacientov. Vzhľadom na to, že Equoral môže spôsobiť zhoršenie funkcie obličiek, je nevyhnutné často kontrolovať funkciu obličiek. Ak eGFR klesne o viac ako 25 % pod východiskovú hodnotu pri viac ako jednom meraní, má sa dávkovanie Equoralu znížiť o 25 % až 50 %. Ak pokles eGFR oproti východiskovej hodnote prekročí 35 %, treba zvážiť ďalšie zníženie dávky Equoralu. Tieto odporúčania platia aj v prípade, že sú hodnoty pacienta stále v normálnom rozmedzí laboratória. Ak zníženie dávky nepostačuje na zlepšenie eGFR do jedného mesiaca, liečba Equoralom sa musí ukončiť (pozri časť 4.4).

Vyžaduje sa pravidelná kontrola krvného tlaku.

Pred začiatkom liečby je potrebné stanoviť bilirubín a parametre na vyhodnotenie funkcie pečene a odporúča sa dôkladné sledovanie počas liečby. Stanovenie sérových lipidov, draslíka, horčika a kyseliny močovej sa odporúča pred začiatkom liečby a pravidelne počas liečby.

Občasné sledovanie koncentrácií cyklosporínu v krvi môže mať význam pri netransplantačných indikáciách, napr. ak sa podáva Equoral spolu s inými látkami, ktoré môžu ovplyvňovať farmakokinetiku cyklosporínu alebo v prípade nezvyčajnej klinickej odpovede (napr. nedostatočná účinnosť alebo zvýšená lieková intolerancia, ako je dysfunkcia obličiek).

Normálna je perorálna cesta podania. Ak sa použije infúzny koncentrát, má sa starostlivo zvážiť podanie primeranej intravenózne dávky, ktorá zodpovedá perorálnej dávke. Odporúča sa konzultácia s lekárom, ktorý má skúsenosti s použitím cyklosporínu.

Okrem pacientov s endogénnou uveitídou ohrozujúcou zrak a detí s nefrotickým syndrómom, celková denná dávka nikdy nesmie prekročiť 5 mg/kg.

Na udržiavaciu liečbu sa má najnižšia účinná a dobre tolerovaná dávka stanoviť individuálne.

Liečbu Equoralom je potrebné ukončiť u pacientov, u ktorých sa v danom čase (podrobné informácie pozri nižšie) nepodarí dosiahnuť adekvátnu odpoveď alebo účinná dávka nezodpovedá zavedeným bezpečnostným postupom.

Endogénna uveitída

Na dosiahnutie remisie sa odporúča začať dávkou 5 mg/kg/deň, ktorá sa podáva perorálne rozdelená na dve dávky, kým sa dosiahne remisia aktívneho uveálneho zápalu a zlepšenie zrakovej ostrosti. V refraktérnych prípadoch je možné na obmedzený čas zvýšiť dávku na 7 mg/kg/deň.

Na dosiahnutie počiatočnej remisie alebo na potlačenie zápalových očných záchvatov možno pridať systémovú liečbu kortikosteroidmi v denných dávkach 0,2 až 0,6 mg/kg prednizónu, alebo ekvivalent tejto dávky, ak situáciu nemožno dostatočne zvládnuť samotným Equoralom. Dávku kortikosteroidov možno po 3 mesiacoch znížiť na najnižšiu účinnú dávku.

Na udržiavaciu liečbu sa má dávkovanie pomaly znižovať na najnižšiu účinnú hladinu, ktorá počas fázy remisie nemá prekročiť 5 mg/kg/deň.

Infekcie ako príčina uveitídy sa majú vylúčiť predtým, ako sa môžu použiť imunosupresíva.

Nefrotický syndróm

Na dosiahnutie remisie sa odporúčaná denná dávka podáva rozdelená na 2 perorálne dávky.

Ak je funkcia obličiek (okrem proteinúrie) normálna, odporúčaná denná dávka je nasledujúca:

- dospelí: 5 mg/kg
- deti: 6 mg/kg.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nesmie začiatková dávka prekročiť 2,5 mg/kg/deň.

Kombinácia Equoralu s nízkymi dávkami perorálnych kortikosteroidov sa odporúča, ak účinok samotného Equoralu nie je uspokojivý, zvlášť u pacientov rezistentných voči steroidom.

Čas na zlepšenie je v závislosti od typu glomerulopatie od 3 do 6 mesiacov. Ak sa nepozoruje zlepšenie po tomto období, liečba Equoralom sa má ukončiť.

Dávky sa majú individuálne upraviť podľa účinnosti (proteinúrie) a bezpečnosti, nemajú však prekročiť 5 mg/kg/deň u dospelých a 6 mg/kg/deň u detí.

Na udržiavaciu liečbu sa má dávka pomaly znižovať na najnižšiu účinnú hladinu.

Reumatoidná artritída

Počas prvých 6 týždňov liečby je odporúčaná dávka 3 mg/kg/deň, ktorá sa podáva perorálne rozdelená na 2 dávky. Ak je účinok nedostatočný, možno dennú dávku potom postupne zvyšovať podľa znášanlivosti, nemá však prekročiť 5 mg/kg. Na dosiahnutie plnej účinnosti môže byť potrebných až 12 týždňov liečby Equoralom.

Na udržiavaciu liečbu sa dávka musí titrovať individuálne podľa znášanlivosti na najnižšiu účinnú hladinu.

Equoral sa môže podávať v kombinácii s nízkymi dávkami kortikosteroidov a/alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) (pozri časť 4.4). Equoral možno tiež kombinovať s nízkymi dávkami metotrexátu podávanými týždenne pacientom, u ktorých samotný metotrexát nevyvoláva dostatočnú odpoveď, na začiatku podávaním 2,5 mg/kg Equoralu denne rozdelených na 2 dávky, s možnosťou zvýšenia dávky podľa znášanlivosti.

Psoriáza

Liečbu Equoralom majú začať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou psoriázy. Vzhľadom na variabilitu tejto choroby sa musí pri liečbe postupovať individuálne. Na navodenie remisie sa odporúča začiatková dávka 2,5 mg/kg/deň, ktorá sa podáva perorálne rozdelená na 2 dávky. Ak po 1 mesiaci nedôjde k zlepšeniu, môže sa denná dávka postupne zvyšovať, ale nemá prekročiť 5 mg/kg. Liečba sa má ukončiť u pacientov, u ktorých nemožno dosiahnuť dostatočné zlepšenie stavu psoriatických lézií počas 6 týždňov pri dávke 5 mg/kg/deň, alebo u ktorých účinná dávka nie je v súlade so zavedenými bezpečnostnými postupmi (pozri časť 4.4).

Začiatkové dávky 5 mg/kg/deň sú opodstatnené u pacientov, ktorých stav vyžaduje rýchle zlepšenie. Po dosiahnutí uspokojivej odpovede možno prestať užívať Equoral a následný relaps zvládnuť opätovným podávaním Equoralu v dávke, ktorá bola predtým účinná. U niektorých pacientov môže byť potrebná nepretržitá udržiavacia liečba.

Na udržiavaciu liečbu sa musia dávky individuálne titrovať na najnižšiu účinnú hladinu a nemajú prekročiť 5 mg/kg/deň.

Atopická dermatitída

Liečbu Equoralom majú začať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou atopickej dermatitídy. Vzhľadom na variabilitu tejto choroby sa musí pri liečbe postupovať individuálne. Odporúčané dávky sú v rozmedzí 2,5 až 5 mg/kg/deň a podávajú sa perorálne, rozdelené na 2 dávky.

Ak začiatková dávka 2,5 mg/kg/deň nevyvolá uspokojivú odpoveď v priebehu 2 týždňov, dennú dávku možno rýchlo zvýšiť až na maximum 5 mg/kg/deň. Vo veľmi ťažkých prípadoch je rýchle a primerané zvládnutie choroby pravdepodobnejšie pri začiatkovej dávke 5 mg/kg/deň. Po dosiahnutí uspokojivej odpovede možno dávku postupne znižovať a ak je to možné, liečba Equoralom sa má ukončiť. Následný relaps je možné zvládnuť ďalším liečebným cyklom Equoralom.

Hoci liečebný cyklus trvajúci 8 týždňov môže postačovať na vymiznutie ochorenia, preukázalo sa, že liečba trvajúca až 1 rok bola účinná a dobre tolerovaná, za predpokladu, že sa dodržiavajú postupy monitorovania.

Zmena liečby z pôvodnej perorálnej formy cyklosporínu na Equoral

Dostupné údaje naznačujú, že po zmene 1:1 z pôvodnej perorálnej formy cyklosporínu na Equoral sú minimálne koncentrácie cyklosporínu v plnej krvi porovnateľné. U mnohých pacientov sa však môžu objaviť vyššie maximálne koncentrácie (C_{max}) a zvýšená expozícia liečiva (AUC). U malého percentuálneho podielu pacientov sú tieto zmeny výraznejšie a môžu byť klinicky významné. Okrem toho je absorpcia cyklosporínu z Equoralu menej variabilná a korelácia medzi minimálnymi koncentraciami a expozíciou cyklosporínu (ako AUC) je silnejšia ako u pôvodnej perorálnej formy cyklosporínu.

Keďže zmena z pôvodnej perorálnej formy na Equoral môže viesť ku zvýšenej expozícii cyklosporínu, musia sa dodržiavať nasledujúce pravidlá:

U pacientov po transplantácii sa má začať s rovnakou dennou dávkou Equoralu, aká sa predtým používala pri pôvodnej perorálnej forme cyklosporínu. Minimálna koncentrácia cyklosporínu v plnej krvi sa má na začiatku monitorovať počas 4 až 7 dní po zmene na Equoral. Počas prvých 2 mesiacov po zmene sa musia navyše monitorovať ukazovatele bezpečnosti, ako je funkcia obličiek a krvný tlak. Ak sú minimálne koncentrácie cyklosporínu v krvi mimo terapeutického rozmedzia a/alebo sa zhoršujú ukazovatele klinickej bezpečnosti, dávka sa musí primerane upraviť.

U pacientov s netransplantačnými indikáciami sa má začať s rovnakou dennou dávkou Equoralu, aká sa predtým používala pri pôvodnej perorálnej forme cyklosporínu. Funkcia obličiek a krvný tlak sa majú monitorovať 2, 4 a 8 týždňov po zmene. Ak krvný tlak výrazne prekročí hodnotu pred zmenou alebo eGFR klesne o viac ako 25 % pod hodnotu stanovenú pred liečbou pôvodnou perorálnou formou cyklosporínu pri viac ako jednom meraní, dávka sa má znížiť (pozri aj „Ďalšie opatrenia“ v časti 4.4). V prípade neočakávaných toxických účinkov alebo neúčinnosti cyklosporínu sa majú tiež monitorovať minimálne koncentrácie v krvi.

Zmena perorálnych liekových foriem cyklosporínu

Prechod z jednej perorálnej liekovej formy cyklosporínu na inú je potrebné vykonať pod dohľadom lekára, vrátane monitorovania koncentrácie cyklosporínu v krvi pacientov po transplantácii.

Osobitné skupiny

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Všetky indikácie

Cyklosporín sa iba minimálne eliminuje obličkami a jeho farmakokinetika nie je výrazne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2). Vzhľadom na jeho možné nefrotoxické účinky (pozri časť 4.8) sa však odporúča starostlivo monitorovať funkciu obličiek (pozri časť 4.4).

Netransplantačné indikácie

Okrem pacientov liečených pre nefrotický syndróm nemajú cyklosporín dostávať pacienti s poruchou funkcie obličiek (pozri odsek o ďalších bezpečnostných opatreniach pri netransplantačných indikáciách v časti 4.4). Začiatková dávka u pacientov s nefrotickým syndrómom so zhoršenou funkciou obličiek nesmie prekročiť 2,5 mg/kg/deň.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Cyklosporín sa vo veľkej miere metabolizuje pečeňou. U pacientov s poruchou funkcie pečene možno pozorovať približne 2- až 3-násobné zvýšenie expozície cyklosporínu. Na udržanie koncentrácií v krvi v odporúčanom cieľovom rozmedzí (pozri časti 4.4 a 5.2) môže byť u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene potrebné znížiť dávku a odporúča sa monitorovať koncentrácie cyklosporínu v krvi až do dosiahnutia stabilných koncentrácií.

Pediatrická populácia

Do klinických štúdií boli zaradené deti staršie ako 1 rok. V niekoľkých klinických skúšaníach pediatrickí pacienti potrebovali a tolerovali vyššie dávky cyklosporínu na kg telesnej hmotnosti, ako boli dávky používané u dospelých.

Použitie Equoralu u detí s netransplantačnými indikáciami inými ako nefrotický syndróm nemožno odporučiť (pozri časť 4.4).

Starší ľudia (vo veku 65 rokov a viac)

Skúsenosti s Equoralom u starších ľudí sú obmedzené.

V klinických skúšaníach cyklosporínu pri reumatoidnej artritíde bola väčšia pravdepodobnosť u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších, že u nich vznikne systolická hypertenzia počas liečby a že sa im zvýši kreatinín v sére $\geq 50\%$ nad východiskovú hodnotu po 3 až 4 mesiacoch liečby.

Pri určovaní dávky u staršieho pacienta sa má postupovať opatrne, zvyčajne sa má začať na dolnej hranici rozmedzia dávok vzhľadom na vyššiu frekvenciu zhoršenej funkcie pečene, obličiek alebo srdca, sprievodné ochorenia alebo súbežnú liečbu a zvýšenú náchylnosť na infekcie.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Equoral perorálny roztok sa má riediť najlepšie pomarančovou alebo jablkovou šťavou. Môžu sa však použiť aj iné nápoje, napr. nealkoholické nápoje, podľa individuálneho výberu. Roztok sa má dôkladne premiešať bezprostredne pred vypitím. Vzhľadom na možnú interferenciu s enzýmovým systémom závislým od cytochrómu P450 sa na riedenie nemá použiť grapefruit alebo grapefruitová šťava (pozri časť 4.5). Pipeta nesmie prísť do styku s riediacim nápojom. Ak treba pipetu vyčistiť, nemá sa vyplachovať, ale len zvonka utrieť suchou tkaninou (pozri časť 6.6).

Opatrenia, ktoré majú byť prijaté pred manipuláciou alebo podaním lieku

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kombinácia s liekmi, ktoré obsahujú *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný) (pozri časť 4.5).

Kombinácia s liekmi, napr. bosentanom, dabigatranetexilátom a aliskirénom, ktoré sú substrátmi glykoproteínu P (P-gp), efluxného transportéra mnohých liečiv alebo bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a ktorých zvýšené koncentrácie v plazme sa spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi udalosťami (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lekársky dohľad

Equoral majú predpisovať iba lekári, ktorí majú skúsenosti s imunosupresívnou liečbou a ktorí môžu zaistiť primerané následné sledovanie pacienta, vrátane pravidelného celkového vyšetrenia, merania krvného tlaku a kontroly laboratórnych parametrov bezpečnosti. Pacientov po transplantácii, ktorí dostávajú tento liek, je potrebné sledovať v zariadeniach s náležitým laboratórnym a ďalším zdravotníckym vybavením. Lekár zodpovedný za udržiavaciu liečbu má dostať kompletnú informáciu potrebnú pri ďalšej starostlivosti o pacienta.

Lymfómy a iné malignity

Tak ako iné imunosupresíva, aj cyklosporín zvyšuje riziko vzniku lymfómov a iných malignít, najmä kože. Zvýšené riziko zrejme súvisí skôr so stupňom a trvaním imunosupresie ako s použitím jednotlivých látok.

Liečebný režim, ak zahŕňa niekoľko imunosupresív (vrátane cyklosporínu), sa má používať opatrne, pretože môže mať za následok lymfoproliferatívne poruchy a nádory solídnych orgánov, niektoré s hlásenými úmrtiami.

Vzhľadom na možné riziko malignity kože je potrebné upozorniť pacientov liečených Equoralom, obzvlášť tých, ktorí sú liečení pre psoriázu alebo atopickú dermatitídu, že sa majú vyhýbať nadmernej nechránenej expozícii slnečnému žiareniu a nemajú súčasne dostať ožarovanie ultrafialovým žiarením B alebo fotochemoterapiu PUVA.

Infekcie

Tak ako iné imunosupresíva, aj cyklosporín zvyšuje náchylnosť pacientov na vznik rôznych bakteriálnych, hubových, parazitárnych a vírusových infekcií, často vyvolaných oportúnnymi patogénmi. U pacientov liečených cyklosporínom sa pozorovali aktivácie latentných infekcií polyomavírusmi, ktoré môžu viesť k nefropatii asociovanej s polyomavírusmi (PVAN), najmä k vírusovej nefropatii BK (BKVN) alebo k progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML) asociovanej s vírusom JC. Tieto ochorenia často súvisia s vysokou celkovou imunosupresívnou záťažou a je potrebné ich vziať do úvahy pri diferenciálnej diagnostike u imunosuprimovaných pacientov so zhoršujúcou sa funkciou obličiek alebo s neurologickými symptómami. Zaznamenali sa závažné/fatálne následky. Účinné preventívne a terapeutické postupy sa majú použiť hlavne u pacientov, ktorí dostávajú kombinovanú dlhodobú imunosupresívnu liečbu.

Nefrotoxicita

Ako častá a potenciálne závažná komplikácia liečby Equoralom sa môže vyskytnúť zvýšenie sérového kreatinínu a močoviny. Tieto funkčné zmeny závisia od dávky a sú spočiatku reverzibilné a zvyčajne reagujú na zníženie dávky. Počas dlhodobej liečby môžu u niektorých pacientov vzniknúť v obličkách štruktúrne zmeny (napr. intersticiálna fibróza), ktoré je potrebné u pacientov s transplantátom obličky odlišiť od zmien spôsobených chronickou rejeckiou. Časté monitorovanie funkcie obličiek sa preto vyžaduje podľa národných smerníc pre danú indikáciu (pozri časti 4.2 a 4.8).

Hepatotoxicita

Equoral môže tiež spôsobiť reverzibilné, od dávky závislé zvýšenie sérového bilirubínu a pečenných enzýmov (pozri časť 4.8). Vyskytli sa vyžiadané a spontánne hlásenia o hepatotoxicite a poškodení pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a zlyhania pečene u pacientov liečených cyklosporínom. Väčšina hlásení sa týkala pacientov s významnými sprievodnými ochoreniami a inými ovplyvňujúcimi faktormi, vrátane infekčných komplikácií a súbežne užívaných liekov s možnými hepatotoxickými účinkami. V niektorých prípadoch, najmä u pacientov po transplantácii, boli hlásené úmrtia (pozri časť 4.8). Vyžaduje sa dôsledné monitorovanie parametrov, ktorými sa hodnotí funkcia pečene, a pri abnormálnych hodnotách môže byť potrebné zníženie dávky (pozri časti 4.2 a 5.2).

Starší pacienti (vo veku 65 rokov a viac)

Monitorovaniu funkcie obličiek u starších pacientov sa má venovať mimoriadna pozornosť.

Monitorovanie koncentrácií cyklosporínu (pozri časť 4.2)

Keď sa u pacientov po transplantácii používa Equoral, je rutinné monitorovanie koncentrácií cyklosporínu v krvi dôležitým bezpečnostným opatrením. Pri monitorovaní koncentrácií cyklosporínu v plnej krvi sa dáva prednosť použitiu špecifickej monoklonálnej protilátky (stanovenie nezmeneného liečiva); dá sa použiť aj metóda vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (HPLC), ktorou sa tiež stanovuje nezmenené liečivo. Ak sa použije plazma alebo sérum, má sa postupovať podľa štandardného protokolu na separáciu (čas a teplota). Na začiatkové monitorovanie pacientov po transplantácii pečene sa má použiť buď špecifická monoklonálna protilátka, alebo sa majú vykonať

paralelné merania s použitím špecifickej aj nešpecifickej monoklonálnej protilátky, aby sa zaistilo dávkovanie, ktoré zabezpečí primeranú imunosupresiu.

U pacientov, ktorí nie sú po transplantácii, sa odporúča občasné sledovanie koncentrácií cyklosporínu v krvi, napr. keď sa Equoral podáva súbežne s inými látkami, ktoré môžu ovplyvňovať farmakokinetiku cyklosporínu, alebo v prípade nezvyčajnej klinickej odpovede (napr. nedostatočná účinnosť alebo zvýšená lieková intolerancia, ako je dysfunkcia obličiek).

Je potrebné si uvedomiť, že koncentrácia cyklosporínu v krvi, plazme alebo sére je len jedným z mnohých faktorov, ktoré ovplyvňujú klinický stav pacienta. Získané výsledky preto majú slúžiť len ako návod na určenie dávkovania vo vzťahu k iným klinickým a laboratórnym parametrom.

Hypertenzia

Počas liečby Equoralom sa vyžadujú pravidelné kontroly krvného tlaku. Ak vznikne hypertenzia, musí sa začať vhodná antihypertenzívna liečba. Treba uprednostniť antihypertenzívum, ktoré neovplyvňuje farmakokinetiku cyklosporínu, napr. isradipín (pozri časť 4.5).

Zvýšenie krvných lipidov

Pretože sa pozorovalo reverzibilné mierne zvýšenie lipidov v krvi vyvolané Equoralom, odporúča sa stanoviť lipidy v krvi pred začatím liečby a po prvom mesiaci liečby. Ak sa zistí zvýšenie hladiny lipidov, majú sa obmedziť tuky v strave a ak je to potrebné, má sa zvážiť zníženie dávky.

Hyperkaliémia

Cyklosporín zvyšuje riziko hyperkaliémie, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Opatrnosť je potrebná aj pri súbežnom podávaní cyklosporínu s liekmi šetriacimi draslík (napr. diuretikami šetriacimi draslík, inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE), antagonistami receptorov angiotenzínu II) alebo liekmi obsahujúcimi draslík, ako aj u pacientov so stravou bohatou na draslík. V takýchto situáciách sa odporúča kontrolovať koncentrácie draslíka.

Hypomagneziémia

Cyklosporín zvyšuje klírens horčíka. Môže to mať za následok symptomatickú hypomagneziémiu, obzvlášť v období okolo transplantácie. Preto sa v období okolo transplantácie odporúča kontrolovať koncentrácie horčíka v sére, hlavne ak sú prítomné neurologické príznaky/prejavy. Ak sa to považuje za potrebné, majú sa podať doplnky horčíka.

Hyperurikémia

Opatrnosť je potrebná pri liečbe pacientov s hyperurikémiou.

Živé oslabené vakcíny

Počas liečby cyklosporínom môže byť vakcinácia menej účinná. Je potrebné vyhnúť sa použitiu živých oslabených vakcín (pozri časť 4.5).

Interakcie

Opatrnosť je potrebná pri súbežnom podávaní cyklosporínu s liekmi, ktoré podstatne zvyšujú alebo znižujú plazmatické koncentrácie cyklosporínu prostredníctvom inhibície alebo indukcie CYP3A4 a/alebo P-gp (pozri časť 4.5).

Pri začatí liečby cyklosporínom spolu s liečivami, ktoré zvyšujú koncentrácie cyklosporínu, alebo s liečivami, ktoré vykazujú nefrotoxickú synergiu, je potrebné sledovať renálnu toxicitu (pozri časť 4.5). Klinický stav pacienta je potrebné pozorne sledovať. Môže byť potrebné monitorovanie koncentrácie cyklosporínu v krvi a úprava dávky cyklosporínu.

Súbežnému použitiu cyklosporínu a takrolimu je potrebné sa vyhnúť (pozri časť 4.5).

Cyklosporín je inhibítor CYP3A4, P-gp, ktorý je efluxným transportérom mnohých liečiv a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a môže zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne užívaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportérov. Pri

súbežnom podávaní cyklosporínu s takými liekmi je potrebná opatrnosť alebo je potrebné sa ich súbežnému podávaniu vyhnúť (pozri časť 4.5). Cyklosporín zvyšuje expozíciu inhibítorom HMG-CoA-reduktázy (statíny). Pri súbežnom podávaní s cyklosporínom sa má dávkovanie statínov znížiť a súbežnému používaniu s niektorými statínmi je potrebné sa vyhnúť v súlade s odporúčaniami v ich súhrnoch charakteristických vlastností lieku. Liečba statínmi sa musí dočasne prerušiť alebo ukončiť u pacientov s prejavmi a príznakmi myopatie alebo u ktorých rizikové faktory predisponujú k ťažkému poškodeniu obličiek, vrátane sekundárneho zlyhania obličiek pri rabdomyolýze (pozri časť 4.5).

Po súbežnom podaní cyklosporínu a *lerkanidipínu* sa hodnota AUC lerkandipínu zvýšila na trojnásobok a AUC cyklosporínu sa zvýšila o 21 %. Preto je potrebné vyhnúť sa simultánnej kombinácii cyklosporínu a lerkandipínu. Podanie cyklosporínu 3 hodiny po lerkandipíne nevyvolalo zmenu AUC lerkandipínu, ale AUC cyklosporínu sa zvýšilo o 27 %. Táto kombinácia sa má preto podávať opatrne, s odstupom najmenej 3 hodín.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri netransplantačných indikáciách

Pacienti s poruchou funkcie obličiek (okrem pacientov s nefrotickým syndrómom, ktorí majú prípustný stupeň poruchy funkcie obličiek), neliečenou hypertenziou, neliečenými infekciami alebo akýmkoľvek druhom malignity nesmú dostať cyklosporín.

Pred začiatkom liečby sa má spoľahlivo stanoviť východiskový stav funkcie obličiek aspoň dvomi meraniami eGFR. Funkcia obličiek sa musí vyšetrovať často počas liečby, aby sa mohlo upravovať dávkovanie (pozri časť 4.2).

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri endogénnej uveitíde

Equoral sa musí podávať opatrne pacientom s neurologickým Behcetovým syndrómom. Neurologický stav týchto pacientov je potrebné pozorne sledovať.

S použitím cyklosporínu v Equorale u detí s endogénnou uveitídou sú len obmedzené skúsenosti.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri nefrotickom syndróme

Pacienti s abnormálnou východiskovou funkciou obličiek majú začať liečbu dávkami 2,5 mg/kg/deň a musia byť veľmi starostlivo sledovaní.

U niektorých pacientov môže byť ťažké zistiť poruchu funkcie obličiek vyvolanú Equoralom vzhľadom na zmeny funkcie obličiek, ktoré súvisia so samotným nefrotickým syndrómom. To vysvetľuje, prečo sa v zriedkavých prípadoch pozorovali zmeny štruktúry obličiek súvisiace s Equoralom bez zvýšenia kreatinínu v sére. U pacientov s malými abnormalitami glomerulov závislými od steroidov, ktorí sa liečia Equoralom dlhšie ako 1 rok, sa má zvážiť biopsia obličky.

U pacientov s nefrotickým syndrómom liečených imunosupresívami (vrátane cyklosporínu) sa príležitostne zaznamenal výskyt malignít (vrátane Hodgkinovho lymfómu).

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri reumatoidnej artritíde

Po 6 mesiacoch liečby sa má funkcia obličiek vyšetriť každých 4 až 8 týždňov v závislosti od stabilizácie ochorenia, ďalšej súbežnej liečby a sprievodných ochorení. Častejšie kontroly sú potrebné, keď sa zvyšuje dávka Equoralu alebo ak sa začína súbežná liečba nesteroidným protizápalovým liekom alebo sa zvyšuje jeho dávka. Ukončenie liečby Equoralom môže byť potrebné aj v prípade, keď nie je možné vhodnou liečbou zvládnuť hypertenziu, ktorá vznikla počas liečby.

Tak ako aj pri dlhodobej liečbe inými imunosupresívami, je potrebné pamätať na zvýšené riziko lymfoproliferatívnych porúch. Mimoriadne opatrne sa má postupovať, ak sa Equoral používa v kombinácii s metotrexátom pre ich synergické nefrotoxické pôsobenie.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri psoriáze

Ukončenie liečby Equoralom sa odporúča v prípade, keď nie je možné vhodnou liečbou zvládnuť hypertenziu, ktorá vznikla počas liečby.

Starší pacienti sa majú liečiť len pri invalidizujúcej psoriáze a zvlášť dôsledne sa má sledovať funkcia ich obličiek.

S použitím Equoralu u detí so psoriázou sú len obmedzené skúsenosti.

U pacientov so psoriázou liečených cyklosporínom, tak ako aj u pacientov, ktorí dostávajú konvenčnú imunosupresívnu liečbu, sa zaznamenal vznik malignít (najmä kože). Pri kožných léziách, ktoré sú pre psoriázu netypické a pri ktorých je podozrenie, že sú malígne alebo premalígne, sa má pred začatím liečby Equoralom vykonať biopsia. Pacienti s malígnymi alebo premalígnymi zmenami kože sa majú liečiť Equoralom len po primeranej liečbe týchto lézií a ak nie je iná možnosť úspešnej liečby psoriázy.

U niekoľkých pacientov so psoriázou liečených Equoralom sa vyskytli lymfoproliferatívne poruchy. Reagovali však priaznivo na okamžité ukončenie liečby.

Pacienti liečení Equoralom nemajú súčasne dostať ožarovanie ultrafialovým žiarením B alebo fotochemoterapiu PUVA.

Ďalšie bezpečnostné opatrenia pri atopickej dermatitíde

Ukončenie liečby Equoralom sa odporúča v prípade, keď nie je možné vhodnou liečbou zvládnuť hypertenziu, ktorá vznikla počas liečby Equoralom.

S použitím Equoralu u detí s atopickou dermatitídou sú obmedzené skúsenosti.

Starší pacienti sa majú liečiť len pri invalidizujúcej atopickej dermatitíde a zvlášť dôsledne sa má sledovať funkcia ich obličiek.

So vzplanutím atopickej dermatitídy sa bežne spája benígna lymfadenopatia, ktorá vždy zmizne spontánne alebo pri celkovom zmiernení ochorenia.

Lymfadenopatia, ktorá sa pozoruje počas liečby cyklosporínom, sa má pravidelne sledovať.

Pri lymfadenopatii, ktorá pretrváva napriek zmierneniu aktivity ochorenia, má sa ako bezpečnostné opatrenie vykonať biopsia, aby sa vylúčila prítomnosť lymfómu.

Aktívne infekcie herpes simplex je potrebné nechať vymiznúť pred začatím liečby Equoralom, nie sú však nevyhnutne dôvodom na ukončenie liečby, keď sa vyskytnú počas liečby, pokiaľ infekcia nie je závažná.

Kožné infekcie spôsobené *Staphylococcus aureus* nie sú absolútnou kontraindikáciou liečby Equoralom, majú sa však liečiť vhodným antibakteriálnym liekom. Je potrebné vyhnúť sa perorálne podávanému erytromycínu, o ktorom je známe, že môže zvyšovať koncentráciu cyklosporínu v krvi (pozri časť 4.5). Ak nie je iná alternatíva, odporúča sa dôsledne monitorovať koncentrácie cyklosporínu v krvi, funkciu obličiek a nežiaduce účinky cyklosporínu.

Pacienti liečení Equoralom nemajú súčasne dostať ožarovanie ultrafialovým žiarením B alebo fotochemoterapiu PUVA.

Použitie u detí a dospelých v netransplantačných indikáciách

Okrem liečby nefrotického syndrómu nie sú s Equoralom dostatočné skúsenosti. Jeho použitie u detí vo veku do 16 rokov nemožno odporučiť v netransplantačných indikáciách s výnimkou nefrotického syndrómu.

Pomocné látky so známym účinkom

Equoral obsahuje hydroxystearoylmakrogol–glycerol, ktorý môže vyvolávať žalúdočné ťažkosti a hnačku.

Equoral obsahuje 15,2 obj % etanolu (alkohol). Dávka 500 mg Equoralu obsahuje až do 600 mg etanolu, čo zodpovedá 15,2 ml piva; 6,3 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liekové interakcie

Z mnohých liekov, pri ktorých sa zaznamenali interakcie s cyklosporínom, sa ďalej uvádzajú tie, ktorých interakcie sú primerane preukázané a považujú sa za klinicky významné.

O rôznych látkach je známe, že buď zvyšujú alebo znižujú koncentrácie cyklosporínu v plazme alebo plnej krvi, zvyčajne inhibíciou alebo indukciou enzýmov, ktoré sa podieľajú na metabolizme cyklosporínu, najmä CYP3A4.

Cyklosporín je tiež inhibítorom CYP3A4, P-gp, ktorý je efluxným transportérom mnohých liekov a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP) a môže zvyšovať plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportérov.

Lieky, o ktorých je známe, že znižujú alebo zvyšujú biologickú dostupnosť cyklosporínu: u pacientov po transplantácii sú potrebné časté merania koncentrácií cyklosporínu a v prípade potreby sa vyžaduje úprava dávkovania, najmä na začiatku alebo pri vysadení súbežne užívaného lieku. U pacientov s netransplantačnými indikáciami je vzťah medzi koncentráciou v krvi a klinickými účinkami menej jednoznačný. Ak sa súbežne podávajú lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú koncentráciu cyklosporínu, môže byť časté vyšetrenie funkcie obličiek a dôsledné monitorovanie vedľajších účinkov súvisiacich s cyklosporínom vhodnejšie, ako meranie koncentrácie v krvi.

Lieky, ktoré zvyšujú koncentrácie cyklosporínu

Všetky inhibítory CYP3A4 a/alebo P-gp môžu viesť ku zvýšeniu koncentrácií cyklosporínu. Príklady sú: nikardipín, metoklopramid, perorálne kontraceptíva, metylprednizolón (vysoké dávky), alopurinol, kyselina cholová a jej deriváty, inhibítory proteázy, imatinib, kolchicín, nefazodón.

Makrolidové antibiotiká: Erytromycín môže zvýšiť expozíciu cyklosporínu 4- až 7-násobne, čo má niekedy za následok nefrotoxicitu. Pri klaritromycíne bolo hlásené zdvojnásobenie expozície cyklosporínu. Azitromycín zvyšuje koncentrácie cyklosporínu asi o 20 %.

Azolové antymykotiká: ketokonazol, flukonazol, itraconazol a vorikonazol môžu viac ako zdvojnásobiť expozíciu cyklosporínu.

Kanabidiol (inhibítor P-gp): Pri súbežnom podávaní s kanabidiolom boli hlásené zvýšené koncentrácie iného inhibítora kalcineurínu v krvi. Táto interakcia sa môže vyskytnúť v dôsledku inhibície efluxu črevným P-gp, čo vedie k zvýšenej biologickej dostupnosti inhibítora kalcineurínu. Cyklosporín a kanabidiol sa preto majú podávať súbežne s opatrnosťou, pričom je potrebné starostlivo sledovať vedľajšie účinky. U príjemcov transplantátu monitorujte minimálne koncentrácie cyklosporínu v plnej krvi a v prípade potreby upravte dávku cyklosporínu. U pacientov, ktorí nepodstúpili transplantáciu je potrebné zvážiť monitorovanie koncentrácie cyklosporínu v krvi a v prípade potreby úpravu dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

Verapamil zvyšuje koncentrácie cyklosporínu v krvi 2- až 3-násobne.

Súbežné podanie s telaprevirom viedlo ku približne 4,64-násobnému zvýšeniu expozície cyklosporínu normalizovanej na dávku (AUC).

Amiodarón podstatne zvyšuje plazmatickú koncentráciu cyklosporínu súbežne so zvýšením sérového kreatinínu. Táto interakcia sa môže objaviť aj dlho po vysadení amiodarónu vzhľadom na jeho veľmi dlhý polčas (približne 50 dní).

Pri danazole bolo hlásené zvýšenie koncentrácií cyklosporínu v krvi približne o 50 %.

Diltiazem (v dávkach 90 mg/deň) môže zvýšiť plazmatické koncentrácie cyklosporínu až o 50 %.

Imatinib môže zvýšiť expozíciu cyklosporínu a $C_{\max}$ približne o 20 %.

Lieky, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu

Predpokladá sa, že všetky induktory CYP3A4 a/alebo P-gp znižujú koncentrácie cyklosporínu.

Príklady liečiv, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu, sú:

barbituráty, karbamazepín, oxkarbazepín, fenytoín, nafcilín, intravenózne sulfadimidín, probukol, orlistat, *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný), tiklopidín, sulfínpyrazón, terbinafín, bosentan. Lieky, ktoré obsahujú *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný), sa nesmú používať súbežne s Equoralom pre riziko zníženia koncentrácie cyklosporínu v krvi a tým zníženia účinku (pozri časť 4.3).

Rifampicín indukuje metabolizmus cyklosporínu v čreve a pečeni. Počas súbežného podania môže byť potrebné dávky cyklosporínu zvýšiť na 3- až 5-násobok.

Oktreotid znižuje perorálnu absorpciu cyklosporínu a môže byť potrebné zvýšenie dávky cyklosporínu o 50 % alebo prechod na intravenózne podanie.

Interakcie s jedlom

Pri súbežnom požití grapefruitu a grapefruitovej šťavy sa zaznamenalo zvýšenie biologickej dostupnosti cyklosporínu.

Kombinácie so zvýšeným rizikom nefrotoxicity

Opatrnosť je potrebná pri použití cyklosporínu súbežne s inými liečivami, ktoré majú synergický nefrotoxický účinok, napr.: aminoglykozidy (vrátane gentamycínu, tobramycínu), amfotericín B, ciprofloxacín, vankomycín, trimetoprim (+ sulfametoxazol); deriváty kyseliny fibrovej (napr. bezafibrát, fenofibrát); nesteroidné protizápalové lieky (vrátane diklofenaku, naproxénu, sulindaku); melfalan; antagonisty histamínových receptorov H_2 (napr. cimetidín, ranitidín); metotrexát (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom užívaní lieku, ktorý môže vykazovať nefrotoxický synergický účinok, sa má dôsledne monitorovať funkcia obličiek. Pri významnom zhoršení funkcie obličiek sa má znížiť dávkovanie súbežne podávaného lieku alebo sa má zvážiť alternatívna liečba.

Súbežnému použitiu cyklosporínu a takrolimu je potrebné sa vyhnúť pre riziko nefrotoxicity a farmakokinetickú interakciu sprostredkovanú CYP3A4 a/alebo P-gp (pozri časť 4.4).

Vplyv liečby DAA

Farmakokinetika cyklosporínu môže byť ovplyvnená zmenami funkcie pečene počas liečby DAA v súvislosti s klírensom vírusu HCV. Na zabezpečenie nepretržitej účinnosti liečby je potrebné dôkladné monitorovanie pacienta a prípadná úprava dávky cyklosporínu.

Účinky cyklosporínu na iné lieky

Cyklosporín je inhibítor CYP3A4, P-gp, ktorý je efluxným transportérom mnohých liekov a bielkovinových transportérov organických aniónov (OATP). Súbežné podanie cyklosporínu a liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A4, P-gp a OATP, môže zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi tohto enzýmu a/alebo transportéra.

Niektoré príklady sú uvedené nižšie:

Cyklosporín môže znižovať klírens digoxínu, kolchicínu, inhibítorov HMG-CoA-reduktázy (statínov) a etopozidu. Ak sa ktorýkoľvek z týchto liekov používa súbežne s cyklosporínom, je potrebné dôsledné klinické pozorovanie, aby sa umožnila včasná detekcia toxických prejavov lieku a následná redukcia jeho dávky alebo ukončenie jeho užívania. Pri súbežnom podaní s cyklosporínom sa má dávkovanie statínov znížiť a je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu niektorých statínov

v súlade s odporúčaniami v ich súhrnoch charakteristických vlastností lieku. Zmeny expozície bežne používaných statínov pri podávaní cyklosporínu sú zhrnuté v Tabuľke 1. Liečba statínmi sa musí dočasne prerušiť alebo ukončiť u pacientov s prejavmi a príznakmi myopatie alebo u ktorých rizikové faktory predisponujú k ťažkému poškodeniu obličiek, vrátane sekundárneho zlyhania obličiek pri rabdomyolýze.

Tabuľka 1 Súhrn zmien expozície bežne používaných statínov pri podávaní cyklosporínu

Statín	Dostupné dávky	Násobok expozície ako zmena pri cyklosporíne
Atorvastatín	10-80 mg	8-10
Simvastatín	10-80 mg	6-8
Fluvastatín	20-80 mg	2-4
Lovastatín	20-40 mg	5-8
Pravastatín	20-80 mg	5-10
Rosuvastatín	5-40 mg	5-10
Pitavastatín	1-4 mg	4-6

Pri súbežnom podávaní cyklosporínu s lerkanidipínom sa odporúča opatrnosť (pozri časť 4.4).

Pri súbežnom podaní cyklosporínu a aliskirénu, substrátu P-gp sa C_{max} aliskirénu zvýšila približne 2,5-násobne a AUC asi 5-násobne. Farmakokinetický profil cyklosporínu sa však výrazne nezmenil. Súbežné podávanie cyklosporínu a aliskirénu sa neodporúča (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie dabigatranetexilátu sa neodporúča pre inhibičný účinok cyklosporínu na P-gp (pozri časť 4.3).

Súbežné podávanie nifedipínu s cyklosporínom môže viesť ku zvýšenému výskytu hyperplázie d'asien v porovnaní s cyklosporínom, keď sa podáva samotný.

Zistilo sa, že súbežné používanie diklofenaku a cyklosporínu vedie k významnému zvýšeniu biologickej dostupnosti diklofenaku, s možným následkom reverzibilného zhoršenia funkcie obličiek. Zvýšenie biologickej dostupnosti diklofenaku je najpravdepodobnejšie vyvolané znížením jeho intenzívnej metabolizácie pri prvom prechode pečeňou. Ak sa s cyklosporínom podávajú nesteroidné protizápalové lieky s nízkou metabolizáciou pri prvom prechode pečeňou (napr. kyselina acetylsalicylová), neočakáva sa zvýšenie ich biologickej dostupnosti.

Zvýšenie sérového kreatinínu sa pozorovalo v klinických skúšaníach everolimu alebo sirolimu v kombinácii s plnou dávkou cyklosporínu v mikroemulzii. Tento účinok je často reverzibilný po znížení dávky cyklosporínu. Everolimus a sirolimus mali len malý vplyv na farmakokinetiku cyklosporínu. Súbežné podávanie s cyklosporínom významne zvyšuje koncentrácie everolimu a sirolimu v krvi.

Opatrnosť sa vyžaduje pri súbežnom používaní liekov šetriacich draslík (napr. diuretiká šetriace draslík, inhibitory ACE, antagonisty receptora angiotenzínu II) alebo liekov obsahujúcich draslík, pretože to môže spôsobiť významné zvýšenie draslíka v sére (pozri časť 4.4).

Cyklosporín môže zvýšiť plazmatické koncentrácie repaglinidu a zvýšiť tak riziko hypoglykémie.

Súbežné podanie bosentanu a cyklosporínu zdravým dobrovoľníkom niekoľkonásobne zvýšilo expozíciu bosentanu a expozícia cyklosporínu klesla o 35 %. Súbežné podávanie cyklosporínu a bosentanu sa neodporúča (pozri vyššie odsek „Lieky, ktoré znižujú koncentrácie cyklosporínu“ a časť 4.3).

Podanie viacerých dávok ambrisentanu a cyklosporínu zdravým dobrovoľníkom malo za následok približne dvojnásobné zvýšenie koncentrácie ambrisentanu, zatiaľ čo koncentrácia cyklosporínu sa zvýšila minimálne (asi o 10 %).

Výrazne zvýšená expozícia antracyklínovým antibiotikám (napr. doxorubicínu, mitoxantrónu, daunorubicínu) sa pozorovala u onkologických pacientov po intravenóznom podaní antracyklínových antibiotík súbežne s veľmi vysokými dávkami cyklosporínu.

Počas liečby cyklosporínom môže byť očkovanie menej efektívne a použitiu živých oslabených vakcín je potrebné sa vyhnúť.

Interakcie vedúce k zníženiu hladín iných liekov

Súbežné podávanie cyklosporínu a mykofenolátu sodného alebo mykofenolát mofetilu u pacientov po transplantácii môže znížiť priemernú expozíciu kyseline mykofenolovej o 20 -50 % v porovnaní s inými imunosupresívami. Tieto informácie je potrebné vziať do úvahy obzvlášť v prípade prerušenia alebo ukončenia liečby cyklosporínom.

Súbežné podávanie jednorázovej dávky cyklosporínu (200 mg alebo 600 mg) s jednorázovou dávkou eltrombopagu (50 mg) viedlo k zníženiu celkovej plazmatickej expozície AUC_{inf} eltrombopagu o 18 % až 24 % a C_{max} o 25 % až 39 %. Úprava dávky eltrombopagu je povolená počas cyklu liečby na základe počtu trombocytov pacienta. Počet trombocytov sa má kontrolovať najmenej týždenne počas 2 až 3 týždňov, keď sa eltrombopag podáva súbežne s cyklosporínom. Dávku eltrombopagu môže byť potrebné zvýšiť na základe týchto stanovení počtu trombocytov.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne primerané alebo dobre kontrolované klinické štúdie s cyklosporínom u gravidných žien. Existuje určité množstvo údajov o použití cyklosporínu u gravidných pacientok zo skúseností po uvedení lieku na trh, vrátane transplantáčnych registrov a publikovanej literatúry, pričom väčšina z nich je dostupná od príjemcov transplantátu. U gravidných žien po transplantácii, ktoré dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je riziko predčasného pôrodu (< 37 týždňov).

Štúdie embryofetálneho vývoja (EFD) s cyklosporínom na potkanoch preukázali embryofetálnu toxicitu pri nižších dávkach, ako je maximálna odporúčaná dávka pre ľudí (MRHD) na základe veľkosti povrchu tela (BSA) (pozri časť 5.3).

Equoral sa nemá použiť v gravidite, pokiaľ možný prínos liečby pre matku nepreváži možné riziko pre plod. U gravidných žien je potrebné zvážiť aj obsah alkoholu v Equorale (pozri časť 4.4).

Publikované údaje z Národného transplantáčného tehotenského registra (NTTR) popisujú výsledky tehotenstva žien užívajúcich cyklosporín po prijatí transplantátu obličky (482), pečene (97) a srdca (43). Údaje naznačujú úspešný priebeh gravidity s porodením živého dieťaťa u 76 % príjemkýň transplantátu obličky, 76,9 % príjemkýň transplantátu pečene a 64 % príjemkýň transplantátu srdca. Predčasný pôrod (< 37 týždňov) sa zaznamenal u 52 % príjemkýň transplantátu obličky, 35 % príjemkýň transplantátu pečene a 35 % príjemkýň transplantátu srdca.

Zaznamenaná frekvencia potratov a závažných vrodených chýb bola porovnateľná s frekvenciou v bežnej populácii. Potenciálny priamy účinok cyklosporínu na materskú hypertenziu, preeklampsiu, infekcie alebo cukrovku nie je možné vylúčiť vzhľadom na obmedzenia spojené s registrami a hláseniami o bezpečnosti po uvedení lieku na trh.

Je dostupný obmedzený počet pozorovaní u detí až do veku približne 7 rokov, ktoré boli *in utero* vystavené cyklosporínu. Funkcia obličiek a krvný tlak u týchto detí boli normálne.

Dojčenie

Cyklosporín prechádza do materského mlieka. Vzhľadom na možné závažné nežiaduce účinky u dojčených detí, ktoré môže vyvolať Equoral, matky liečené Equoralom nesmú dojčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie, alebo ukončiť liečbu týmto liekom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre novorodenca/dojča a významu liečby pre matku.

Obmedzené údaje naznačujú, že pomer koncentrácie cyklosporínu v mlieku a v krvi matky bol v rozmedzí 0,17 až 1,4. Na základe príjmu mlieka u dojčiat bola najvyššia odhadovaná dávka cyklosporínu prijatá plne dojčeným dieťaťom približne 2 % dávky upravenej podľa hmotnosti matky.

U dojčiacich žien je potrebné zvážiť aj obsah alkoholu v Equorale (pozri časť 4.4).

Fertilita

Údaje o pôsobení Equoralu na fertilitu ľudí sú obmedzené (pozri časť 5.3). U samcov alebo samíc potkanov sa nepozorovali žiadne vedľajšie účinky z hľadiska fertility až do 15 mg/kg/deň (menej ako MRHD na základe BSA) (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Equoral môže spôsobiť neurologické poruchy a poruchy videnia (pozri časť 4.8). Equoral má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Opatrnosť je potrebná pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov. Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Hlavné nežiaduce účinky pozorované v klinických štúdiách počas liečby cyklosporínom zahŕňajú poruchu funkcie obličiek, tremor, hirtutizmus, hypertenziu, hnačku, anorexiu, nauzeu a vracanie.

Mnohé nežiaduce účinky spojené s liečbou cyklosporínom závisia od dávky a reagujú na zníženie dávky. Celkové spektrum nežiaducich účinkov v rôznych indikáciách je v podstate rovnaké; sú však rozdiely v ich výskyte a závažnosti. Ako dôsledok vyšších začiatkových dávok a dlhšej udržiavacej liečby, ktoré sa vyžadujú po transplantácii, sú nežiaduce účinky častejšie a zvyčajne závažnejšie u pacientov po transplantácii ako u pacientov liečených pre iné indikácie.

Po intravenóznom podaní sa pozorovali anafylaktoidné reakcie (pozri časť 4.4).

Infekcie a nákazy

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko infekcií (vírusových, bakteriálnych, hubových, parazitárnych) (pozri časť 4.4). Môžu sa vyskytnúť generalizované aj lokalizované infekcie. Existujúce infekcie sa tiež môžu zhoršiť a reaktivácia polyomavírusových infekcií môže viesť k nefropatii asociovanej s polyomavírusmi (PVAN) alebo k progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML) súvisiacej s vírusom JC. Zaznamenali sa závažné a/alebo až fatálne následky.

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko vzniku lymfómov alebo lymfoproliferatívnych porúch a iných malignít, najmä kože. Frekvencia malignít sa zvyšuje s intenzitou a trvaním liečby (pozri časť 4.4). Niektoré malignity môžu viesť k úmrtiu.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií z klinických skúšaní

Nežiaduce reakcie z klinických skúšaní (Tabuľka 2) sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA. V rámci každej orgánovej triedy sú usporiadané podľa frekvencie, najčastejšie sú uvedené ako prvé. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti. Okrem toho usporiadanie podľa kategórií frekvencie pre každý nežiaduci účinok vychádza z konvencie CIOMS III: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie na liek z klinických skúšaní

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: leukopénia

Menej časté: anémia, trombocytopenia

Zriedkavé: mikroangiopatická hemolytická anémia, hemolyticko-uremický syndróm

Neznáme:* trombotická mikroangiopatia, trombotická trombocytopenická purpura

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté: hyperlipidémia

Časté: hyperglykémia, hyperurikémia, hyperkaliémia, hypomagneziémia, anorexia

Poruchy nervového systému

Veľmi časté: tremor, bolesť hlavy

Časté: kŕče, parestézia

Menej časté: encefalopatia vrátane syndrómu reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (PRES), prejavy a príznaky ako sú kŕče, zmätenosť, dezorientácia, znížená reaktivita, agitovanosť, nespavosť, poruchy zraku, kortikálna slepota, kóma, paréza, cerebelárna ataxia

Zriedkavé: motorická polyneuropatia

Veľmi zriedkavé: edém optického disku, vrátane edému papily, s možným poškodením zraku sekundárne pri benígnej intrakraniálnej hypertenzii

Neznáme:* migréna

Poruchy ucha a labyrintu

Neznáme:* porucha sluchu

Poruchy ciev

Veľmi časté: hypertenzia

Časté: návaly horúčavy

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea, vracanie, nepríjemné pocity/bolesť brucha, hnačka, hyperplázia d'asien, peptický vred

Zriedkavé: pankreatitída

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté: abnormálna funkcia pečene (pozri časť 4.4)

Neznáme:* hepatotoxicita a poškodenie pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a zlyhania pečene niekedy s fatálnym následkom (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: hirsutizmus

Časté: akné, hypertrichóza

Menej časté: alergické vyrážky

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: svalové kŕče, myalgia

Zriedkavé: svalová slabosť, myopatia

Neznáme: bolesť dolných končatín

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi časté: dysfunkcia obličiek (pozri časť 4.4)

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavé: poruchy menštruačného cyklu, gynekomastia

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: pyrexia, únava

Menej časté: edém, zvýšenie telesnej hmotnosti

*Nežiaduce udalosti hlásené z postmarketingových sledovaní, kde frekvencia nežiaducich reakcií na liek (ADR) nie je známa pre chýbajúce informácie.

#Vo fáze po uvedení lieku na trh bola u pacientov s vysokými hladinami cyklosporínu hlásená porucha sluchu.

Iné nežiaduce reakcie na liek zo skúseností po uvedení lieku na trh

Po uvedení lieku na trh sa vyskytli vyžiadané a spontánne hlásenia o hepatotoxicite a poškodení funkcie pečene vrátane cholestázy, žltacky, hepatitídy a zlyhania pečene u pacientov liečených cyklosporínom. Väčšina hlásení sa týkala pacientov s významnými sprievodnými ochoreniami, základnými ochoreniami a inými ovplyvňujúcimi faktormi, vrátane infekčných komplikácií a súbežne užívaných liekov s hepatotoxickým potenciálom. V niektorých prípadoch, najmä u pacientov po transplantácii, boli hlásené úmrtia (pozri časť 4.4).

Akútna a chronická nefrotoxicita

U pacientov liečených inhibítorom kalcineurínu (CNI) vrátane cyklosporínu a liečebných režimov, ktorých súčasťou je cyklosporín, je zvýšené riziko vzniku akútnej alebo chronickej nefrotoxicity. V klinických skúšaníach a postmarketingových sledovaniach sa vyskytli hlásenia súvisiace s používaním cyklosporínu. V prípadoch akútnej nefrotoxicity udávali poruchy homeostázy minerálov, napr. hyperkaliémia, hypomagneziémia a hyperurikémia. Prípady s chronickými morfológickými zmenami zahŕňali arteriolárnu hyalinózu, tubulárnu atrofiu a intersticiálnu fibrózu (pozri časť 4.4).

Bolesť dolných končatín

V spojitosti s cyklosporínom boli hlásené ojedinelé prípady bolesti dolných končatín. Bolesť dolných končatín sa tiež zaznamenala ako súčasť syndrómu bolesti vyvolaného inhibítorom kalcineurínu (CIPS).

Pediatrická populácia

V klinických štúdiách so štandardným dávkovaním cyklosporínu boli zaradené deti vo veku od 1 roku, u ktorých bol bezpečnostný profil porovnateľný s dospelými.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

LD₅₀ cyklosporínu pri perorálnom podaní je 2 329 mg/kg u myší, 1 480 mg/kg u potkanov a > 1 000 mg/kg u králikov. LD₅₀ pri intravenóznom podaní je 148 mg/kg u myší, 104 mg/kg u potkanov a 46 mg/kg u králikov.

Symptómy

Skúsenosti s akútnym predávkovaním cyklosporínom sú obmedzené. Perorálne podané dávky cyklosporínu až do 10 g (približne 150 mg/kg) sa znášali s pomerne nevýznamnými klinickými následkami, ako sú vracanie, ospalosť, bolesť hlavy, tachykardia a u niekoľkých pacientov stredne závažné reverzibilné poškodenie funkcie obličiek. Závažné prejavy intoxikácie však boli hlásené po neúmyselnom parenterálnom predávkovaní cyklosporínom u predčasne narodených detí.

Liečba

Vo všetkých prípadoch predávkovania sa má začať so všeobecnými podpornými opatreniami a následne sa má podať symptomatická liečba. Indukované vracanie a výplach žalúdka môžu byť užitočné počas prvých hodín po požití. Cyklosporín nie je vo väčšom rozsahu dialyzovateľný, ani sa nedá dobre odstrániť hemoperfúziou cez aktívne uhlie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunosupresíva, inhibítory kalcineurínu, ATC kód: L04AD01.

Cyklosporín (známy tiež ako cyklosporín A) je cyklický polypeptid zložený z 11 aminokyselín. Je to silné imunosupresívum, ktoré u zvierat predlžuje prežívanie alogénnych transplantátov kože, srdca, obličiek, pankreasu, kostnej drene, tenkého čreva a pľúc. Štúdie ukazujú, že cyklosporín potláča vznik reakcií sprostredkovaných bunkami vrátane imunity voči alotransplantátu, oneskorenú kožnú precitlivosť, experimentálnu alergickú encefalomyelitídu, artritídu z podania Freundovho adjuvans, chorobu štetu-proti-hostiteľovi (graft-versus-host disease, GVHD), a tiež tvorbu protilátok závislú od T buniek. Na bunkovej úrovni tlmí tvorbu a uvoľňovanie lymfokínov vrátane interleukínu 2 (T-cell growth factor, TCGF). Cyklosporín zjavne blokuje lymfocyty v kľudovej fáze G₀ alebo G₁ bunkového cyklu a tlmí uvoľňovanie lymfokínov z aktivovaných T buniek, vyvolané antigénom.

Všetky dostupné dôkazy naznačujú, že cyklosporín pôsobí špecificky a reverzibilne na lymfocyty. Na rozdiel od cytostatík netlmí hemopoézu a neovplyvňuje funkciu fagocytov.

U človeka sa uskutočnili úspešné transplantácie solidných orgánov a kostnej drene, pri ktorých sa cyklosporín použil na prevenciu a liečbu odvrhnutia štetu a GVHD. Po transplantácii pečene sa cyklosporín s úspechom použil u pacientov s pozitivitou aj negativitou na vírus hepatitídy C (HCV). Prospešné účinky liečby cyklosporínom sa dokázali aj pri rôznych ochoreniach, o ktorých sa vie alebo sa predpokladá, že sú autoimunitného pôvodu.

Pediatrická populácia:

Preukázalo sa, že cyklosporín je účinný pri nefrotickom syndróme závislom od steroidov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní Equoralu sa maximálne koncentrácie cyklosporínu v krvi dosiahli do 1 - 2 hodín. Absolútna perorálna biologická dostupnosť cyklosporínu po podaní Equoralu je 20 až 50 %. Pokles AUC o približne 13 % a C_{max} o 33 % sa pozoroval, keď sa Equoral podal s jedlom s vysokým obsahom tuku. Súvislosť medzi podanou dávkou a expozíciou (AUC) cyklosporínu je lineárna v rozmedzí terapeutických dávok. Intersubjektívna a intrasubjektívna variabilita AUC a C_{max} je približne 10 – 20 %. Equoral perorálny roztok a mäkké želatínové kapsuly sú bioekvivalentné.

Podanie Equoralu má za následok o 59 % vyššiu C_{max} a približne 29 % vyššiu biologickú dostupnosť ako podanie cyklosporínu v inej perorálnej forme. Dostupné údaje naznačujú, že po zmene z cyklosporínu mäkkých želatínových kapsúl na Equoral mäkké želatínové kapsuly v pomere 1:1 sú minimálne koncentrácie v krvi porovnateľné a zostávajú v požadovanom terapeutickom rozmedzí. Podanie Equoralu zlepšuje linearitu expozície cyklosporínu (AUC_B) v závislosti od dávky. Dôsledkom je konzistentnejší profil absorpcie s menším vplyvom súčasného príjmu jedla alebo denného rytmu ako pri cyklosporíne v inej perorálnej forme.

Distribúcia

Cyklosporín sa distribuuje prevažne mimo krvného objemu, s priemerným zdanlivým distribučným objemom 3,5 l/kg. V krvi je 33 až 47 % cyklosporínu prítomného v plazme, 4 až 9 % v lymfocytoch, 5 až 12 % v granulocytoch a 41 až 58 % v erytrocytoch. Približne 90 % cyklosporínu v plazme sa viaže na bielkoviny, väčšinou lipoproteíny.

Biotransformácia

Cyklosporín sa vo veľkej miere metabolizuje na približne 15 metabolitov. Metabolizmus prebieha najmä v pečeni pôsobením cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4) a hlavné metabolické dráhy sú mono- a dihydroxylácia a N-demetylácia v rôznych častiach molekuly. Všetky doposiaľ identifikované metabolity obsahujú intaktnú peptidickú štruktúru pôvodnej zlúčeniny, niektoré vykazujú slabú imunosupresívnu aktivitu (až do jednej desatiný nezmeneného liečiva).

Eliminácia

Eliminuje sa predovšetkým žľou, len 6 % perorálnej dávky sa vylučuje močom, iba 0,1 % sa vylučuje močom ako nezmenené liečivo.

Údaje o terminálnom polčase cyklosporínu sa značne líšia v závislosti od použitého spôsobu stanovenia a cieľovej populácie. Terminálny polčas je v rozmedzí od 6,3 hodiny u zdravých dobrovoľníkov do 20,4 hodiny u pacientov s ťažkou chorobou pečene (pozri časti 4.2 a 4.4). Eliminačný polčas u pacientov po transplantácii obličky bol približne 11 hodín, v rozmedzí medzi 4 a 25 hodinami.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

V štúdiu u pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek predstavoval systémový klírens približne dve tretiny priemerného systémového klírensu pacientov s normálne fungujúcimi obličkami. Menej ako 1 % podanej dávky sa odstráni dialýzou.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene možno pozorovať 2- až 3-násobné zvýšenie expozície cyklosporínu. V štúdiu s pacientmi s ťažkou chorobou pečene, s cirhózou potvrdenou biopsiou, bol terminálny polčas 20,4 hodín (v rozmedzí medzi 10,8 a 48,0 hodinami) v porovnaní so 7,4 až 11,0 hodinami u zdravých osôb.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické údaje u pediatrických pacientov, ktorým sa podával cyklosporín sú veľmi obmedzené. U 15 pacientov po transplantácii obličky vo veku 3 - 16 rokov bol klírens cyklosporínu z plnej krvi po intravenóznom podaní cyklosporínu $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (stanovenie: Cyclo-trac specific RIA). V štúdiu so 7 pacientmi po transplantácii obličky vo veku 2 - 16 rokov bol klírens cyklosporínu v rozmedzí 9,8 - 15,5 ml/min/kg. U 9 pacientov po transplantácii pečene vo veku 0,65 - 6 rokov bol klírens $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (stanovenie: HPLC). V porovnaní s dospelými po transplantácii sú rozdiely biologickej dostupnosti medzi perorálnymi formami cyklosporínu u detí a dospievajúcich porovnateľné s rozdielmi, ktoré sa pozorujú u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Teratogénne účinky cyklosporínu na potkanoch a králikoch pri perorálnom podávaní (do 300 mg/kg/deň) neboli preukázané. Cyklosporín bol embryotoxický a fetotoxický, čo možno usudzovať zo zníženej hmotnosti plodov a spomalenia vývoja kostry. Hodnoty NOEL sú nižšie ako maximálna odporúčaná denná dávka pre ľudí (MRHD) na základe plochy povrchu tela (BSA). Gravidné potkanie samice, ktoré dostávali cyklosporín intravenózne v dávke 6 a 12 mg/kg/deň (menej ako MRHD na základe BSA), mali plody so zvýšenou incidenciou defektov komorovej priehradky.

V dvoch publikovaných výskumných štúdiách sa u králikov intrauterinne vystavených cyklosporínu (10 mg/kg/deň subkutánne) preukázal znížený počet nefrónov, hypertrofia obličiek, systémová hypertenzia a progredujúca insuficiencia obličiek až do veku 35 týždňov. Tieto nálezy sa nepreukázali u iných živočíšnych druhov a ich významnosť pre ľudí nie je známa. V štúdiách perinatálneho a postnatálneho vývoja u potkanov zvýšil cyklosporín pre- a post-implentačnú mortalitu potomstva a znížil prírastok telesnej hmotnosti prežívajúcich mláďat pri dávke 45 mg/kg/deň. Hodnoty NOEL sú nižšie ako maximálna odporúčaná denná dávka pre ľudí (MRHD) na základe plochy povrchu tela (BSA).

V štúdiu fertility u potkanov sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky na fertilitu a reprodukciu potkaních samcov a samíc až do dávky 15 mg/kg/deň (menej ako MRHD na základe BSA).

Genotoxicita cyklosporínu sa testovala v rade testov *in vitro* a *in vivo* bez preukázania klinicky významného mutagénneho potenciálu.

Štúdie karcinogenity sa vykonali na potkaních a myších samcoch a samiciach. V štúdiu na myšiach trvajúcej 78 týždňov sa pri dávkach 1, 4 a 16 mg/kg/deň dokázal štatisticky významný sklon ku vzniku lymfocytových lymfómov u samíc a výskyt hepatocelulárnych karcinómov u samcov pri strednej dávke bol významne vyšší ako kontrolná hodnota. V štúdiu na potkanoch trvajúcej 24 mesiacov, ktorá sa vykonala s dávkami 0,5, 2 a 8 mg/kg/deň, bol výskyt adenómov Langerhansových ostrovčekov pri nízkej hladine dávok významne vyšší ako kontrolná hodnota. Hepatocelulárne karcinómy a adenómy Langerhansových ostrovčekov nezáviseli od dávky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

etanol, bezvodý
polyglycerol (3) monooleát (E475)
polyglycerol (10) monooleát
hydroxystearoylmakrogol-glycerol

6.2 Inkompatibility

Pri kontakte s plastom môže dôjsť k sorpcii cyklosporínu. Na zriedenie lieku sa preto nemôžu používať plastové nádoby.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky v neporušenom obale.

Po prvom otvorení fľaše sa Equoral perorálny roztok musí spotrebovať do 2 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pri teplote nižšej ako 20 °C môže dôjsť k zakaleniu roztoku. V takomto prípade sa odporúča zahriať roztok na teplotu miestnosti (25 °C), aby došlo k vymiznutiu zákalu. Akýkoľvek prípadne vzniknutý zákal nemá vplyv na účinnosť alebo dávkovanie roztoku. Neuchovávať v chladničke alebo mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

60 ml hnedá sklenená fľaša, plastový skrutkovací uzáver bezpečný pred deťmi, dávkovacia pipeta a plastová zátku s hadičkou v plastovom obale, polystyrénový tvarovaný obal, návod na použitie, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľa.

Veľkosť balenia: 50 ml roztoku

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Equoral perorálny roztok sa odmeriava priloženou dávkovacou pipetou a riedi sa pomarančovou šťavou alebo iným nealkoholickým nápojom (grapefruitová šťava sa neodporúča) v pomere 1:20. Na riedenie sa používajú sklenené alebo porcelánové nádoby; nádoby vyrobené z plastu sa neodporúčajú. Takto pripravený nápoj sa musí vypiť naraz celý, prípadný zvyšok v nádobe sa musí vypláchnuť malým množstvom riediaceho nápoja a vypiť. Vonkajšie časti dávkovacej pipety sa po použití musia utrieť suchou papierovou vreckovkou a dávkovacia pipeta sa musí vložiť späť do ochranného puzdra. Dávkovacia pipeta sa nesmie umývať vodou, alkoholom alebo inou tekutinou a používa sa vždy iba vtedy, ak je úplne suchá. Návod na použitie dávkovacej súpravy je súčasťou balenia.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

59/0062/03-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 7. mája 2003

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. júna 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2025