

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cyclaid, 25 mg, kapsułki miękkie
Cyclaid, 50 mg, kapsułki miękkie
Cyclaid, 100 mg, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cyclaid, 25 mg: każda kapsułka miękka zawiera 25 mg cyklosporyny (*Ciclosporinum*).
Cyclaid, 50 mg: każda kapsułka miękka zawiera 50 mg cyklosporyny (*Ciclosporinum*).
Cyclaid, 100 mg: każda kapsułka miękka zawiera 100 mg cyklosporyny (*Ciclosporinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda kapsułka miękka 25 mg zawiera 25 mg etanolu, 95 mg makrogloglicerolu hydroksystearynianu oraz 47,25 mg glikolu propylenowego.

Każda kapsułka miękka 50 mg zawiera 50 mg etanolu, 190 mg makrogloglicerolu hydroksystearynianu oraz 79 mg glikolu propylenowego.

Każda kapsułka miękka 100 mg zawiera 100 mg etanolu, 380 mg makrogloglicerolu hydroksystearynianu oraz 136,5 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka.

Cyclaid, 25 mg: szara kapsułka miękka.
Cyclaid, 50 mg: biała kapsułka miękka.
Cyclaid, 100 mg: szara kapsułka miękka.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Przeszczepianie

Przeszczepianie narządów mięsnych

Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po przeszczepieniu narządów mięsnych.
Leczenie komórkowego odrzucania przeszczepu u pacjentów uprzednio otrzymujących inne leki immunosupresyjne.

Przeszczepianie szpiku

Zapobieganie odrzuceniu przeszczepu po allogenicnej 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 Behçet'a 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 Cycloaid 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 Cycloaid 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 dotyczące podania doustnego mają służyć wyłącznie jako wskazówki.

Dawki dobowe produktu leczniczego Cycloaid należy podawać w 2 dawkach podzielonych, w równych odstępach w ciągu doby. Zaleca się, by produkt leczniczy Cycloaid był podawany zgodnie ze stałym planem w odniesieniu do pory dnia i posiłków.

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

Przeszczepianie narządów

Przeszczepianie narządów miękkich

Leczenie produktem Cycloaid należy rozpocząć w ciągu 12 godzin przed transplantacją od dawki 10 do 15 mg/kg mc. 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, aż do osiągnięcia zalecanej dawki podtrzymującej wynoszącej około 2 do 6 mg/kg mc. na dobę, podawanej w 2 dawkach podzielonych.

Jeżeli Cycloaid 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 cyklosporyny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Zalecana dawka wynosi 3 do 5 mg/kg mc. na dobę. Tę dawkę podaje się w infuzjach

dożylnych w czasie do 2 tygodni bezpośrednio po transplantacji, a następnie zaleca się doustne leczenie podtrzymujące produktem leczniczym Cycloid 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 Cycloid 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 Cycloid lub dożylne podanie cyklosporyny może być konieczne w przypadku zaburzeń żołądka i jelit, które mogą zmniejszyć wchłanianie.

U niektórych pacjentów, po zaprzestaniu stosowania 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 od 10 do 12,5 mg/kg mc., a następnie codziennie podawać doustną dawkę podtrzymującą, która wcześniej dawała zadowalające wyniki. W leczeniu łagodnej, przewlekłej GVHD należy stosować małe dawki produktu leczniczego Cycloid.

Wskazania pozatransplantacyjne

Podczas stosowania produktu leczniczego Cycloid 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 Cycloid 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 Cycloid o 25 do 50%. Jeśli zmniejszenie wartości eGFR przekracza 35% względem stanu początkowego, należy rozważyć dalsze zmniejszenie dawki produktu leczniczego Cycloid. 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 Cycloid 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 podczas 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 Cycloid jest stosowany jednocześnie z substancjami mogącymi wpływać na farmakokinetykę cyklosporyny lub w przypadku nietypowej odpowiedzi klinicznej (np. braku skuteczności lub zwiększonej nietolerancji produktu w postaci zaburzeń czynności nerek).

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

Całkowita dawka dobową 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 produktu.

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 stosowania, leczenie produktem leczniczym Cyclaid 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 przez pewien czas do 7 mg/kg mc. na dobę.

Aby osiągnąć początkową remisję lub zapobiec zaostrzeniom stanów zapalnych gałki ocznej można dodatkowo podawać kortykosteroidy układowe w dawkach dobowych od 0,2 do 0,6 mg/kg mc. prednizonu lub równoważną dawkę odpowiednika, jeśli monoterapia produktem leczniczym Cyclaid nie jest wystarczająca. 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 zaburzeniami czynności nerek dawka początkowa nie powinna być większa niż 2,5 mg/kg mc. na dobę.

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

Czas do uzyskania poprawy wynosi od 3 do 6 miesięcy w zależności od rodzaju glomerulopatii. Jeżeli po tym czasie nie obserwuje się poprawy, należy przerwać podawanie produktu leczniczego Cyclaid. Dawkę należy dostosować indywidualnie w zależności od skuteczności (białkomocz) i bezpieczeństwa stosowania, jednak nie powinna ona być większa 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 dawki skutecznej.

Reumatoidalne zapalenie stawów

Przez pierwsze 6 tygodni leczenia zaleca się dawkę 3 mg/kg mc. na dobę, doustnie, w 2 dawkach podzielonych. Jeżeli działanie kliniczne nie jest wystarczające, dawkę można stopniowo zwiększać do granic indywidualnej tolerancji, ale nie więcej niż 5 mg/kg mc. na dobę. W celu osiągnięcia pełnej skuteczności może być konieczne stosowanie produktu leczniczego Cyclaid przez okres do 12 tygodni.

W leczeniu podtrzymującym dawkę należy dobrać indywidualnie uzyskując najmniejszą dawkę skuteczną, zgodnie z tolerancją.

Produkt leczniczy Cyclaid można podawać jednocześnie z małymi dawkami kortykosteroidów i (lub) niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (patrz punkt 4.4). Produkt leczniczy Cyclaid można również podawać jednocześnie z małą dawką tygodniową metotreksatu u pacjentów, u których nie udaje się osiągnąć zadowalającej poprawy po stosowaniu samego metotreksatu. Dawka początkowa produktu leczniczego Cyclaid 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 produktu.

Łuszczyca

Leczenie produktem leczniczym Cyclaid powinno być rozpoczynane przez lekarzy doświadczonych w rozpoznawaniu i leczeniu łuszczycy. Z powodu różnic w przebiegu tej choroby dawka musi być ustalona indywidualnie. Zalecana dawka początkowa w celu wywołania remisji 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 po stosowaniu dawki 5 mg/kg mc. na dobę przez 6 tygodni u pacjentów ze zmianami łuszczycowymi nie można osiągnąć wystarczającej skuteczności lub jeżeli dawka skuteczna u danego pacjenta nie jest dawką bezpieczną (patrz punkt 4.4).

U pacjentów, których stan wymaga szybkiej poprawy, zaleca się dawkę początkową 5 mg/kg mc. na dobę. Po osiągnięciu zadowalającej poprawy można przerwać podawanie produktu Cyclaid, a w przypadku nawrotu choroby ponownie zastosować Cyclaid w skutecznej poprzednio dawce. U niektórych pacjentów może być konieczne kontynuowanie leczenia podtrzymującego.

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

Atopowe zapalenie skóry

Leczenie produktem leczniczym Cyclaid 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 uzyskaniu zadowalającej poprawy, dawkę należy stopniowo zmniejszać i jeżeli to możliwe, przerwać podawanie produktu leczniczego Cyclaid. W przypadku nawrotu choroby można zastosować ponowne leczenie produktem Cyclaid.

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 leczenia z jednej postaci doustnej cyklosporyny na inną

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 populacje 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

Nie należy podawać cyklosporyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, 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 produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami

czynności wątroby, aby utrzymać stężenia leku we krwi w zalecanym 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 Cycloid u dzieci we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i starsi)

Doświadczenie w stosowaniu cyklosporyny u pacjentów w podeszłym wieku jest ograniczone. W badaniach klinicznych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów przyjmujących cyklosporynę, pacjenci w wieku co najmniej 65 lat mieli większą skłonność do występowania nadciśnienia skurczowego w czasie trwania leczenia 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 produktu leczniczego Cycloid 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 produktami leczniczymi będącymi substratami dla transportera wielolekowego glikoproteiny P lub białek transportujących aniony organiczne (OATP) oraz z produktami leczniczymi zawierającymi np. bozentan, eteksylan dabigatranu i aliskiren, których zwiększone stężenie w osoczu jest związane z występowaniem ciężkich i (lub) zagrażających życiu zdarzeń (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadzór medyczny

Produkt leczniczy Cycloid powinien 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 parametrów laboratoryjnych, na podstawie których określa się bezpieczeństwo stosowania. Podczas leczenia cyklosporyną pacjenci po transplantacji powinni być 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

Podobnie jak inne leki immunosupresyjne, cyklosporyna nasila ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, szczególnie skóry. Wydaje się, że zwiększenie ryzyka zależy raczej od stopnia i czasu utrzymywania się immunosupresji, niż zastosowania konkretnego produktu.

Dlatego zaleca się ostrożność podczas stosowania wielolekowych schematów leczenia immunosupresyjnego (w tym cyklosporyną). Mogą one powodować rozwój chorób

limfoproliferacyjnych i nowotworów narządów mięsnych. W niektórych przypadkach zakończyły się one zgonem.

Ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych skóry, pacjenci leczeni produktem leczniczym Cycloclad, 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 polio, 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 zakażeniem wirusem JC postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML, ang. *progressive mulitpcal leukoencephalopathy*). Zdarzenia te często wynikają z dużego całkowitego obciążenia immunosupresyjnego i powinny być uwzględniane w diagnostyce różnicowej u pacjentów leczonych lekami immunosupresyjnymi z pogarszającą się czynnością nerek czy objawami neurologicznymi. 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 Cycloclad może być zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy. 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 bioperców 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 Cycloclad może także powodować zależne od dawki i przemijające zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, a niekiedy też aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.8). U pacjentów leczonych cyklosporyną zgłaszano raporty na życzenie oraz spontaniczne, dotyczące toksycznego działania na wątrobę i uszkodzenia wątroby, w tym cholestazę, żółtaczkę, zapalenie oraz niewydolność wątroby. Większość raportów dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami współistniejącymi, chorobami podstawowymi i innymi czynnikami zakłócającymi, w tym powikłaniami infekcyjnymi oraz stosujących jednocześnie produkty lecznicze 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 Cycloclad jest stosowany u pacjentów po przeszczepieniu, ważnym parametrem bezpieczeństwa jest rutynowe monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi. Dla monitorowania stężenia cyklosporyny we krwi pełnej zaleca się stosowanie metody z użyciem swoistych przeciwciał monoklonalnych (oznaczenie cyklosporyny w postaci niezmiennionej) lub metody HPLC, którą także oznacza się cyklosporynę w postaci niezmiennionej. 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 bioperców

przeszczepów wątroby, w początkowym okresie monitorowania należy stosować swoiste przeciwciała monoklonalne albo wykonywać równoległe pomiary, stosując swoiste i nieswoiste przeciwciała monoklonalne.

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

W czasie leczenia produktem leczniczym Cycloid 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 informowano, że Cycloid może rzadko 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 nasila ryzyko wystąpienia hiperkaliemii, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Należy także zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z lekami oszczędzającymi potas (np. z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, inhibitorami konwertazy angiotensyny, antagonistami receptora angiotensyny II) oraz produktami zawierającymi potas, a także u pacjentów stosujących dietę o dużej zawartości potasu. W tych przypadkach zaleca się kontrolowanie stężenia potasu w surowicy.

Hipomagnezemia

Cyklosporyna zwiększa klirens magnezu. Może to powodować wystąpienie objawowej hipomagnezemia, szczególnie w okresie okołotransplantacyjnym. Dlatego w tym okresie zaleca się badanie stężenia magnezu w surowicy, szczególnie w przypadku wystąpienia przedmiotowych i (lub) podmiotowych objawów neurologicznych. Jeśli będzie to konieczne, należy zastosować suplementację preparatem 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 (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 w krwi i modyfikacja dawki cyklosporyny.

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

Cyklosporyna jest inhibitorem CYP3A4, transportera wielolekowego glikoproteiny P 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 prążkowanych (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 produktu leczniczego (patrz punkt 4.2).

Dodatkowe środki ostrożności w endogennym zapaleniu błony naczyniowej oka

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

Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Cycloid 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 starannie monitorowani.

Ze względu na zmiany czynności nerek wywołane przez zespół nerczycowy, u niektórych pacjentów mogą wystąpić trudności w wykryciu zaburzeń czynności nerek wywołanych przez cyklosporynę. Wyjaśnia to występowanie rzadkich przypadków zmian strukturalnych nerek, związanych z leczeniem produktem leczniczym zawierającym cyklosporynę, bez zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy. Należy rozważyć wykonanie biopsji nerek u pacjentów ze steroidozależną nefropatią o minimalnych zmianach, otrzymujących Cycloid 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 jednocześnie innych leków i współistniejących chorób. Oznaczanie stężenia kreatyniny powinno być częstsze w przypadku zwiększenia dawki produktu

lecniczego Cycloid lub jeżeli rozpoczęto jednocześnie leczenie niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym albo zwiększono dawkowanie niesteroidowego leku przeciwzapalnego. Przerwanie leczenia produktem leczniczym Cycloid może być także konieczne, jeżeli nie można opanować odpowiednim leczeniem nadciśnienia tętniczego, rozwijającego się w czasie stosowania produktu leczniczego Cycloid.

Podobnie jak w przypadkach innego długotrwałego leczenia immunosupresyjnego, należy pamiętać o zwiększonym ryzyku chorób limfoproliferacyjnych. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Cycloid jednocześnie 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 Cycloid.

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

Doświadczenie w stosowaniu cyklosporyny u dzieci z łuszczycą jest ograniczone.

W łuszczycy leczonej cyklosporyną, jak też w przypadkach łuszczycy leczonej konwencjonalnie lekami immunosupresyjnymi, obserwowano rozwój nowotworów złośliwych (szczególnie skóry). Dlatego przed leczeniem produktem leczniczym Cycloid 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 Cycloid tylko po odpowiednim leczeniu tych zmian i jeżeli nie istnieje inna możliwość skutecznego leczenia łuszczycy.

U kilku pacjentów z łuszczycą leczonych cyklosporyną rozwinęły się choroby limfoproliferacyjne, ustępujące po szybkim przerwaniu leczenia.

Pacjenci stosujący Cycloid 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 Cycloid.

Doświadczenie w stosowaniu cyklosporyny 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 Cycloid. Jeżeli wystąpi ono w czasie leczenia, nie ma konieczności odstawienia produktu, chyba że infekcja jest ciężka.

Zakażenia skóry gronkowcem złocistym (*Staphylococcus aureus*) nie są bezwzględnym przeciwwskazaniem do stosowania produktu leczniczego Cycloid, 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 Cycloid 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 Cycloid, z wyjątkiem leczenia zespołu nerczycowego. Nie można zalecać stosowania produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 16 lat we wskazaniach pozatransplantacyjnych, z wyjątkiem zespołu nerczycowego.

Szczególne substancje pomocnicze: hydroksystearynian makrogloglicerolu

Cycloid zawiera hydroksystearynian makrogloglicerolu, który może powodować dolegliwości ze strony żołądka i biegunkę.

Szczególne substancje pomocnicze: etanol.

Ten produkt leczniczy zawiera 25 mg, 50 mg, 100 mg alkoholu (etanolu) w każdej kapsułce zawierającej odpowiednio 25 mg, 50 mg, 100 mg cyklosporyny. Dawka 500 mg cyklosporyny zawiera 500 mg etanolu, która to ilość jest równoważna mniej niż 13 ml piwa lub 5 ml wina.

Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z produktami leczniczymi

Spośród wielu produktów leczniczych, o których informowano, 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 oraz białek transportujących aniony organiczne (OATP, ang. *organic anion transporter proteins*) i może zwiększać osoczowe stężenia innych podawanych jednocześnie produktów leczniczych 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 produktu. U pacjentów leczonych ze wskazań pozatransplantacyjnych związek pomiędzy stężeniem we krwi a działaniem klinicznym 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 u pacjenta działań niepożądanych związanych z leczeniem cyklosporyną może być bardziej odpowiednie, niż pomiary stężenia cyklosporyny we krwi.

Produkty lecznicze, które powodują zmniejszenie stężenia cyklosporyny

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

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

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

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

Produkty lecznicze, które powodują zwiększenie stężenia cyklosporyny

Wszystkie inhibitory CYP3A4 i (lub) glikoproteiny P mogą spowodować zwiększenie stężenia cyklosporyny. Przykładami są: *nikardypina, metoklopramid, doustne środki antykoncepcyjne*,

metryloprednizolon (duże dawki), allopurynol, kwas cholowy i jego pochodne, leki z grupy inhibitorów proteazy, imatynib, kolchicyna, nefazodon.

Antybiotyki makrolidowe: erytromycyna może od 4 do 7-krotnie zwiększać AUC cyklosporyny powodując toksyczne działanie na nerki. Informowano, że klarytromycyna podwaja AUC cyklosporyny. Azyltromycyna zwiększa stężenie cyklosporyny o około 20%.

Azolowe leki przeciwgrzybicze: ketokonazol, flukonazol, itraconazol i worykonazol mogą ponad dwukrotnie zwiększać 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 zachodzi 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%.

Imatynib może zwiększać 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 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 żywnością

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

Jednoczesne stosowanie powodujące zwiększone ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania cyklosporyny z innymi lekami o działaniu nefrotoksycznym, 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 produktu leczniczego, który może wywierać synergiczne działanie toksyczne na nerki należy prowadzić dokładną 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 przeciwwirusowymi DAA (ang. Direct Acting Antivirals)

Na farmakokinetykę cyklosporyny mogą wpływać zmiany czynności wątroby podczas leczenia DAA, związane z usuwaniem wirusa HCV. Konieczne jest ściśle monitorowanie i potencjalne dostosowanie dawki cyklosporyny, aby zapewnić ciągłą skuteczność.

Wpływ cyklosporyny na inne produkty lecznicze

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 niektóre przykłady:

Cyklosporyna może zmniejszać klirens *digoksyny*, *kolchicyny*, *inhibitorów reduktazy HMG-CoA (statyn)* i etopozynu. Jeśli którykolwiek z tych produktów jest podawany jednocześnie z cyklosporyną, konieczne jest prowadzenie dokładnej obserwacji klinicznej pozwalającej na wczesne wykrycie toksycznego wpływu tych produktów leczniczych, a w konsekwencji zmniejszenie ich dawki lub odstawienie. 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 w AUC często stosowanych statyn pod wpływem cyklosporyny

Statyna	Dostępne dawki	Wielokrotność AUC po zastosowaniu z cyklosporyną
Atorwastatyna	10-80 mg	8-10
Symwastatyna	10-80 mg	6-8
Fluwastatyna	20-80 mg	2-4
Lowastatyna	20-40 mg	5-8
Prawastatyna	20-80 mg	5-10
Rozuwastatyna	5-40 mg	5-10
Pitawastatyna	1-4 mg	4-6

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego podawania 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. Może to powodować odwracalne zaburzenie czynności nerek.

Zwiększenie biodostępności diklofenaku jest najprawdopodobniej spowodowane zmniejszeniem dużego efektu pierwszego przejścia. Jeśli wraz z cyklosporyną podaje się *niesteroidowe leki przeciwpalne* 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 całkowitymi dawkami cyklosporyny w postaci mikroemulsji obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy.

Działanie to zazwyczaj ustępowało 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*, *inhibitorów konwertazy angiotensyny*, z grupy antagonistów

receptora angiotensyny II) lub leków zawierających potas, ponieważ może to powodować znaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

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

Jednoczesne podawanie *bozentanu* i cyklosporyny zdrowym ochotnikom powodowało kilkakrotne zwiększenie narażenia na bozentan i obserwowano 35% zmniejszenie narażenia na cyklosporynę. Jednoczesne podawanie cyklosporyny i bozentanu nie jest zalecane (patrz wyżej podpunkt „Produkty lecznicze, 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 było marginalne (około 10%).

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

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

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania cyklosporyny u kobiet w ciąży jest ograniczone. U kobiet w ciąży po przeszczepieniu narządów, otrzymujących leczenie immunosupresyjne, w tym cyklosporynę lub inne produkty lecznicze jednocześnie z cyklosporyną istnieje ryzyko przedwczesnego porodu (<37 tygodni).

Dostępne są ograniczone dane dotyczące dzieci narażonych na działanie cyklosporyny *in utero*, z obserwacji trwającej maksymalnie do wieku około 7 lat. U tych dzieci czynność nerek i ciśnienie krwi były prawidłowe. Brak jednak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży i dlatego produktu leczniczego Cycloid nie należy stosować w ciąży, chyba że możliwe korzyści dla matki uzasadniają ryzyko dla płodu. U kobiet w ciąży należy również wziąć pod uwagę zawartość etanolu w produkcie leczniczym Cycloid (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Cyklosporyna przenika do mleka. U kobiet karmiących piersią należy również wziąć pod uwagę zawartość etanolu w produkcie leczniczym Cycloid (patrz punkt 4.4). Matki leczone produktem leczniczym Cycloid nie powinny karmić piersią, z uwagi na ryzyko poważnych działań niepożądanych wywołanych cyklosporyną u noworodków i (lub) niemowląt karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu biorąc pod uwagę korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Dane dotyczące wpływu cyklosporyny na płodność ludzi są ograniczone (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brak danych dotyczących wpływu cyklosporyny na zdolność prowadzenia pojazdów 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 ustępują po jej zmniejszeniu. 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.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, w tym cyklosporyną lub schematami leczenia zawierającymi cyklosporynę, nasila się ryzyko zakażeń (wirusowych, bakteryjnych, grzybiczych) i zarażeń pasożytniczych (patrz punkt 4.4). Mogą wystąpić zarówno zakażenia uogólnione, jak i zlokalizowane. Mogą także nasilić się istniejące wcześniej zakażenia lub ulec wznowieniu zakażenia wirusem *Polyoma*, prowadzące do związanej z tym nefropatii (PVAN) lub postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (PML), wywołanej przez wirus JCV. Informowano o ciężkich i (lub) zakończonych śmiercią przypadkach.

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

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, w tym cyklosporyną lub schematami leczenia zawierającymi cyklosporynę, nasila się ryzyko występowania chłoniaków lub zaburzeń limfoproliferacyjnych oraz innych nowotworów złośliwych, zwłaszcza skóry. Częstość ich występowania zwiększa się wraz z dawką i czasem leczenia (patrz punkt 4.4). Niektóre nowotwory mogą być śmiertelne.

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 produktu leczniczego zostały wymienione według częstości ich występowania, począwszy od najczęstszych. W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane produktu leczniczego zostały wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Ponadto, poszczególne grupy o określonej częstości każdego działania niepożądanego produktu ustalono na podstawie następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nie znana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Działania niepożądane produktu leczniczego występujące w badaniach klinicznych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często	Leukopenia
Niezbyt często	Małopłytkowość, niedokrwistość
Rzadko	Zespół hemolityczno-mocznicowy, mikroangiopatyczna niedokrwistość hemolityczna
Częstość nieznana*	Mikroangiopatia zakrzepowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często	Hiperlipidemia
Często	Hiperglikemia, jadłowstręt, hiperurykemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często	Drżenie, bóle głowy
---------------	---------------------

Często	Drgawki, parestezje
Niezbyst często	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
Rzadko	Polineuropatia ruchowa
Bardzo rzadko	Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, w tym tarcza zastoinowa z możliwymi zaburzeniami widzenia w następstwie zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego
Częstość nieznana*	niespowodowanego obecnością guza Migrena

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często	Nadciśnienie tętnicze
Często	Nagłe zaczerwienienie twarzy

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często	Nieprawidłowa czynność wątroby (patrz punkt 4.4)
Częstość nieznana *	Toksyczny wpływ na wątrobę i uszkodzenie wątroby, w tym cholestaza, żółtaczką, zapalenie wątroby i niewydolność wątroby, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często	Hirsutyzm
Często	Trądzik, nadmierne owłosienie
Niezbyst często	Wysypki alergiczne

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często	Mialgia, kurcze mięśni
Rzadko	Oslabienie mięśni, miopatia
Częstość nieznana*	Ból kończyn dolnych

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często	Zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.4)
---------------	--

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko	Zaburzenia miesiączkowania, ginekomastia
--------	--

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często	Gorączka, uczucie zmęczenia
Niezbyst często	Obrzęki, zwiększenie masy ciała

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nieznana**	Upośledzenie 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 produkt leczniczy.

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

Pozostałe działania niepożądane raportowane po wprowadzeniu produktu do obrotu

W raportach spontanicznych oraz stymulowanych, dotyczących pacjentów leczonych cyklosporyną, informowano o przypadkach działania hepatotoksycznego i uszkodzenia wątroby, obejmujących cholestazę, żółtaczkę, zapalenie wątroby i niewydolność wątroby. Większość raportów dotyczyła pacjentów z istotnymi chorobami lub stanami współistniejącymi oraz innymi czynnikami sprzyjającymi, w tym powikłaniami wynikającymi z zakażenia i jednoczesnego stosowania leków hepatotoksycznych. W niektórych przypadkach, dotyczących głównie pacjentów po przeszczepie, raportowano o działaniach niepożądanych zakończonych śmiercią (patrz punkt 4.4).

Ostre i przewlekłe działanie toksyczne na nerki

U pacjentów otrzymujących schematy leczenia z zastosowaniem inhibitora kalcyneuryny (CNI), w tym cyklosporynę i schematy leczenia zawierające cyklosporynę zwiększone jest ryzyko ostrej lub przewlekłej nefrotoksyczności. Istnieją dane z badań klinicznych oraz z okresu po wprowadzeniu cyklosporyny do obrotu na temat stosowania cyklosporyny. W przypadkach ostrej nefrotoksyczności zgłaszano zaburzenia homeostazy jonowej, takie jak hiperkaliemia, hipomagnezemia i hiperurykemia. Raportowano przewlekłe zmiany morfologiczne w tym zwyrodnienie 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 LD₅₀ dla cyklosporyny podanej doustnie wynosi 2329 mg/kg mc. u myszy, 1480 mg/kg mc. u szczurów oraz jest większa niż 1000 mg/kg mc. u królików. Wartość LD₅₀ po podaniu dożylnym cyklosporyny wynosi 148 mg/kg mc. u myszy, 104 mg/kg mc. u szczurów i 46 mg/kg mc. u królików.

Objawy

Doświadczenie z ostrym przedawkowaniem cyklosporyny jest ograniczone. Doustne dawki cyklosporyny do 10 g (około 150 mg/kg mc.) były tolerowane powodując stosunkowo niewielkie skutki kliniczne, takie jak wymioty, senność, ból głowy, częstoskurcz oraz, u kilku pacjentów,

umiarkowanie ciężkie, odwracalne zaburzenia czynności nerek. Zgłaszano jednak ciężkie objawy zatrucia 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: selektywne leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD01

Cyklosporyna (zwana także cyklosporyną A) jest cyklicznym polipeptydem złożonym z 11 aminokwasów. Jest ona silnym środkiem immunosupresyjnym, który u zwierząt przedłuża utrzymywanie się allogenicznych 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_0 lub G_1 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 jej maksymalne stężenia we krwi są osiągane w czasie od 1 do 6 godzin. Bezwzględna dostępność biologiczna cyklosporyny po podaniu doustnym wynosi od 20 do 50%. Wchłanianie cyklosporyny jest zmienne i może być zależne od spożytego pokarmu. Po podaniu cyklosporyny z wysokotłuszczowym posiłkiem obserwowano około 37% zwiększenie AUC i C_{max} . W zakresie dawek terapeutycznych maksymalne stężenia leku w osoczu oraz pole pod krzywą zależności stężenia od czasu są proporcjonalne do dawki; jednak w przypadku krwi pełnej zależność ta jest nieliniowa. Produkty lecznicze cyklosporyny w postaci roztworu i kapsułek miękkich są biorównoważne. Zmienność między- i wewnątrzosobnicza wynosi od 18 do 74%.

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 wydalane jest w moczu, tylko 0,1% dawki wydalany 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 zakresie od 4 do 25 godzin.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W badaniu z udziałem pacjentów z krańcową 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 podaniu dożylnym 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 wynosił 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). Różnice w biodostępności pomiędzy preparatami cyklosporyny, występujące u dzieci są porównywalne do tych obserwowanych u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Cyklosporyna nie wykazywała działania mutagennego ani teratogennego w standardowych układach testów po podaniu doustnym (szczurom w dawce do 17 mg/kg mc. na dobę i królikom w dawce do 30 mg/kg mc. na dobę doustnie). Na poziomie dawek toksycznych (u szczurów 30 mg/kg mc. na dobę, a u królików 100 mg/kg mc. na dobę, podanie doustnie), cyklosporyna miała działanie toksyczne na zarodek i płód, co miało wyraz w zwiększonej śmiertelności potomstwa w okresie przed- i pourodzeniowym, zmniejszonej masie ciała płodów oraz związanymi z tym faktem opóźnieniami w rozwoju kośćca.

W dwóch opublikowanych badaniach naukowych, króliki narażone na działanie cyklosporyny *in utero* (10 mg/kg mc. na dobę podskórnie) wykazywały zmniejszoną liczbę nefronów, hipertrofię nerek, układowe nadciśnienie i postępującą niewydolność nerek do wieku 35 tygodni. U płodów ciężarnych samic szczura, którym podawano 12 mg/kg mc. na dobę cyklosporyny dożylnie (dwukrotność zalecanej dawki dożylniej u ludzi) obserwowano zwiększoną częstość występowania ubytku przegrody międzykomorowej. Wyników tych nie uzyskano u innych gatunków, a ich znaczenie dla ludzi nie jest znane. Nie wykazano zaburzeń płodności w badaniach na szczurach obu płci.

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, którym podawano dawki 1, 4 i 16 mg/kg mc. na 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 wysepek trzustkowych (Langerhansa) była istotnie większa po podaniu małej dawki niż w grupie kontrolnej. 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

Cyclaid, 25 mg

Zawartość kapsułki:

Etanol bezwodny
all-rac- α -Tokoferylu octan (E 307)
Glikolu dietylowego monoetylowy eter
Makrogloglicerydów oleiniany
Makrogloglicerolu hydroksystearynian

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Glicerol
Glikol propylenowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czarny (E172).

Cyclaid, 50 mg

Zawartość kapsułki:

Etanol bezwodny
all-rac- α -Tokoferylu octan (E 307)
Glikolu dietylowego monoetylowy eter
Makrogloglicerydów oleiniany
Makrogloglicerolu hydroksystearynian

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Glicerol
Glikol propylenowy
Tytanu dwutlenek (E171).

Cyclaid, 100 mg

Zawartość kapsułki:

Etanol bezwodny
all-rac- α -Tokoferylu octan (E 307)
Glikolu dietylowego monoetylowy eter
Makrogloglicerydów oleiniany
Makrogloglicerolu hydroksystearynian

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Glicerol
Glikol propylenowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czarny (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.
Po otwarciu blistra odczuwa się charakterystyczny zapach leku; jest to prawidłowe i nie oznacza, że kapsułki nie nadają się do użytku.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera odpowiednio: 10, 20, 30, 50 lub 60 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

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lok. 27
01-909 Warszawa
Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cyclaid, 25 mg: 16878

Cyclaid, 50 mg: 16879
Cyclaid, 100 mg: 16880

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 09.06.2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.11.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

31.10.2023