

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Цикло 50 mg меки капсули Циклоспорин (*Ciclosporin*)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите както Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Цикло и за какво се използва
2. Преди да приемете Цикло
3. Как да приемате Цикло
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Цикло
6. Допълнителна информация

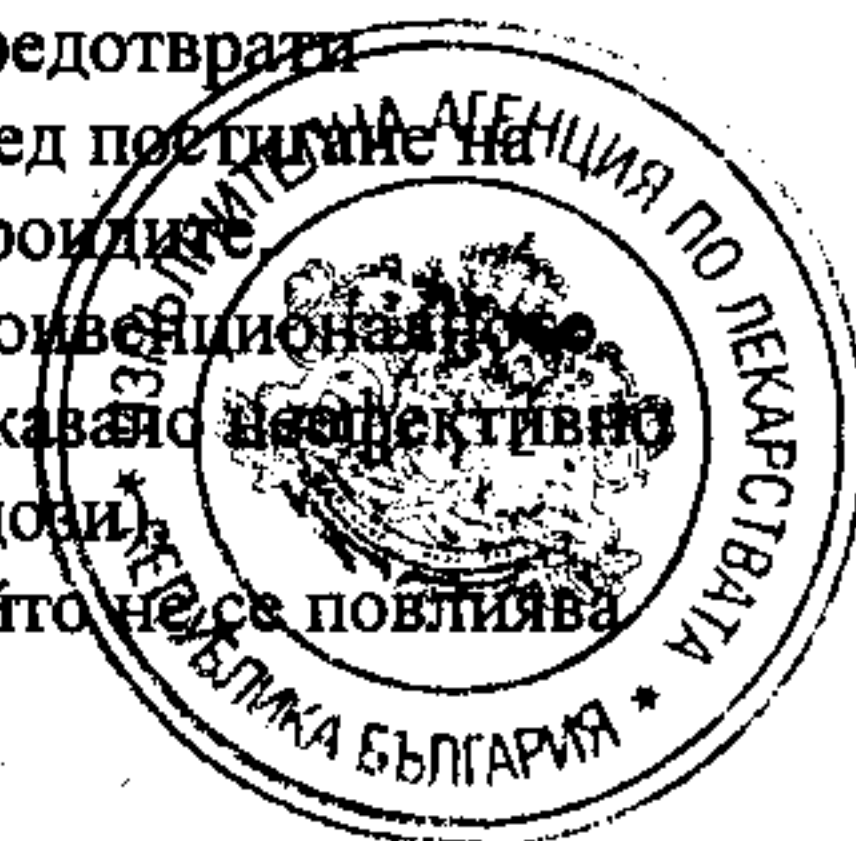
ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Листовка - Приложение 2	
Към РУ №:	И-5102, 04.06.09
Одобрено:	4/27.05.2009

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ЦИКЛО И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Цикло е лекарствен продукт, който потиска съпротивителните сили на организма (имуносупресивен продукт).

Цикло се прилага при:

1. - Профилактика на остро и хронично отхвърляне на трансплантата след алогенна трансплантация на бъбреци, черен дроб, сърце, комбинирана трансплантация сърце-бял дроб, бял дроб и панкреас, в комбинация с други имуносупресори
- Лечение на реакцията на отхвърляне при пациенти, предварително лекувани с други имуносупресори
 2. Профилактика и лечение на реакцията на присадка срещу реципиента (graft-versus-host disease - GVHD) след алогенна трансплантация на костен мозък
 3. Лечение на тежък ендогенен увеит
 - при манифестиран, неинфекциозен увеит или последващ риск от ослепяване, ако стандартната терапия се окаже неефективна или води до нежелани лекарствени реакции.
 - Увеит на Behçet с рецидивиращо възпаление на ретината
 4. Лечение на много тежки, трудно податливи на лечение форми на псориазис (по-специално плочковиден псориазис), които не могат да бъдат третирани ефективно с конвенционална системна терапия.
 5. Лечение на стероидно зависим и стероидно резистентен нефротичен синдром, свързан с нарушения на гломерулната функция, като минимални изменения на гломерулите, фокална сегментна гломерулосклероза или мембранозен гломерулонефрит, при възрастни и деца, при които глюкокортикоидите и алкилиращите агенти не са достатъчно ефективни или не могат да бъдат използвани поради повишения риск.
- Циклоспорин може да бъде прилаган, за да се постигне ремисия или да се предотврати рецидивирание. Също така може да се използва за предпазване от рецидив след постигане на ремисия при приложение на стероиди, за да се намали дозата на кортикостероидите
6. Лечение на тежък активен ревматоиден артрит при пациенти, при които конвенционалното лечение, включващо базисна терапия най-малко с един активен агент, се е оказало неефективно (като сулфазалазин, парентерални златни съединения, метотрексат в ниски дози)
 7. Лечение на тежки упорити форми на персистиращ атопичен дерматит, който не се повлиява достатъчно при конвенционална терапия.



2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ЦИКЛО

Не приемайте Цикло

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към циклоспорин или към някоя от другите съставки на Цикло.

Цикло не трябва да се приема при други показания освен трансплантация, ако

- имате нарушена бъбречна функция (за изключенията вижте показанието “Нефротичен синдром”)
- имате неконтролирана хипертония. Ако развиете хипертония по време на лечението с Цикло, която не може да бъде адекватно лекувана, се препоръчва намаляване на дозата или прекратяване на терапията с Цикло.
- имате неовладяна инфекция
- имате анамнеза на известен или диагностициран малигнен тумор от всички видове (виж информацията в “Много тежки форми на псориазис” и “Възможни нежелани реакции”).

Цикло не трябва да се прилага при деца за лечение на псориазис (вж. по-долу), ревматоиден артрит и атопичен дерматит (вж. по-долу), тъй като липсва достатъчен клиничен опит при тази група пациенти.

Цикло не трябва да се приема за лечение на псориазис

- ако имате тежки форми на чернодробно увреждане
- ако имате повишена плазмена концентрация на урея
- ако имате повишени нива на калий в кръвта
- ако имате форма на псориазис, която е предизвикана или се задълбочава при лечение с лекарства
- ако сте на терапия с псоралени и UV-A лъчи (PUVA), селективна ултравиолетова фототерапия, ретиноиди или имunosупресорна терапия.

Ако Вие

- сте на възраст под 18 години
- имате алкохолна зависимост
- имате еритродерматичен или пустуларен псориазис
- сте приемали дълго време метотрексат, тъй като липсва достатъчно клиничен опит при тези групи.

Цикло не трябва да се приема за лечение на тежки упорити форми на персистиращ атопичен дерматит

- на форми на атопичен дерматит, които реагират на конвенционална терапия, особено лечение с локални кортикостероиди.
- ако сте на терапия с псоралени и UV-A лъчи (PUVA) или селективна ултравиолетова фототерапия за лечение на атопичен дерматит.

Обърнете специално внимание при употребата на Цикло

Началото на лечението с Цикло трябва да се проведе от лекар, който притежава достатъчно опит с имunosупресорна терапия или лечение на пациенти с трансплантации. По време на терапията с Цикло трябва да се гарантира подходящо проследяване на пациента с подробен преглед на физическото състояние, анализ на лабораторните параметри и кръвно налягане. Лекарят, който ще продължи терапията, трябва да разполага с подробна информация за историята на заболяването.

Бъбречната функция трябва да се проследява внимателно, поради риск от развитие на бъбречна недостатъчност.

Кръвното налягане трябва да се измерва редовно по време на терапия с продукта. При нужда трябва да се вземат необходими мерки за лечение на хипертония.



Чернодробната функция трябва да се проследява внимателно, поради риск от чернодробна недостатъчност.

Препоръчително е да се измерва концентрацията на липидите в кръвта преди началото и след първия месец от лечението. Ако се наблюдава повишаване на концентрацията на плазмените липиди трябва да се обсъди понижаване дозата на продукта и/или ограничаване приема на мазнини с храната.

Препоръчително е да се измерва концентрацията на калий и магнезий, особено при значително нарушена бъбречна функция, тъй като лекарственото вещество циклоспорин в отделни случаи може да предизвика хиперкалиемия или хипомагнезиемия или да влоши съществуващо състояние.

По време на лечението с циклоспорин не трябва да приемате калий-съхраняващи диуретици (отводняващи продукти), продукти които съдържат калий и трябва да се избягва повишен прием на калий с храната.

Необходимо е повишено внимание, ако бъдат измерени повишени нива на урея в кръвта; вж.забележката в "Цикло не трябва да се приема за лечение на псориазис" и "Възможни нежелани ефекти".

Цикло не трябва да се прилага в комбинация с други имunosупресори, с изключение на кортикостероиди, въпреки че се наблюдава тенденция към приложение на циклоспорин с азатиоприн или други имunosупресори (всички в ниски дози), за да се намали риска от индуцирани от циклоспорин нарушения на бъбречната функция или бъбречно увреждане. Прекомерната имunosупресия може да доведе до повишена възприемчивост към инфекции и вероятно развитие на злокачествени лимфоми (главно не-Ходжкинов лимфом и ретикулосаркома).

Цикло капсули не трябва да се прилага в комбинация с други инхибитори на калцинеурин, като такролимус, тъй като не се наблюдава потенциране на терапевтичния ефект, а само засилване на нежеланите лекарствени реакции.

Препоръчват се регулярни прегледи на кожата и хистологичен анализ на съмнителни кожни изменения, тъй като по време на терапия с циклоспорин е наблюдавано засилване на инцидентите на развитие на злокачествени тумори, особено на кожата.

Бъбречната функция (особено плазмената концентрация на креатинин) трябва да се проследява през чести интервали от време, ако едновременно се прилагат други продукти, които могат да увредят бъбречната функция. Ако се наблюдава значително увреждане на бъбречната функция, е необходимо намаляване на дозата на съпътстващия продукт или да се обсъди приложение на алтернативно лечение.

Бъбречната функция трябва да се проследява внимателно по време на лечение с Цикло, ако едновременно приемате продукти, съдържащи фибрати. Ако се наблюдава значително увреждане на бъбречната функция, може да се наложи прекъсване на приложението на съпътстващия продукт.

Ако се наблюдава значимо изменение на минималните нива или бионаличност на циклоспорин при едновременно приложение на орлистат, приемът на субстанцията трябва да бъде прекъснат.

Приложението на лекарствени продукти или хранителни добавки, съдържащи жълт кантарион, трябва да се избягва по време на лечение с Цикло, тъй като тези продукти могат да отслабят ефекта на циклоспорин.



Тъй като продукти, съдържащи нифедипин, могат да предизвикат хиперплазия на венците, Вие не трябва да приемате такива, тъй като е възможно развитие на гингивална пролиферация по време на терапията с Цикло.

Ако няма възможност да се избегне едновременното приложение на лекарствени вещества, които повишават или понижават бионаличността на циклоспорин, се препоръчва внимателно проследяване и подходяща промяна в дозировката на циклоспорин, особено в началото или края на приложението на съпътстващия продукт.

Необходимо е внимателно приложение при едновременно приложение на циклоспорин и N-метилтиотетразолови цефалоспорини.

Консумацията на сок от грейпфрут по време на терапия с циклоспорин трябва да се избягва.

При други показания освен при трансплантация

Ако не е възможно да се овладее хипертонията, появила се по време на терапията с този продукт, се препоръчва намаляване на дозировката или прекратяване на лечението.

При лечение с Цикло, както и при терапия с други имunosупресори, се наблюдава повишен риск от лимфопродлиферативни нарушения и развитие на злокачествени тумори, особено на кожата. Ако приемате циклоспорин, особено продължително време, Вие трябва да бъдете проследявани внимателно. Ако бъдат наблюдавани преканцерозни или канцерозни изменения, терапията трябва да бъде прекъсната.

Важна мярка за сигурност при проследяване на терапията при пациенти с трансплантация, увеит или нефротичен синдром е измерването на тоталната плазмена концентрацията на циклоспорин чрез специфични моноклонални антители.

Много тежки форми на псориазис

Циклоспорин не трябва да бъде прилаган до 4 седмици след употребата на етретинат. Цикло капсули трябва да се прилага само след внимателна преценка на очакваната полза и потенциалния риск, ако сте били на PUVA-терапия продължително време (повишен риск от рак на кожата).

Трябва да избягвате прекомерно излагане на слънчева светлина.

Забележка

При случаи на кожни изменения, които не са характерни за псориазис и могат да бъдат признак на кожен рак, гъбична инфекция или кожно предраково образуване (напр. болест на Боуен), се препоръчва биопсия преди началото на терапия с циклоспорин.

Ако са открити злокачествени образувания на кожата или значими прекурсорни стадии, терапия с този продукт може да Ви бъде назначена само след съответно лечение на тези нарушения и ако няма друго потенциално ефективно лечение.

Нефротичен синдром

Ако имате предварително съществуващо нарушение на бъбречната функция, е необходимо внимателно проследяване, тъй като при употреба на Цикло може да се влоши състоянието Ви. Границите на базовата плазмена концентрация на креатинин, при които е възможна внимателна терапия при максимални дози 2,5 mg/kg телесно тегло/ ден са 200 $\mu\text{mol/l}$ при възрастни и 140 $\mu\text{mol/l}$ при деца.

Пациенти с нефротичен синдром не трябва да приемат този продукт, ако имат невладяем хипертония. При пациенти в напреднала възраст при употреба съществува повишен риск от влошаване на бъбречната функция.



При някои пациенти с нефротичен синдром е възможно трудно да се разпознае бъбречното увреждане, ако то е маскирано от едновременно подобряване на клиничните симптоми. По тази причина е препоръчително да се проведе биопсия, ако лечението с Цикло е по-продължително (напр. над 1 година).

Тежки форми на упорит персистиращ атопичен дерматит

Трябва да избягвате прекомерно излагане на слънчева светлина.

Преди започване на терапия с Цикло трябва да са излекувани варицела-инфекции и други вирусни инфекции (напр. молускум, кондилома, множествени брадавици).

Преди започване на терапия с Цикло трябва да са излекувани инфекции с херпес симплекс и херпес зостер. Ако тези заболявания се развият по време на терапия с Цикло и не са тежки, не е необходимо прекъсване на лечението.

Кожна инфекция със стафилококус ауреус не е абсолютно противопоказание за терапия с Цикло, но трябва да се проведе съответното антибиотично лечение. Необходимо е да се избягва приложението на перорален еритромицин, тъй като може да доведе до повишение на плазмената концентрация на циклоспорин. Ако няма друга възможност, се препоръчва внимателно проследяване на плазмената концентрация на циклоспорин и бъбречната функция и проверка за признаци на нежелани лекарствени реакции.

Забележка

Този продукт съдържа 25,5 об.% алкохол. Ако се прилага според показанията, с всяка доза се набавят 1,2 g алкохол (24 капсули). Възможен е известен риск при пациенти с чернодробно заболяване, алкохолизъм, епилепсия или мозъчно увреждане, бременни жени и деца. Ефектите на други продукти могат да бъдат засилени или понижени.

Прием на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

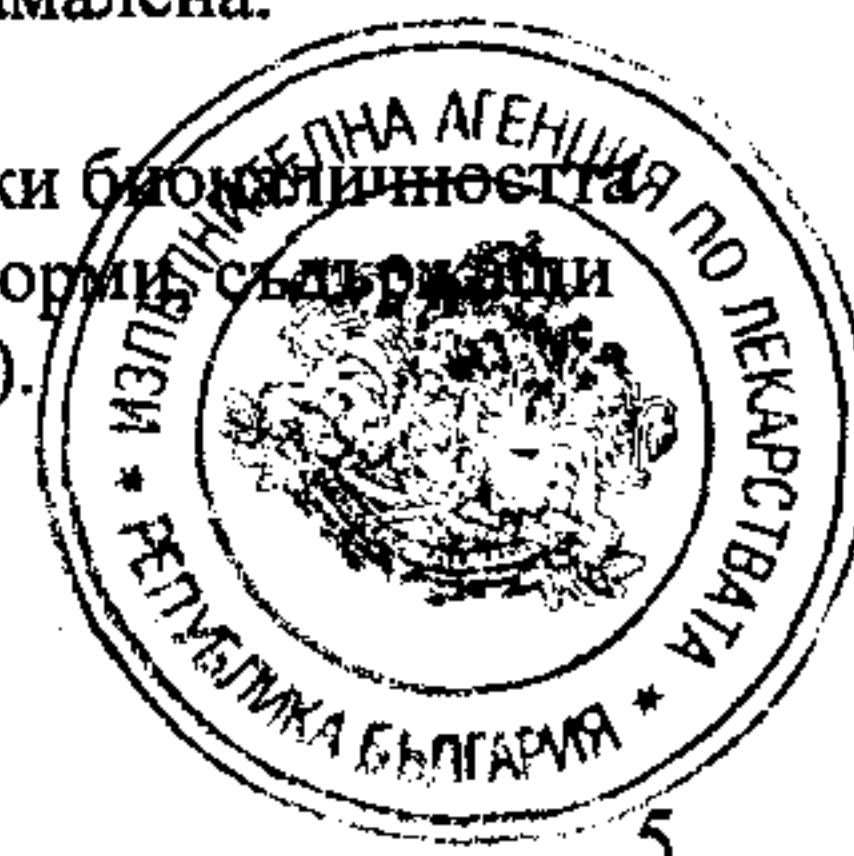
Във връзка с едновременното приложение на циклоспорин с други имunosупресори, вж. "Обърнете специално внимание при употребата на Цикло".

Внимателно трябва да се прилагат продукти, съдържащи циклоспорин и такива, които могат да причинят бъбречно увреждане (напр. аминогликозиди като гентамицин и тобрамицин, амфотерицин Б, ципрофлоксацин, мелфалан, триметоприм и сулфаметоксазол, ванкомицин, нестероидни противовъзпалителни продукти като диклофенак, напроксен и сулиндак) (вж. "Обърнете специално внимание при употребата на Цикло").

Наблюдавани са отделни случаи на значително, дори и обратимо увреждане на бъбречната функция (при съответно повишаване на серумния креатинин) при пациенти с органна трансплантация на терапия с фибрати (напр. безафибрат, фенофибрат) (вж. "Обърнете специално внимание при употребата на Цикло").

При едновременно приложение на диклофенак и Цикло се наблюдава значително увеличаване на бионаличността на диклофенак и риска от обратима бъбречна недостатъчност. Повишаването на бионаличността на диклофенак вероятно се дължи на понижаване на високия метаболизъм на първо преминаване. Дозата на диклофенак трябва да бъде намалена.

Орлистат намалява усвояването на мазнини от храната и така може да понижи бионаличността на Цикло. Наличните данни показват, че това се отнася само до перорални форми, съдържащи циклоспорин (вж. "Обърнете специално внимание при употребата на Цикло").



Различни продукти могат да повишат или понижат тоталната плазмена концентрация на циклоспорин в резултат на потискане или стимулиране на чернодробните ензими, свързани с метаболизма или елиминирането на циклоспорин, по-специално цитохром P450 системата.

Субстанции, които могат да повишат тоталната плазмена концентрация на циклоспорин, са кетоконазол и – с по-слабо изразен ефект в това отношение – флуконазол и итраконазол, някои макролидни антибиотици като еритромицин, кларитромицин, йозамицин, позиномицин и пристинамицин, доксициклин, перорални противозачатъчни, пропафенон, метилпреднизолон (във високи дози), метоклопрамид, даназол, амиодарон, холин и производните му, някои калциеви антагонисти (като дилтиазем, никардипин, верапамил и мибефрадил) (вж. "Обърнете специално внимание при употребата на Цикло").

Субстанции, които могат да понижат тоталната плазмена концентрация на циклоспорин, са барбитурати, карбамазепин, фенитоин, метамизол, рифампицин, нафцилин, октреотид, пробукол, троглитазон и интравенозно приложен (но не перорално) сулфадимидин, триметоприм и продукти, съдържащи жълт кантарион (вж. "Обърнете специално внимание при употребата на Цикло").

При едновременно приложение на Цикло и такролимус е възможно да се наблюдава синергичен/сумарен токсичен ефект върху бъбреците и удължаване на полуживота на циклоспорин (вж. "Обърнете специално внимание при употребата на Цикло").

Циклоспорин може да понижи клирънса на дигоксин, колхицин, CSE инхибитори като ловастатин и преднизолон. В резултат на това може да се повиши токсичността на дигоксин и да се засили тежестта на нежеланите лекарствени реакции на колхицин и CSE инхибиторите върху мускулите (напр. мускулна болка, слабост, миозит и рабдомиолиза). По тази причина се препоръчва внимателна преценка на едновременното приложение на тези продукти с Цикло.

За информация относно храни, богати на калий и приема на лекарства, съдържащи калий или калий-съхраняващи диуретици, вж. "Обърнете специално внимание при употребата на Цикло").

При приложение на N-метил-тиотетразолови цефалоспорини се наблюдава дисулфирам подобен ефект (напр. Antabus®) (вж. "Обърнете специално внимание при употребата на Цикло").

Поради имуносупресорния ефект на циклоспорин не се изключва риск от атипични потенциално опасни реакции при ваксиниране с живи ваксини. По тази причина ваксинацията с живи ваксини е противопоказана при лечение с Цикло. Възможен е редуциран отговор към инактивирани ваксини. По тази причина трябва да се проследи успеха на ваксинацията чрез измерване на титъра. Възможно е да се наблюдава намален имунологичен отговор при ваксиниране с убити микроорганизми. В този случай също трябва да се проследява успеха на ваксинацията (напр. измерване титъра на антителата).

Сок от грейпфрут взаимодейства с цитохром P450 система и може да повиши плазмената концентрация на циклоспорин. Степента на този ефект е индивидуално различна и не може да бъде предсказана (вж. "Обърнете специално внимание при употребата на Цикло").

Прием на Цикло с храни и напитки

Сок от грейпфрут взаимодейства с цитохром P450 система и може да повиши плазмената концентрация на циклоспорин. Степента на този ефект е индивидуално различна и не може да бъде предсказана.

Избягвайте да приемате храна, богата на калий (вж. по-горе).

Бременност и кърмене

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

При опити с животни циклоспорин не е причинил малформации. Опитът от приложение на продукта при бременни жени е ограничен.



При жени с трансплантация има данни, че циклоспорин, както другите имunosупресори, повишава вероятността от специфични за бременността усложнения като прееклампсия, преждевременно раждане с ниско тегло на плода. Налични са ограничен брой наблюдения при деца (на възраст под 7 години), експозирани на циклоспорин in utero. Тези деца имат нормална чернодробна функция и кръвно налягане.

Цикло трябва да се прилага при бременни само когато очакваната полза надвишава потенциалния риск от лечението. Бременни жени, приемащи Цикло, трябва да бъдат внимателно проследявани.

Циклоспорин и алкохол (наличен в състава на капсулите) преминават в кърмата. Кърмачки, които приемат Цикло трябва да прекъснат кърменето.

Важна информация относно някои от съставките на Цикло

Този продукт съдържа 25,5 об.% алкохол. Ако се прилага според показанията, с всяка доза се набавят 1,2 g алкохол (24 капсули). Възможен е известен риск при пациенти с чернодробно заболяване, алкохолизъм, епилепсия или мозъчно увреждане, бременни жени и деца. Ефектите на други продукти могат да бъдат засилени или понижени.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ЦИКЛО

Винаги приемайте Цикло точно както Ви е казал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Допълнителна информация за пациенти след преминаване от друг лекарствен продукт съдържащ циклоспорин към Цикло.

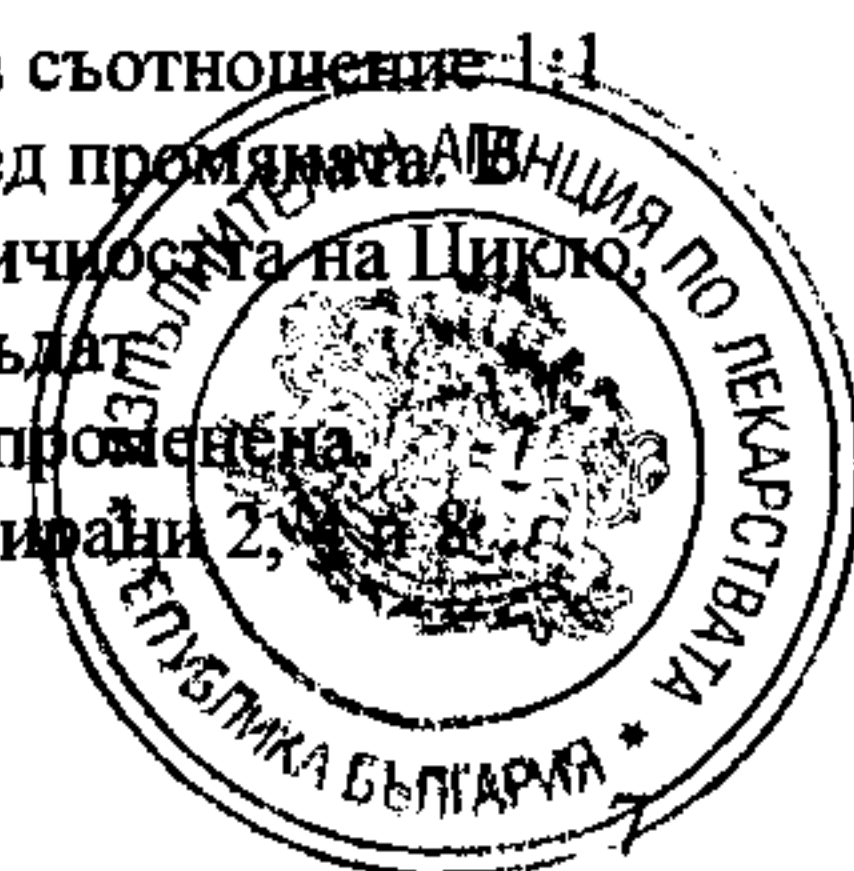
Пациенти след трансплантация

Общо новата дозировка може да бъде давана в съотношение 1:1 с предишната дозировка: минималните плазмени концентрации обикновено трябва да бъдат сравними с предишните концентрации. В някои случаи може да се наблюдава клинично значимо повишаване или редуция на бионаличността на Цикло. Поради тази причина плазмената концентрация трябва да бъде проследявана в рамките на 4-7 дни от промяната и ако е необходимо съответно дозата да бъде променена. Допълнително най-малко 2 месеца след промяната трябва да бъдат проследявани други клинични параметри като серумен креатинин и кръвно налягане.

Други показания освен пациенти след трансплантация

Новата дозировка при показанията тежък ендогенен увеит и нефротичен синдром трябва също да бъде давана в съотношение 1:1 с предишната доза. По време на промяната трябва да бъдат проследявани плазмените концентрации, при което те трябва да бъдат общо сравними с наблюдаваните преди това. В някои случаи може да се наблюдава клинически значимо повишаване или редуция на бионаличността на Цикло. Определеното за тези показания мониториране на плазмените концентрации (Виж горе "Как да приемате Цикло") трябва да бъде проведено в рамките на 4-7 дни от промяната и ако е необходимо дозата да бъде съответно променена. Пациентите трябва да бъдат непосредствено проследявани за симптоми на увеличаване честотата на нежеланите реакции. Също най-малко 2 месеца след промяната трябва да бъдат проследявани клиничните параметри като серумен креатинин и кръвно налягане.

Новата дозировка при индикацията тежък ревматоиден артрит също се дава в съотношение 1:1 с предишната доза, за да се избегне риска от екзацербация на симптомите след промяната. В първите седмици от промяната, поради възможността от повишаване бионаличността на Цикло, е възможно да се засили риска от нежелани реакции. Пациентите трябва да бъдат непосредствено мониторирани и ако е необходимо дозата да бъде съответно променена. Кръвното налягане и креатининовите концентрации трябва да бъдат мониторирани 2 седмици след промяната. (Виж препоръки при дозиране).



Ако е необходимо приложението на циклоспорин чрез интравенозна инфузия поради това, че пациента показва преходни гастроинтестинални нарушения, които могат да нарушат абсорбцията на перорално приложения циклоспорин, $1/3$ от преди това приложената перорална дневна доза трябва да се дава като еднократна интравенозна доза.

Съществува само ограничен опит при приложението на циклоспорин при деца. Не са отбелязани специфични проблеми при приложение на циклоспорин в препоръчителни дози при деца над 1 година. При децата е наблюдаван толеранс и са били необходими по-високи дози/kg телесно тегло в сравнение с възрастните при различни клинични проучвания. Поради по-високия клирънс на циклоспорин при деца е възможно при тази група пациенти да са необходими по-високи дози, за да се постигнат плазмените концентрации, наблюдавани при възрастни. Някои определени състояния (напр. чернодробна трансплантация, включваща Roux-Y анастомоза, кистична фиброза, синдром на късото черво) са свързани с малабсорбцията на циклоспорин. При преминаване от продукт, съдържащ циклоспорин, който не е под форма на микроемулсия, към Цикло, при пациентите може да се забележи подобряване на абсорбцията на циклоспорин. В такива случаи е важно да се спазва информацията за преминаването към друга лекарствена форма.

Определяне на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция

Не са били проведени специфични проучвания на фармакокинетиката на циклоспорин при пациенти с трансплантация и нарушена бъбречна функция. Тъй като повишаването на серумните нива на креатинина и понижаването на креатининовия клирънс могат също да бъдат признаци на остра реакция на отхвърляне, особено след бъбречна трансплантация, дозата трябва да се определя само след внимателна преценка на съотношението полза/риск, като се прецени общата клинична картина и плазмените концентрации на циклоспорин.

Определяне на дозата при пациенти с нарушена чернодробна функция

В някои случаи могат да се наблюдават големи промени във фармакокинетиката на циклоспорин при наличие на чернодробна дисфункция. Поради това е задължително непосредствено мониториране на плазмените нива (C_{min}) на циклоспорин при пациенти с нарушена чернодробна функция и дозата трябва да бъде определена адекватно.

Деца

Тъй като клирънса на циклоспорин е по-висок при децата, за тези пациенти е възможно да бъде необходима по-висока доза циклоспорин, за да се достигнат плазмените концентрации, наблюдавани при възрастни.

Пациенти в напреднала възраст

Съществуват само ограничени данни за употребата на циклоспорин при пациенти в напреднала възраст. Свързаните с възрастта фактори, като нарушена бъбречна функция, могат да доведат до необходимост от непосредствено проследяване и определяне на дозата при тази група пациенти.

г) Тежък ендогенен увеит

От съществено значение е лечението с циклоспорин да бъде проведено само от лекар с опит в имunosупресорната терапия; лечението трябва да бъде проведено под ръководството на офталмолог с постоянно проследяване на плазмените нива на циклоспорин. Тъй като циклоспорин може да наруши бъбречната функция, само пациенти със здрави бъбреци трябва да бъдат третирани със субстанцията. Бъбречната функция трябва да бъде мониторирана често. Трябва да бъде гарантирано, серумните креатининови нива да не надвишават повече от 30% базовата стойност, дори и те да останат в нормалните стойности. Ако това се наблюдава, дозата на циклоспорин трябва да бъде намалена с 25-50%. Ако концентрациите на серумния креатинин се увеличат с повече от 50%, дозата на циклоспорин трябва да бъде понижена най-малко с 50%.

Тъй като не съществуват достатъчно данни, се препоръчва терапията да бъде започната с доза от 5-10 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден, приети в два отделни приема и да бъде



продължена до настъпването на ремисия на манифестирания увеит и подобрене на зрителната острота.

За да се постигне бърза ремисия или за третиране на острата фаза, може да се обсъди съпътстващо приложение на системни кортикостероиди (0,2-0,6 mg преднизолон/kg телесно тегло/ден или друг кортикостероид в доза с подобна ефективност), ако самостоятелната терапия с циклоспорин не е достатъчно ефективна.

За поддържаща терапия дозата трябва да се намали постепенно до най-ниската ефективна доза.

Желаната тотална плазмена концентрация на циклоспорин е 100-150 ng/ml (измерена със специфични моноклонални антители).

Няма данни за употребата при малки деца и съществуват само ограничени данни за употреба при деца над 5 години.

д) Много тежки форми на псориазис

Тъй като циклоспорин може да наруши бъбречната функция, базовата плазмена концентрация на креатинин трябва да бъде измервана най-малко 2 пъти преди началото на терапията. През първите 3 месеца на терапията плазмените нива на креатинин трябва да се мониторира на всеки 2 седмици. Ако плазмените нива на креатинин останат стабилни при доза от 2,5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден, нивата могат да бъдат проследявани през интервали от 2 месеца: ако се дават по-високи дози, нивата трябва да бъдат проследявани през месец. Дозата трябва да бъде намалена с 25-50%, ако плазмените нива на креатинин се увеличат с повече от 30% над базовата линия, дори да останат в нормалните стойности. Дозата трябва да бъде намалена най-малко с 50%, ако се наблюдава повишаване на концентрациите на серумния креатинин над 50%.

Терапията с циклоспорин трябва да бъде прекъсната, ако след един месец не се наблюдава ефект от определената доза.

Концентрациите на урея също трябва да бъдат измервани преди началото и през първите 3 месеца на лечението.

Максималните стойности на чернодробните ензими и билирубин не трябва да надвишават два пъти нормалните стойности.

За да се постигне бърза ремисия, е необходимо да се приема доза от 2,5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден, разделена в два отделни приема. Ако след 1 месец не се наблюдава подобрене на кожните симптоми, дневната доза може постепенно да бъде увеличена със стъпки от 1 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден до максимум 5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден. За поддържаща терапия дозата трябва да бъде намалена до най-ниската ефективна доза.

Дозата от 5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден не трябва да бъде надвишавана. Терапията трябва да бъде прекратена при пациенти, при които след 6 седмици лечение с 5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден се наблюдава незадоволително подобряване на кожните симптоми или при които ефективната доза не съвпада с посочената информация.

При пациенти, при които е необходимо особено бързо облекчаване на симптомите, терапията може да бъде започната с доза от 5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден, разделена в два приема.

е) Нефротичен синдром

Дозата трябва да бъде определена индивидуално, като се отчита ефикасността (протеинурия) и сигурността (главно концентрациите на серумния креатинин). Дозата не трябва да надвишава 5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден при възрастни и 6 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден при деца.



За да се постигне бърза ремисия на нефротичния синдром, дозата не трябва да надвишава 5 mg циклоsporин/kg телесно тегло/ден доза за възрастни и 6 mg циклоsporин/kg телесно тегло/ден при деца, при нормална бъбречна функция. При съществуващо неексцесивно увреждане на бъбречната функция началната доза не трябва да надвишава 2,5 mg циклоsporин/kg телесно тегло/ден (важна забележка: противопоказани са концентрации на серумния креатинин над 200 $\mu\text{mol/l}$ при възрастни и 140 $\mu\text{mol/l}$ при деца). Тези пациенти трябва да бъдат проследявани непосредствено.

За поддържаща терапия дозата трябва да бъде редуцирана постепенно до най-ниската ефективна доза.

Желаната тотална плазмена концентрация на циклоsporин е в границите 60-160 ng/ml (измерена със специфични моноклонални антители). В началото на терапията трябва ежедневно да се проверява дали концентрацията е в тези граници, след което концентрациите трябва да бъдат измервани през 2 седмици.

През първите 3 месеца на терапията серумните нива на креатинин трябва да бъдат проследявани регулярно, тъй като циклоsporин може да увреди бъбречната функция (на всеки 2 седмици при пациенти с нормална бъбречна функция или веднъж седмично при пациенти с нарушена бъбречна функция).

Ако концентрациите на креатинин останат стабилни, нивата трябва съответно да бъдат измервани през интервали от 2 месеца. Дозата трябва да бъде редуцирана с 25-50%, ако плазмените нива на креатинин се увеличат с повече от 30% над изходните стойности, дори и да остават в рамките на нормалните стойности. Дозата трябва да бъде редуцирана най-малко с 50%, ако се наблюдава повишаване на концентрациите на серумния креатинин над 50%. Терапията с циклоsporин трябва да бъде прекъсната, ако не се наблюдава ефект от редуцираната дозировка в рамките на 1 месец.

Началната доза циклоsporин трябва да бъде намалена с 25-50% при пациенти с тежка чернодробна дисфункция.

Може да се препоръча приложение на циклоsporин в комбинация с ниски дози перорални кортикостероиди, ако ефикасността на циклоsporин, приложен самостоятелно, не е задоволителна, особено при пациенти с резистентен към стероиди нефротичен синдром.

ж) Тежък ревматоиден артрит

Тъй като циклоsporин може да наруши бъбречната функция, базовата серумна концентрация на креатинин трябва да бъде измервана най-малко два пъти преди началото на терапията. През първия месец от терапията нивата на серумния креатинин трябва да се мониторират ежеседмично и след това през следващите 3 месеца през интервали от 2 седмици. Ако нивата на серумния креатинин останат стабилни, те могат да бъдат проследявани през интервали от месец; необходимо е по-често проследяване, ако е повишена дозата на циклоsporин, ако са приложени едновременно НСПВС или дозата на НСПВС е увеличена. Дозата трябва да бъде намалена с 25-50%, ако нивата на серумния креатинин се повишат с повече от 30% над изходните стойности, дори и да остават в нормалните граници. Ако се наблюдава повишаване на серумните креатининови концентрации над 50%, дозата трябва да бъде редуцирана най-малко с 50%. Терапията с циклоsporин трябва да бъде прекъсната, ако не се наблюдава ефект към редуцираната доза в рамките на 1 месец.

За да се гарантира сигурността на пациентите по време на терапия на ревматоиден артрит, трябва да бъдат мониторирани следните параметри при спазване на следните интервали след

- Хематологичен профил (брой еритроцити, левкоцити и тромбоцити): в началото и след това през 4 седмици
- Чернодробна функция: в началото и след това през 4 седмици
- Статус на урината: в началото и след това през 4 седмици



- Кръвно налягане: в началото, след това през 2 седмици в рамките на 3 месеца и след това през 4 седмици.
- Калий, липиди: в началото и след това през 4 седмици

Препоръчителната доза през началните 6 седмици от лечението е 2,5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден, приета в два отделни приема. Ако е необходимо, в зависимост от поносимостта, дозата може да бъде намалена под 2,5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден. Ако терапевтичният ефект е незадоволителен, дневната доза може да бъде увеличена постепенно в зависимост от толерантността. Дневната доза от 4 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден обикновено не трябва да бъде надвишавана. В някои отделни случаи може да бъде допуснато увеличаване на дозата до 5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден. Ако дозата се увеличи преди това, няма да бъде възможна правилна преценка на ефекта на субстанцията и съществува риск от предозиране.

При поддържаща терапия дозата трябва да бъде редуцирана до най-ниската индивидуално ефективна доза.

Циклоспорин може да се прилага в комбинация с ниски дози кортикостероиди и/или НСПВС (виж. "Прием на други лекарства").

з) Тежки упорити форми на atopичен дерматит

Тъй като циклоспорин може да наруши бъбречната функция, базовата серумна концентрация на креатинин трябва да бъде проследявана най-малко 2 пъти преди започване на терапията. След това нивата на серумния креатинин трябва да бъдат мониторираны през 2 седмици. Дозата трябва да бъде намалена с 25-50%, ако нивата на серумния креатинин се повишат с 30% над базовата стойност, дори и да останат в нормални граници. Ако се наблюдава повишаване на концентрациите на серумния креатинин над 50%, дозата трябва да бъде редуцирана най-малко с 50%.

Терапията с циклоспорин трябва да бъде прекъсната, ако не се наблюдава ефект от редуцирането на дозата в рамките на 1 месец.

Концентрациите на урея трябва да бъдат измервани преди започването и по време на терапията.

Максималните стойности на чернодробните ензими и билирубин не трябва да надвишават два пъти нормалните стойности.

За да се постигне бърза ремисия, трябва да се приема доза от 2,5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден, приета в два отделни приема. Ако не се наблюдава задоволително подобрене след 2 седмици, дневната доза може да бъде увеличена максимално до 5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден.

При пациенти с крайно тежки симптоми може да се допусне начало на терапията с доза от 5 mg циклоспорин/kg телесно тегло/ден, за да се овладеят по-бързо симптомите. При постигане на задоволителен резултат дозата трябва да се намали постепенно и ако е възможно приемът на циклоспорин да се прекрати.

Лечението трябва да се прекъсне при пациенти, при които не се наблюдава задоволително подобрене на симптомите след 6 седмична терапия с циклоспорин или при които ефективната доза надвишава препоръчителната.

Начин на приложение

Дневната доза трябва винаги да се прилага в два приема.

Продуктът трябва да се приема по едно и също време на деня на равни интервали по време на хранене.

Капсулите трябва да се приемат цели с чешмяна вода или ябълков сок. Капсулите не трябва да се приемат със сок от грейпфрут (вж. точка Прием на други лекарства).



Продължителност на лечението

Трансплантация

Ако продуктът не се прилага за предпазване от остра реакция на отхвърляне на трансплантата, няма ограничение за продължителността на употреба.

Тежък ендогенен увеит

Продължителността на приложение трябва да бъде 3-16 месеца.

Много тежки форми на псориазис

Обикновено продължителността на лечение с Цикло е 12 седмици.

Съществуват достатъчно данни за приложението на циклоспорин в контролни клинични проучвания до 24 седмици. Липсва достатъчен опит за приложението за по-продължителен период. Препоръчително е да се прекъсне терапията, ако е невъзможно да се овладее хипертонията, развила се по време на терапията с Цикло.

Нефротичен синдром

Ако не се наблюдава облекчаване на симптомите след три месечно лечение, терапията с Цикло трябва да се прекъсне.

Тежък ревматоиден артрит

Налични са данни за приложението на циклоспорин в клинични изпитвания за период до 12 месеца. Няма достатъчни данни за приложението на циклоспорин за по-продължително време. Ако не се наблюдава видимо подобрение след тримесечно лечение, приложението на Цикло трябва да се прекъсне.

Тежки упорити форми на персистиращ атопичен дерматит

Най-общо, след 6-8 седмици лечение трябва да се постигне ремисия. Предварителни клинични изпитвания, проведени сред относително малък брой селектирани пациенти, които са реагирали добре на лечение с циклоспорин и не са показали големи проблеми с поносимостта показват, че ако се следват внимателно препоръките за проследяване на терапията (концентрация на серумния креатинин, кръвно налягане и т.н.) и се използва средна доза от 2.2 mg циклоспорин/kg тт/ ден, лечението с циклоспорин може да бъде ефективно със задоволителна поносимост за период от 1 година.

Употреба при деца

Поради по-високия клирънс при деца е възможно тази група пациенти да изисква по-високи дози Цикло, за да се достигнат сравними кръвни нива с тези при възрастни (вж.точка "Как да приемате Цикло").

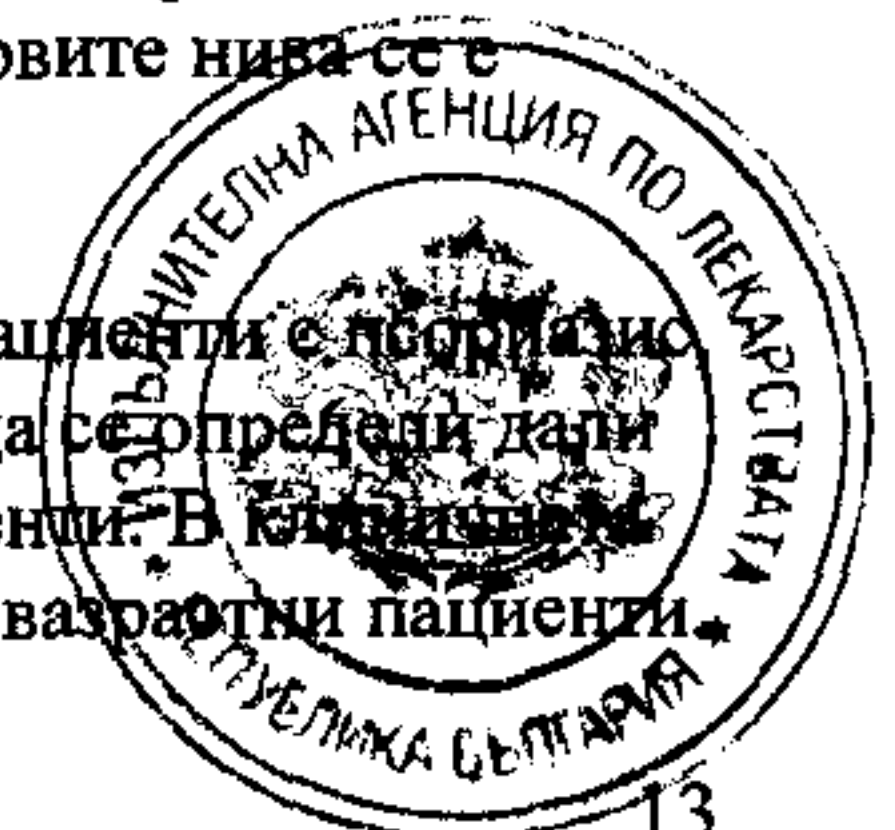
Поради недостатъчния клиничен опит, Цикло не трябва да се прилага при деца с показание за много тежка форма на псориазис (вж.по-горе), тежък остър ревматоиден артрит и тежък упорит атопичен дерматит (вж.по-горе)..

Пациенти в напреднала възраст

Опитът с употребата на циклоспорин при пациенти в напреднала възраст е ограничен. Въпреки това не са открити специфични проблеми при приложението му в препоръчителна дозировка.

В клинични проучвания с циклоспорин за показанието ревматоиден артрит, 17,5% от пациентите са на възраст 65 години и повече. Вероятността за тези пациенти да развият систолна хипертония и повишение на серумния креатинин с $\geq 50\%$ над базовите нива се е увеличила след 3 до 4 месеца лечение с циклоспорин.

В клинични проучвания с циклоспорин при трансплантирани пациенти и пациенти с псориазис са включени недостатъчно на брой пациенти на възраст ≥ 65 години с цел да се определи дали тези пациенти реагират различно на терапията в сравнение с младите пациенти. В клиничната практика не е съобщавано за разлика в терапевтичния отговор при млади и възрастни пациенти.



Най-общо трябва да се дозира внимателно при пациентите в напреднала възраст, като обикновено се започва от най-ниската доза; по този начин се отразява по-високият риск от нарушена чернодробна, бъбречна и сърдечна функции, както и съпътстваща терапия на тези състояния.

Моля консултирайте се с Вашия лекар или фармацевт, ако имате усещането, че ефекта на Цикло е твърде силен или твърде слаб.

Ако сте приели повече от необходимата доза Цикло

а) Симптоми на предозиране (интоксикация)

Налични са ограничени данни за предозиране. След перорално приложение на дози до 10 g циклоспорин (около 150 mg/ kg тт) са били наблюдавани повръщане, сънливост (нарушения на съзнанието), главоболие, сърцебиене и при някои пациенти средно тежка обратима бъбречна недостатъчност. Съобщени са случаи на тежки симптоми на интоксикация при недоносен плод.

б) Лечение на предозиране (интоксикация)

В случай на предозиране са показани симптоматично лечение и общи поддържащи мерки. Индуциране на повръщане и стомашна промивка могат да бъдат ефективни, ако е възможно да се осъществят през първите часове на приема. Могат да възникнат преходни нефротоксични ефекти, които общо отзвучават при прекратяване приема на продукта. Циклоспорин не се диализира и не може да бъде елиминиран при използването на активен въглен.

Ако сте пропуснали да приемете Цикло

Ако сте пропуснали доза, моля незабавно информирайте Вашия лекар.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Цикло

Ако спрете приема на лекарството, има висок риск от отхвърляне на транспланта. При другите показания (освен трансплантация), пациентите могат да очакват влошаване на симптомите или тяхното възобновяване. Ако искате да спрете лечението, абсолютно необходимо е да се консултирате с Вашия лекар преди това.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Нежеланите лекарствени реакции при лечението с циклоспорин са зависими от дозата и намаляват при нейната редукция. Профилът на нежеланите лекарствени реакции е подобен при всички терапевтични показания, въпреки че се наблюдават разлики по отношение на честотата и тежестта. Колкото са по-високи натоварващите дози при пациенти с трансплантация, толкова по-често се наблюдават нежелани лекарствени реакции и те могат да бъдат по-тежки при тази група пациенти, в сравнение с пациентите, лекувани за други състояния.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести:	анемия
Редки:	левкопения
Много редки:	тромбоцитопения в комбинация с микроангиопатична хемолитична анемия с бъбречна недостатъчност (хемолитичен-уремичен синдром)

Стомашно-чревни нарушения

Чести:	хиперпластичен гингивит, гастроинтестинални усложнения, напън, загуба на апетит, гадене, повръщане, диария, гастрит или гастроентерит
--------	---



Нечести:	стомашна язва
Редки:	панкреатит
Много редки:	колит

Циклоспорин може да повиши нивата на билирубин и чернодробни ензими. Този ефект е зависим от дозата и е обратим. Ако се наблюдава такъв ефект, дозата трябва да бъде редуцирана.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести:	хипертрихоза
Нечести:	акне, кожен обрив или кожни алергични реакции, алопеция
Редки:	еритема, пруритус

Съобщени са били развитие на малигнени тумори, особено на кожата, при пациенти с псориазис, които приемат циклоспорин след конвенционална терапия.

Сърдечно-съдови нарушения

Чести:	артериална хипертония
Редки:	исхемична болест на сърцето

Нарушения на имунната система

Съобщени са развитие на малигнени неоплазми и лимфопротроферативни ефекти. Честотата и разпределението са били подобни на тези, при пациенти на конвенционална имunosупресивна терапия.

При някои пациенти с псориазис, лекувани с циклоспорин, са били наблюдавани доброкачествени лимфопротроферативни нарушения и В и Т клетъчна лимфома: тези ефекти изчезват веднага след прекъсване приема на субстанцията.

Рискът от инфекция може да бъде повишен по време на лечение с високи дози циклоспорин (виж препоръчителна дозировка при пациенти с трансплантация).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителна тъкан

Редки:	миоспазъм, мускулна болка, мускулна слабост (миопатия)
--------	--

Нарушения на нервната система

Чести:	тремор, умора, парестезия (по-специално парене на ръцете и краката, основно през първата седмица от терапията)
Нечести:	конвулсии
Редки:	моторна полиневропатия, енцефалопатия, която може да бъде проявена в различни форми: състояния на объркване, нарушения в съзнанието с кома в някои случаи, зрителни и слухови нарушения, моторни нарушения, кортикална слепота, оглушаване, пареза (хемиплегия, тетраплегия), атаксия, възбуда, смущения в съня
Много редки:	папилоедема

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Най-честото и вероятно най-сериозно усложнение е повишаването на серумните концентрации на креатинин и урея, което може да се наблюдава през първите седмици от лечението с циклоспорин. Този ефект е предизвикан от функционални промени в бъбреците, той е зависим от дозата, обратим и обикновено реагира на редуция на дозата.

При някои пациенти по време на дълготрайно приложение на циклоспорин съществува риск от бъбречно увреждане със структурни промени (напр. интерстициална фиброза): тези ефекти трябва да бъдат разграничавани от ефектите на хронично отхвърляне при пациенти с бъбречни трансплантати.

В редки случаи са били наблюдавани структурни изменения в бъбреците, свързани с приложението на циклоспорин, без придружаващо повишаване на серумните креатининов нива.



Нарушения на метаболизма и храненето (виж “Нарушения на бъбреците и пикочните пътища” и “Стомашно-чревни нарушения”)

Чести:	слабо и обратимо повишаване на плазмените нива на мазнините, особено при едновременно приложение на кортикостероиди
Нечести:	покачване на теглото, хипергликемия, хиперурикемия, подагра, хиперкалиемия или задълбочаване на съществуваща хиперкалиемия, хипомагнезиемия
<u>Други</u>	
Нечести:	фациална едема, обратима дисменорея, аменорея
Редки:	хипертермия, гинекомастия, горещи вълни

Моля консултирайте се с Вашия лекар, ако се наблюдават нежелани лекарствени реакции.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ ЦИКЛО

Срокът на годност на лекарството е напечатан върху опаковката. Да не се употребява след изтичане на срока на годност, посочен върху опаковката.

Да се съхранява при температура под 25°C.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Цикло

- Активното вещество е циклоспорин. Всяка капсула съдържа 50 mg циклоспорин.
- Другите съставки са: d-алфатокоферилполиетиленгликол 1000 сукцинат, полиетиленгликол, чист етанол, макрогол глицеролхидроксистеарат, пречистена вода, желатин, сорбитол 70% (некристализиращ), глицерол, червен железен оксид, пречистена вода.

Как изглежда Цикло и какво съдържа опаковката

Червено-кафяви меки желатинови капсули.
Оригинална опаковка, съдържаща 50 и 100 капсули.

Притежател на разрешението за употреба

Hexal AG
Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen, Германия

Производител

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1, D-39179 Barleben, Германия

Дата на последно одобрение на листовката

Октомври 2008

HEXAL AG е част от компанията  SANDOZ

