

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Екворал®

(Equoral®)

Склад:

діюча речовина: циклоспорин;

1 капсула містить циклоспорину 25 мг або 50 мг, або 100 мг;

допоміжні речовини: етанол безводний, макроголгліцерил гідроксистеарат, полігліцерол (3) моноолеат, полігліцерол (10) моноолеат, альфа-токоферол, желатин, гліцерин (85 %), гліцин, сорбіту розчин, що не кристалізується (Е 420), титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172) – для капсул по 25 мг та 50 мг, заліза оксид коричневий (Е 172) – для капсул по 100 мг.

Лікарська форма. Капсули м'які.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули 25 мг: жовтого кольору м'які желатинові капсули (Oval 5), що містять маслянисту рідину від жовтуватого до жовтувато-коричневого кольору. Кожна капсула ідентифікується за написом з логотипом у вигляді пісочного годинника та текстом «25 mg»;

капсули 50 мг: м'які желатинові капсули (Oblong 11) кольору охри, що містять маслянисту рідину від жовтуватого до жовтувато-коричневого кольору. Кожна капсула ідентифікується за написом з логотипом у вигляді пісочного годинника та текстом «50 mg»;

капсули 100 мг: коричневого кольору м'які желатинові капсули (Oblong 20), що містять маслянисту рідину від жовтуватого до жовтувато-коричневого кольору. Кожна капсула ідентифікується за написом з логотипом у вигляді пісочного годинника та текстом «100 mg».

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодуючі препарати. Імуносупресори. Код АТХ L04A D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Циклоспорин (відомий як циклоспорин А) являє собою циклічний поліпептид, до складу якого входять 11 амінокислот. Циклоспорин є сильнодіючим імуносупресивним препаратом, який у тварин збільшує період життя алогенних трансплантатів шкіри, серця, нирок, підшлункової залози, кісткового мозку, тонкого кишечника, легень. Циклоспорин пригнічує розвиток реакцій клітинного типу, включаючи імунітет щодо алотрансплантата, шкірну чутливість сповільненого типу, експериментальний алергічний енцефаломієліт, артрит, зумовлений ад'ювантом Фройнда, хворобу «трансплантат проти хазяїна» (ХТПХ) і залежне від Т-лімфоцитів утворення антитіл. На клітинному рівні він пригнічує утворення і вивільнення лімфокінів, включаючи інтерлейкін 2 (фактор росту Т-лімфоцитів). Циклоспорин блокує лімфоцити у стані спокою у фазі G_0 або G_1 клітинного циклу і пригнічує антигензалежне вивільнення лімфокінів активованими Т-лімфоцитами. Всі отримані дані свідчать про те, що циклоспорин діє на лімфоцити специфічно і оборотно. На відміну від цитостатиків, він не пригнічує гемопоез і не впливає на функцію фагоцитів. Пацієнти, які отримують циклоспорин, меншою мірою схильні до інфекцій, ніж пацієнти, які отримують інші імуносупресивні препарати.

Були проведені успішні операції з пересадки кісткового мозку і солідних органів у людини із застосуванням циклоспорину для запобігання та лікування відторгнення і ХТПХ. Циклоспорин застосовувався як у позитивних на вірус гепатиту С (HVC), так і в HVC-негативних реципієнтів трансплантатів печінки. Позитивні ефекти циклоспорину також були продемонстровані при лікуванні різних станів, які за своєю природою є аутоімунними або можуть розглядатися як такі.

Циклоспорин продемонстрував ефективність при стероїдозалежному нефротичному синдромі у дітей.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального прийому максимальна концентрація циклоспорину в крові (C_{max}) спостерігається через 1-2 години. Абсолютна пероральна біодоступність циклоспорину становить 20-50 %. При застосуванні циклоспорину у поєднанні з дієтою з високим вмістом жирів спостерігали зниження площі під кривою «концентрація-час» (AUC) та C_{max} на 13 % і 33 % відповідно. Співвідношення між призначеною дозою і експозицією циклоспорину має лінійний характер в межах терапевтичної дози. Індивідуальна та міжіндивідуальна варіабельність показників AUC та C_{max} становить приблизно 10-20 %. Розчин циклоспорину та м'які капсули препарату є біоеквівалентними.

Застосування Екворалу® призводить до підвищення C_{max} на 59 %, біодоступності – приблизно на 29 % порівняно з оригінальною лікарською формою циклоспорину. Наявні дані вказують, що при переході з оригінальної лікарської форми циклоспорину у вигляді м'яких желатинових капсул на прийом Екворалу®, м'які желатинові капсули, концентрації циклоспорину в крові є порівнянними та відповідають бажаному терапевтичному діапазону. Застосування Екворалу® підвищує дозову лінійність експозиції циклоспорину (AUC_B). Це забезпечує більш стабільний профіль абсорбції з меншою залежністю від одночасного вживання їжі або циркадних ритмів порівняно з оригінальною лікарською формою циклоспорину.

Розподіл

Циклоспорин розподіляється переважно за межами кров'яного русла із середнім об'ємом розподілу 3,5 л/кг. В крові приблизно 33-47 % препарату виявляють у плазмі, 4-9 % – у лімфоцитах, 5-12 % – у гранулоцитах і 41-58 % – в еритроцитах. У плазмі близько 90 %

циклоспорину зв'язується з білками плазми крові, насамперед з ліпопротеїнами.

Біотрансформація

Циклоспорин метаболізується з утворенням приблизно 15 метаболітів. Метаболізм циклоспорину відбувається переважно в печінці через систему цитохромів P450 3A4 (CYP3A4), основний шлях метаболізму включає моно- та дигідроксильовання, а також N-деметильовання. Всі відомі метаболіти містять інтактну пептидну структуру попередньої сполуки, деякі метаболіти демонструють незначну імуносупресивну активність, яка становить до 1/10 від вихідної речовини.

Виведення

Циклоспорин виводиться переважно з жовчю. Невелика кількість циклоспорину при пероральному прийомі виводиться із сечею (6 % дози), лише 0,1 % виводиться із сечею у незміненому стані.

Існують значні розбіжності у даних щодо кінцевого періоду напіввиведення циклоспорину залежно від застосованого методу аналізу та цільового контингенту популяції. Кінцевий період напіввиведення варіює в діапазоні від 6,3 години у здорових добровольців до 20,4 години у пацієнтів з тяжкими захворюваннями печінки.

Кінцевий період напіввиведення у пацієнта з трансплантованими нирками становить приблизно 11 годин з діапазоном значень 4-25 годин.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушеннями функції нирок

Повідомлялося, що у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності системний кліренс лікарського засобу становив приблизно дві третини від середнього системного кліренсу у пацієнтів із нормальною функцією нирок. За допомогою діалізу виводиться менше 1 % прийнятої дози.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

У пацієнтів із порушеннями функції печінки може спостерігатися дво- або триразове підвищення значень експозиції циклоспорину. Повідомлялося, що у пацієнтів із тяжкими захворюваннями печінки та підтвердженим біопсією цирозом кінцевий період напіввиведення становив 20,4 години (значення варіювали від 10,8 до 48 годин) порівняно з 7,4-11 годинами у здорових добровольців.

Діти

Дані фармакокінетики циклоспорину при застосуванні дітям дуже обмежені.

Клінічні характеристики.

Показання.

Показання при трансплантаціях

Трансплантація солідних органів:

- запобігання відторгненню трансплантатів солідних органів;
- лікування відторгнення трансплантата у пацієнтів, які раніше отримували лікування іншими імуносупресивними препаратами.

Трансплантація кісткового мозку:

- запобігання відторгненню алогенного трансплантата кісткового мозку та трансплантата стовбурових клітин;
- запобігання та лікування реакції «трансплантат проти хазяїна».

Показання, не пов'язані з трансплантацією

Ендогенний увеїт:

- активний середній або задній увеїт, що загрожує втратою зору, неінфекційної етіології у випадках, коли альтернативне лікування виявилось неефективним або неприйнятним через побічні реакції;
- увеїт при захворюванні Бехчета з повторними загостреннями запалення із залученням сітківки ока без неврологічної симптоматики.

Нефротичний синдром:

- стероїдозалежний або стероїдорезистентний нефротичний синдром внаслідок мінімальних змін при первинному гломерулонефриті, фокальний сегментарний гломерулосклероз або мембранозний гломерулонефрит;
- індукція або підтримання ремісії;
- підтримання ремісії, спричиненої кортикостероїдами, що уможливорює їх відміну.

Ревматоїдний артрит:

- лікування тяжких форм активного ревматоїдного артриту.

Псоріаз:

- тяжкі форми псоріазу, коли стандартне лікування виявилось неефективним або неприйнятним.

Атопічний дерматит:

- лікування тяжких форм атопічного дерматиту при необхідності системної терапії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до циклоспорину або до інших компонентів препарату.

Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*).

Одночасне застосування з лікарськими засобами, що є субстратами мультилікарського ефлюксного переносника Р-глікопротеїну (Рgp) або органічних аніонів транспортних білків (ОАТБ), для яких підвищення концентрації у плазмі крові пов'язане з розвитком серйозних побічних реакцій та/або побічних реакцій, що загрожують життю, наприклад, бозентаном, дабігатрану етексилатом та аліскіреном.

Ниркова недостатність, за винятком хворих з нефротичним синдромом та помірно підвищеними вихідними концентраціями креатиніну максимум до 200 мкмоль/л у дорослих та 140 мкмоль/л – у дітей. При нефротичному синдромі дозволяється обережне застосування у дозах не вище 2,5 мг/кг/добу, лише в тому випадку, коли застосування циклоспорину сприяє нормалізації показників креатиніну, підвищених внаслідок захворювання.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Харчові взаємодії

При супутньому вживанні грейпфрутів або грейпфрутового соку було виявлено зростання біодоступності циклоспорину.

Лікарські взаємодії

Нижче зазначені ті препарати, для яких взаємодії добре задокументовані і вважаються клінічно значущими.

Як відомо, ряд препаратів збільшує або зменшує концентрацію циклоспорину у плазмі крові або цільній крові шляхом інгібування або індукції дії ферментів, особливо CYP3A4, що беруть участь у метаболізмі циклоспорину. Також циклоспорин є інгібітором CYP3A4, мультилікарського ефлюксного переносника Р-глікопротеїну або органічних аніонів транспортних білків. Це може підвищувати плазмові концентрації одночасно застосовуваних медичних препаратів, що є субстратами CYP3A4 та/або цих переносників.

Лікарські засоби, що знижують або підвищують біодоступність циклоспорину

У пацієнтів після трансплантації необхідно часто вимірювати концентрацію циклоспорину та при необхідності корегувати його дозу, особливо при призначенні чи відміні сумісних лікарських засобів. У пацієнтів, які проходять лікування за показаннями, не пов'язаними з трансплантацією, взаємозв'язок між концентрацією у крові та клінічними ефектами менш вивчений. При одночасному застосуванні лікарських засобів, що підвищують концентрацію циклоспорину, більш доцільним, ніж вимірювання рівня у крові, може бути часте проведення оцінки функції нирок та ретельний моніторинг пов'язаних із застосуванням циклоспорину побічних ефектів.

Препарати, що знижують концентрацію циклоспорину

Очікується, що всі індуктори CYP3A4 та/або Р-глікопротеїну будуть знижувати концентрацію циклоспорину.

Приклади лікарських засобів, що знижують концентрацію циклоспорину: барбітурати, карбамазепін, окскарбазепін, фенітоїн, нафцилін, сульфадимідин (внутрішньовенно), орлістат, пробукол, препарати, що містять звіробій звичайний, тиклопідин, сульфінпіразон, тербінафін, бозентан, рифампіцин, октреотид, триметоприм (внутрішньовенно).

Не слід одночасно застосовувати лікарські засоби, що містять *Hypericum perforatum* (звіробій звичайний), з препаратом Екворал® через ризик зниження концентрації циклоспорину у крові і таким чином – зниження терапевтичного ефекту.

Рифампіцин є індуктором метаболізму циклоспорину в кишечнику та печінці. Тому при сумісному застосуванні може виникнути необхідність у збільшенні дози циклоспорину у 3-5 разів.

Октреотид знижує пероральне всмоктування циклоспорину, внаслідок чого може знадобитися збільшення дози циклоспорину на 50 % або перехід на лікарську форму для внутрішньовенного введення.

Препарати, що збільшують концентрацію циклоспорину

Усі інгібітори CYP3A4 та/або Р-глікопротеїну можуть підвищувати концентрацію циклоспорину. Приклади таких лікарських засобів: хлорохін, нікардипін, метоклопрамід, пероральні контрацептиви, метилпреднізолон (високі дози), алопуринол, холієва кислота та її похідні, інгібітори протеази, іматиніб, колхіцин, нефазодон.

Антибіотики групи макролідів: еритроміцин може підвищувати експозицію циклоспорину у 4-7 разів, що інколи є причиною нефротоксичності. Повідомлялося, що кларитроміцин удвічі підвищує експозицію циклоспорину. Азитроміцин підвищує концентрацію циклоспорину приблизно на 20 %.

Антибіотики групи азолів: кетоконазол, флуконазол, ітраконазол та вориконазол здатні підвищувати експозицію циклоспорину більше ніж удвічі.

Канабідіол (інгібітор Р-gp): були повідомлення про підвищення рівня іншого інгібітора кальциневрину в крові при одночасному застосуванні з канабідіолом. Ця взаємодія може виникати внаслідок пригнічення витоку кишкового Р-глікопротеїну, що призводить до підвищення біодоступності інгібітора кальциневрину. Таким чином, циклоспорин і канабідіол слід призначати з обережністю, уважно відстежуючи наявність побічних реакцій. У реципієнтів трансплантата треба контролювати мінімальну концентрацію циклоспорину в цільній крові та коригувати за потреби дозу циклоспорину. Також слід розглянути доцільність моніторингу рівня циклоспорину в крові з відповідним коригуванням дози для пацієнтів без трансплантації (див. розділи «Особливості застосування» і «Спосіб застосування та дози»).

Верапаміл підвищує концентрацію циклоспорину в крові у 2-3 рази.

Одночасне застосування з телап্রেвіром призводило до підвищення нормалізованого значення експозиції (AUC) циклоспорину приблизно у 4,64 раза.

Аміодарон значно підвищує концентрацію циклоспорину у плазмі крові одночасно з підвищенням концентрації сироваткового креатиніну. Дана взаємодія може відбутися через тривалий проміжок часу після відміни аміодарону завдяки дуже тривалому періоду напіввиведення даного лікарського засобу (близько 50 діб).

Зафіксовано, що даназол підвищує концентрацію циклоспорину у крові приблизно на 50 %.

Дилтіазем (у дозі 90 мг на добу) здатний призводити до підвищення плазмової концентрації циклоспорину на 50 %.

Іматиніб може посилювати експозицію циклоспорину та підвищувати $C_{\max}$ даного лікарського засобу приблизно на 20 %.

Комбінації з підвищеним ризиком нефротоксичності

Необхідна обережність при одночасному застосуванні циклоспорину з іншими препаратами, що чинять нефротоксичну синергічну дію, наприклад з аміноглікозидами (включаючи гентаміцин та тобраміцин), амфотерицином В, ципрофлоксацином, ванкоміцином, триметопримом (сульфаметоксазол), похідними фібрової кислоти (наприклад, безафібрат, фенофібрат), нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) (включаючи диклофенак, індометацин, напроксен та суліндак), мелфаланом, антагоністами гістамінових H_2 -рецепторів (наприклад, циметидин, ранітидин), метотрексатом, такролімусом.

При одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що можуть чинити нефротоксичну синергічну дію, необхідно проводити ретельний моніторинг функції нирок. При виникненні вираженого порушення функції нирок слід зменшити дозу сумісно застосовуваного лікарського засобу або розглянути можливість альтернативної терапії.

Слід уникати супутнього застосування такролімусу, тому що це підвищує ризик розвитку нефротоксичності та через фармакокінетичну взаємодію із залученням CYP3A4 та/або P-gp.

Вплив лікарських засобів прямої противірусної дії

Зміни функції печінки при лікуванні препаратами прямої противірусної дії, пов'язані з кліренсом вірусу гепатиту С, можуть впливати на фармакокінетику циклоспорину. Для забезпечення постійної ефективності необхідні ретельний моніторинг і коригування дози циклоспорину у разі потреби.

Вплив циклоспорину на інші лікарські засоби

Циклоспорин може знижувати кліренс дигоксину, колхіцину, преднізолону, інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів) та етопозиду. При застосуванні будь-якого з цих лікарських засобів одночасно з циклоспорином необхідний ретельний клінічний нагляд для можливості раннього виявлення токсичних проявів з подальшим зменшенням дози та відміною лікарського засобу. В медичних публікаціях і постмаркетингових дослідженнях описані випадки міотоксичності, включаючи м'язовий біль та слабкість, міозит та рабдоміоліз у пацієнтів, які приймали циклоспорин одночасно з ловастатином, симвастатином, аторвастатином, правастатином, а також флувастатином (у рідких випадках). При одночасному застосуванні з циклоспорином дозу статинів потрібно зменшити, одночасного застосування з деякими статинами слід уникати відповідно до вказівок, наведених в інформації про призначення. Зміни значень експозиції широко застосовуваних статинів при сумісному призначенні з циклоспорином узагальнені в таблиці. Терапію статинами необхідно тимчасово відмінити або призупинити пацієнтам із симптомами міопатії або пацієнтам із факторами ризику розвитку тяжких порушень функції нирок, включаючи вторинну ниркову недостатність, що розвинулася внаслідок рабдоміолізу.

Таблиця

Узагальнення змін значень експозиції широко застосовуваних статинів при одночасному призначенні з циклоспорином

Статин	Наявні дози	Кратність змін значень експозиції з циклоспорином
Аторвастатин	10-80 мг	8-10
Симвастатин	10-80 мг	6-8
Флувастатин	20-80 мг	2-4
Ловастатин	20-40 мг	5-8
Правастатин	20-80 мг	5-10
Розувастатин	5-40 мг	5-10
Пітавастатин	1-4 мг	4-6

Слід бути обережними при одночасному застосуванні циклоспорину з лерканідипіном.

Після одночасного введення циклоспорину та аліскірену спостерігалось зростання $C_{\max}$ аліскірену, субстрату Р-гр, приблизно у 2,5 раза та зростання АUC приблизно у 5 разів. Однак фармакокінетичний профіль циклоспорину не зазнавав суттєвих змін. Одночасне призначення циклоспорину та аліскірену не рекомендується.

Одночасне застосування дабігатрану екстексилату також не рекомендоване через інгібуючу активність циклоспорину щодо Р-гр.

Встановлено, що одночасне застосування диклофенаку та циклоспорину призводить до значного зростання біодоступності диклофенаку з можливим розвитком ниркової недостатності, що має оборотний характер. Найбільш вірогідно, що це зростання спричинене зниженням високого ефекту першого проходження диклофенаку. Одночасне застосування циклоспорину та НПЗП, що мають низький ефект першого проходження (таких як ацетилсаліцилова кислота), як правило, не пов'язане зі зростанням їх біодоступності.

Підвищення сироваткового креатиніну спостерігалось під час досліджень при одночасному застосуванні еверолімусу або сиролімусу та повних доз циклоспорину у вигляді мікроемульсії. Цей ефект часто має оборотний характер при зменшенні доз циклоспорину. Еверолімус та сиролімус лише незначним чином впливають на фармакокінетику циклоспорину. Одночасне застосування циклоспорину значно збільшує концентрацію еверолімусу та сиролімусу у крові.

З обережністю потрібно призначати циклоспорин та калійзберігаючі препарати (наприклад, калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II) або препарати, що містять калій, оскільки це може призвести до значного збільшення рівня калію у сироватці крові.

Циклоспорин також може збільшувати плазмові рівні репаглініду, тим самим збільшуючи ризик виникнення гіпоглікемії.

Сумісне призначення *бозентану* з циклоспорином здоровим добровольцям у кілька разів посилює експозицію бозентану та на 35 % знижує експозицію циклоспорину, тому не рекомендується сумісно призначати циклоспорин з бозентаном.

Застосування повторних доз *амбрізентану* та циклоспорину здоровим добровольцям призводило до підвищення експозиції амбрізентану приблизно у 2 рази, тоді як експозиція циклоспорину посилювалася незначно (приблизно на 10 %).

В онкологічних хворих при сумісному застосуванні внутрішньовенних форм *антрациклінових антибіотиків* (наприклад, доксорубіцину, мітоксантрону, даунорубіцину) та дуже високих доз

циклоспорину спостерігалось значне підвищення експозиції антрациклінових антибіотиків.

Під час терапії циклоспорином ефективність вакцинації може бути знижена. Слід уникати застосування живих ослаблених вакцин.

Діти

Дослідження лікарської взаємодії проводили з участю винятково дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Екворал® призначають лише лікарі, які мають досвід проведення імуносупресивної терапії і можуть забезпечити проведення необхідних додаткових обстежень (регулярне повне об'єктивне дослідження, контроль артеріального тиску, лабораторні дослідження). Пацієнти, які перенесли трансплантацію і приймають Екворал®, повинні перебувати тільки у таких медичних закладах, які забезпечені необхідним лабораторним та медичним устаткуванням. Лікаря, відповідальному за проведення підтримуючої терапії, слід надати всю інформацію, необхідну для правильного догляду за пацієнтом.

Всмоктування інгібіторів кальциневрину може порушуватися в пацієнтів із цистичним фіброзом.

Лімфоми та інші злоякісні пухлини

Подібно до інших імуносупресантів, циклоспорин підвищує ризик розвитку лімфом та інших злоякісних пухлин, зокрема пухлин шкіри. Необхідно проводити регулярні обстеження пацієнтів, які тривалий час отримують циклоспорин, для забезпечення ранньої діагностики. Лікування необхідно відмінити, якщо діагностовано передраковий стан або пухлину. Є підстави вважати, що підвищений ризик пов'язаний зі ступенем та тривалістю імуносупресії, а не із застосуванням конкретних засобів.

Тому, лікування згідно з режимом, що включає кілька імуносупресантів (у тому числі циклоспорин), слід застосовувати з обережністю, оскільки це може призвести до розвитку лімфопроліферативних розладів та пухлин солідних органів, інколи з летальним наслідком.

З огляду на потенційний ризик злоякісних новоутворень шкіри пацієнтам, які приймають Екворал®, зокрема тим, хто лікується з приводу псоріазу чи atopічного дерматиту, необхідно рекомендувати уникати надмірного впливу сонячного проміння і не отримувати одночасно опромінення ультрафіолетовими променями В чи PUVA-фотохіміотерапії.

Інфекції

Як і у випадку застосування інших імунодепресантів, застосування циклоспорину призводить до розвитку різних бактеріальних, грибкових, паразитарних та вірусних інфекцій, часто з участю опортуністичних патогенів. У пацієнтів, які отримують циклоспорин, було виявлено активацію латентної інфекції поліомавірусу, що може призвести до виникнення нефропатії, пов'язаної з поліомавірусом (PVAN), зокрема ВК-вірусної нефропатії (BKVN) або прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії, пов'язаної з JC-вірусом (PML). Ці проблеми часто вторинні щодо високої імуносупресії, їх слід розглядати у диференційній діагностиці імуносупресивних пацієнтів із погіршенням функції нирок або з неврологічними симптомами. Повідомлялося про серйозні та/або летальні наслідки. Потрібно використовувати ефективні

профілактичні та терапевтичні стратегії, особливо пацієнтам, які потребують багаторазової довготривалої імуносупресивної терапії.

Токсичний вплив на нирки

Протягом лікування препаратом Екворал® частим та потенційно серйозним ускладненням є підвищення рівня сироваткового креатиніну та сечовини. Ці функціональні зміни залежать від дози і мають оборотний характер, зазвичай показники повертаються до нормальних значень зі зниженням дози. У деяких пацієнтів довготривале застосування препарату може призвести до появи структурних змін у нирках (наприклад, до інтерстиціального фіброзу), які слід відрізняти від ознак хронічного відторгнення у пацієнтів із трансплантованою ниркою. Тому необхідним є проведення частого моніторингу функції нирок згідно з місцевими рекомендаціями з урахуванням конкретних показань щодо призначення лікарського засобу.

Гепатотоксичність

Циклоспорин також може спричинити дозозалежне підвищення рівня білірубіну в сироватці крові, яке має оборотний характер, іноді – підвищення рівня ферментів печінки. Існують запитані та спонтанні повідомлення про гепатотоксичність та ураження печінки, включаючи холестази, жовтяницю, гепатит та печінкову недостатність, у пацієнтів, які отримували лікування циклоспорином. Більшість повідомлень стосувалися пацієнтів із суттєвими супутніми захворюваннями, основними патологічними станами та іншими одночасно діючими факторами, у тому числі інфекційними ускладненнями та супутнім медикаментозним лікуванням з потенціалом гепатотоксичності. У деяких випадках, переважно у пацієнтів із трансплантатами, повідомлялося про летальні наслідки.

Потрібно проводити регулярний контроль відповідних показників функції печінки, і, якщо необхідно, зменшити дозу у разі відхилень цих показників від норми.

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років)

Необхідно особливо ретельно контролювати функцію нирок у пацієнтів літнього віку.

Моніторинг рівнів циклоспорину

При застосуванні препарату Екворал® пацієнтам після трансплантації важливим заходом безпеки є систематичний моніторинг концентрації циклоспорину у крові. Рівні циклоспорину у крові найкраще визначати з використанням специфічних моноклональних антитіл (визначення кількості незміненого препарату). Проте можна використовувати і високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) (також для визначення кількості незміненого препарату). При кількісному визначенні у плазмі крові або сироватці потрібно застосовувати стандартний метод розділення (час і температура).

У реципієнтів з трансплантованою печінкою контроль рівнів у крові на початку лікування потрібно проводити або за допомогою тільки специфічних моноклональних антитіл, або за допомогою паралельних визначень з використанням специфічних і неспецифічних моноклональних антитіл для того, щоб забезпечити відповідний ступінь імуносупресії.

Також необхідно враховувати, що рівень циклоспорину у крові, плазмі або сироватці є тільки одним із багатьох чинників, що впливають на клінічний стан пацієнта. Тому результати слід розглядати лише як рекомендації у лікуванні в контексті цілого ряду інших клінічних і біохімічних показників.

Артеріальна гіпертензія

Під час застосування препарату Екворал® необхідно регулярно контролювати показники артеріального тиску. При виявленні артеріальної гіпертензії слід провести відповідне лікування для зниження артеріального тиску. Перевагу слід надавати антигіпертензивним лікарським засобам, що не впливають на фармакокінетику циклоспорину (наприклад, ісрадипін).

Підвищення рівнів ліпідів у крові

Були окремі повідомлення щодо лікування препаратом Екворал®, пов'язані з незначним підвищенням ліпідів у крові, яке мало оборотний характер; рівні ліпідів необхідно вимірювати до початку лікування та через 1 місяць після початку лікування. У разі виявлення підвищеного рівня ліпідів необхідно зменшити долю жирів у раціоні та, якщо необхідно, зменшити дозу препарату.

Гіперкаліємія

При прийомі циклоспорину зростає ризик виникнення гіперкаліємії, особливо у пацієнтів із нирковою дисфункцією. З обережністю призначати циклоспорин у комбінації з калійзберігаючими препаратами (наприклад з калійзберігаючими діуретиками, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністами рецепторів ангіотензину II) або препаратами, що містять калій, або пацієнтам, які перебувають на дієті, багатій на вміст калію. У таких випадках рекомендовано контролювати рівні калію.

Гіпомагніємія

Прийом циклоспорину підвищує екскрецію магнію, що може призвести до розвитку симптоматичної гіпомагніємії, насамперед у перітрансплантаційний період. Протягом перітрансплантаційного періоду рекомендовано проводити контроль рівня магнію у сироватці крові, насамперед при наявності неврологічних симптомів. У разі необхідності додатково слід призначити препарати магнію.

Гіперурикемія

При лікуванні хворих із гіперурикемією необхідна обережність.

Живі атенуйовані вакцини

Під час лікування циклоспорином вакцинація може виявитися менш ефективною. Також необхідно уникати застосування живих атенуйованих вакцин.

Взаємодії

Слід з обережністю призначати циклоспорин одночасно з лікарськими засобами, що значно підвищують або знижують концентрацію циклоспорину у плазмі крові через інгібування або індукцію CYP3A4 та/або Р-глікопротеїну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно проводити моніторинг щодо нефротоксичності при застосуванні циклоспорину разом з активними речовинами, що підвищують концентрацію циклоспорину або проявляють синергізм у розвитку нефротоксичного ефекту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід ретельно контролювати клінічний стан пацієнта. Може потребуватися моніторинг рівня циклоспорину в крові та корекція дози циклоспорину.

Слід уникати одночасного застосування циклоспорину і такролімусу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Циклоспорин є інгібітором CYP3A4, мультилікарського ефлюксного переносника P-глікопротеїну та органічних аніонів транспортних білків (ОАТБ) і може підвищувати плазмові концентрації одночасно призначених лікарських засобів, що є субстратами даного ферменту та/або переносника. Слід бути обережним при одночасному застосуванні циклоспорину з даними лікарськими засобами або уникати такого сумісного призначення (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Циклоспорин посилює експозицію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів). При одночасному застосуванні з циклоспорином дозу статинів слід зменшувати; сумісного застосування з деякими статинами слід уникати згідно рекомендацій, зазначених в інструкціях для медичного застосування даних лікарських засобів. Терапію статинами необхідно тимчасово або остаточно припинити у пацієнтів з ознаками та симптомами міопатії або наявністю факторів ризику розвитку тяжкого ураження нирок, включаючи ниркову недостатність на тлі рабдоміолізу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Після сумісного застосування циклоспорину та лерканідипіну значення AUC останнього збільшувалося у 3 рази, а значення AUC циклоспорину підвищувалося на 21 %. Тому слід уникати одночасного застосування циклоспорину з лерканідипіном. Прийом циклоспорину через 3 години після лерканідипіну не призводив до змін AUC останнього, але значення AUC циклоспорину підвищувалося на 27 %. Тому дану комбінацію слід застосовувати з обережністю з інтервалом між прийомом лікарських засобів щонайменше у 3 години.

Пацієнти з псоріазом повинні уникати одночасного застосування бета-адреноблокаторів або діуретиків.

Додаткові запобіжні заходи при не пов'язаних з трансплантатами показаннях

Пацієнтам із порушенням функції нирок (за винятком пацієнтів із нефротичним синдромом із прийнятним ступенем ниркової недостатності), неконтрольованою артеріальною гіпертензією, неконтрольованими інфекціями або злоякісними пухлинами будь-якого типу не слід приймати циклоспорин.

До початку лікування слід провести надійну оцінку початкової функції нирок шляхом щонайменше двох вимірювань розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). Часте проведення оцінки функції нирок під час терапії необхідне для правильного корегування доз.

Додаткові запобіжні заходи при ендогенному увеїті

Екворал® слід з обережністю призначати пацієнтам із синдромом Бехчета при наявності неврологічних проявів. Слід проводити ретельний моніторинг неврологічного статусу таких осіб. Досвід застосування препарату дітям з ендогенним увеїтом обмежений.

Додаткові запобіжні заходи при нефротичному синдромі

Пацієнтам із порушенням функції нирок на початковому рівні спочатку слід призначити дозу 2,5 мг/кг на добу і здійснювати дуже ретельний моніторинг.

У деяких пацієнтів можуть виникнути труднощі з визначенням індукованої препаратом Екворал® ниркової дисфункції через зміни функції нирок, спричинені власне нефротичним синдромом. Цим пояснюється, чому у рідкісних випадках асоційовані з препаратом Екворал® структуральні зміни у нирках спостерігаються без підвищення рівня креатиніну у сироватці

крові. Слід розглянути можливість проведення біопсії нирок у пацієнтів зі стероїдзалежною нефропатією з мінімальними змінами, в яких терапія препаратом Екворал® тривала більше 1 року.

Час від часу надходили повідомлення про виникнення злоякісних пухлин (включаючи ходжкінську лімфому) у пацієнтів із нефротичним синдромом, які отримували лікування імуносупресантами (включаючи циклоспорин).

Додаткові запобіжні заходи при ревматоїдному артриті

Після 6 місяців терапії функцію нирок потрібно визначати кожні 4-8 тижнів залежно від стабільності захворювання, одночасного медикаментозного лікування та супутніх захворювань. Частіші дослідження необхідні при підвищенні дози препарату Екворал® або після початку одночасного лікування нестероїдними протизапальними препаратами чи підвищенні їхніх доз.

Відміна препарату також може бути необхідною, якщо артеріальна гіпертензія, що виникла на тлі терапії препаратом Екворал®, не піддається контролю за допомогою відповідної антигіпертензивної терапії.

Як і при тривалому застосуванні інших імуносупресивних лікарських засобів, слід враховувати підвищений ризик лімфопроліферативних розладів. Особливої обережності вимагає застосування препарату Екворал® у комбінації з метотрексатом через синергічну нефротоксичну дію.

Додаткові запобіжні заходи при псоріазі

Припинення терапії препаратом Екворал® рекомендується, якщо артеріальну гіпертензію, що виникла на тлі лікування препаратом Екворал®, не вдається контролювати за допомогою відповідної терапії.

Лікування пацієнтів літнього віку слід проводити винятково при наявності інвалідизуючих форм псоріазу та за умови особливо ретельного моніторингу функції нирок.

Існує тільки обмежений досвід застосування препарату Екворал® дітям із псоріазом.

Повідомлялося про розвиток злоякісних новоутворень (зокрема шкіри) у пацієнтів із псоріазом, які приймали циклоспорин як стандартний імуносупресивний терапевтичний засіб. Нетипові для псоріазу шкірні вогнища, підозрілі на злоякісні або передракові зміни, підлягають біопсії до початку лікування препаратом Екворал®. Пацієнти зі злоякісними чи передраковими змінами шкіри повинні застосовувати препарат тільки після відповідного лікування шкірних вогнищ і якщо інші варіанти успішної терапії відсутні.

У деяких пацієнтів із псоріазом, які приймали препарат Екворал®, виникли лімфопроліферативні розлади. Вони минали після швидкої відміни препарату.

Пацієнти, які приймають препарат Екворал®, не повинні одночасно отримувати опромінення ультрафіолетовими променями В або PUVA-фотохіміотерапію.

Додаткові запобіжні заходи при атопічному дерматиті

Припинення терапії препаратом Екворал® рекомендується, якщо артеріальну гіпертензію, що виникла на тлі застосування препарату Екворал®, не вдається контролювати за допомогою відповідної терапії.

Досвід застосування препарату Екворал® дітям з atopічним дерматитом обмежений.

Лікування пацієнтів літнього віку слід проводити виключно при наявності інвалідизуючих форм atopічного дерматиту та за умови особливо ретельного моніторингу функції нирок.

Доброякісна лімфаденопатія часто асоціюється із загостреннями при atopічному дерматиті і завжди минає спонтанно або при загальному полегшенні захворювання.

Лімфаденопатія, що спостерігається на тлі лікування циклоспорином, вимагає регулярного моніторингу.

Якщо лімфаденопатія зберігається, незважаючи на зменшення активності захворювання, необхідно провести біопсію як запобіжний захід для підтвердження відсутності лімфоми.

Перед тим, як розпочинати лікування препаратом Екворал®, слід дати хворому одужати від спричиненої вірусом простого герпесу активної інфекції, але така інфекція не обов'язково вимагає відміни препарату, якщо виникає на тлі лікування (окрім тяжких інфекцій).

Інфекції шкіри, спричинені *Staphylococcus aureus*, не є абсолютним протипоказанням до терапії препаратом Екворал®, але вимагають лікування відповідними антибактеріальними засобами. Слід уникати перорального застосування еритроміцину, що, як відомо, має здатність підвищувати концентрацію циклоспорину у крові, або, при відсутності альтернативи, рекомендується ретельний моніторинг рівнів циклоспорину у крові, функції нирок та побічних ефектів циклоспорину.

Пацієнтам, які приймають препарат Екворал®, не слід одночасно призначати опромінення ультрафіолетовими променями В або PUVA-фотохіміотерапію.

Застосування препарату в педіатрії при не пов'язаних із трансплантацією показаннях

За винятком лікування нефротичного синдрому, адекватний досвід застосування препарату Екворал® відсутній; його застосування дітям віком до 16 років за не пов'язаними з трансплантацією показаннями, крім нефротичного синдрому, не може бути рекомендованим.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Допоміжні речовини

Капсули Екворал® містять 18,8 % об. етанолу. Доза 500 мг капсул Екворал® містить 798 мг етанолу, що приблизно еквівалентно 20 мл пива (5 %) або 8,3 мл вина (12 %). Це слід враховувати при застосуванні препарату пацієнтам зі схильністю до алкоголізму, що мають хвороби печінки чи епілепсію, вагітним, жінкам, які годують груддю, та дітям.

Лікарський засіб містить макрогліцерил гідроксистеарат, який може спричиняти шлункові розлади та діарею.

Пацієнтам із рідкими спадковими проблемами непереносимості фруктози слід уникати застосування цього препарату через вміст у ньому сорбіту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність у щурів та кролів.

Досвід застосування циклоспорину у вагітних жінок є обмеженим. У вагітних жінок, які застосовують імуносупресанти після перенесеної трансплантації, у тому числі циклоспорин, або яким призначені схеми лікування, до складу яких входить циклоспорин, існує підвищений ризик передчасних пологів (< 37 тижнів).

Зібрано дуже обмежену кількість даних про вплив *in utero* циклоспорину на дітей, наступний лікарський нагляд здійснювався за дітьми віком до 7 років. Функції нирок та артеріальний тиск у цих дітей були в нормі.

Проте адекватних і добре контрольованих досліджень у вагітних жінок не проводилося, тому Екворал® у період вагітності застосовують лише тоді, коли очікувана користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода. Під час застосування у період вагітності також слід враховувати наявність етанолу у лікарських формах препарату Екворал®.

Циклоспорин проникає у грудне молоко. Слід враховувати наявність етанолу у лікарських формах препарату Екворал® жінкам у період годування груддю. Жінкам, які отримують терапію циклоспорином, слід утриматись від годування груддю через здатність циклоспорину викликати серйозні побічні реакції у новонароджених/немовлят на грудному вигодовуванні. Слід прийняти рішення про утримання від годування груддю або прийому препарату, зваживши важливість препарату для матері.

Дані щодо впливу циклоспорину на фертильність людини обмежені.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дані щодо впливу циклоспорину на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами відсутні.

Спосіб застосування та дози.

Екворал® може призначати лише лікар, який має досвід проведення імуносупресивної терапії та/або трансплантації органів, або під його контролем.

Застосування

Наведені діапазони доз для перорального застосування слід розглядати лише як рекомендовані. Добову дозу препарату Екворал®, завжди слід ділити на 2 прийоми з рівними проміжками часу між прийомами. Рекомендовано застосовувати Екворал® за чітким графіком з урахуванням часу доби та режиму харчування. Капсули слід приймати разом із невеликою кількістю води і ковтати цілими, не розжовуючи. При необхідності призначення циклоспорину у дозі менше 10 мг застосовувати препарат у необхідному дозуванні або лікарській формі.

Показання при трансплантації

Необхідний регулярний моніторинг рівнів циклоспорину в крові за допомогою радіоімунного

аналізу із застосуванням моноклональних антитіл. Отримані результати є підставою для визначення дози, необхідної для досягнення цільових концентрацій.

Трансплантація солідних органів

Початкова доза становить 10-15 мг/кг маси тіла, розділена на 2 прийоми і застосована максимум за 12 годин до трансплантації. Протягом 1-2 тижнів після операції препарат застосовують щоденно у такій самій дозі, після чого дозу поступово знижують під контролем концентрації циклоспорину у крові та функції нирок до досягнення підтримуючої дози 2-6 мг/кг/добу (у 2 прийоми).

Екворал® може застосовуватись у комбінації з іншими імунодепресантами – кортикостероїдами, а також у складі комбінованої трикомпонентної або чотирикомпонентної терапії. На початку лікування можна застосовувати нижчі дози (наприклад, дозу 3-6 мг/кг на добу внутрішньо, розподілену на 2 прийоми).

Трансплантація кісткового мозку/профілактика та лікування хвороби «трансплантат проти хазяїна»

На початку терапії рекомендовану дозу застосовувати за 1 добу перед трансплантацією.

Циклоспорину у формі розчину для інфузій, зазвичай віддається перевага на початку терапії, хоча можуть використовуватись і Екворал®, капсули м'які.

Рекомендована доза для внутрішньовенного введення становить 3-5 мг/кг на добу. Інфузійне введення у даній дозі продовжувати протягом раннього посттрансплантаційного періоду тривалістю до 2 тижнів, після чого переходити на пероральну підтримуючу терапію препаратом Екворал® у добовій дозі приблизно 12,5 мг/кг, розподілений на 2 прийоми.

Підтримуючу дозу слід застосовувати протягом 3-6 (переважно 6) місяців. Дозу поступово зменшувати до нульової протягом року після трансплантації. Якщо препарат Екворал® застосовувати на початку терапії, рекомендована доза становить 12,5-15 мг/кг на добу у 2 прийоми, розпочинаючи з дня перед трансплантацією.

При наявності захворювань шлунково-кишкового тракту, що призводять до зниження всмоктування, можуть знадобитися вищі дози капсул чи концентрату для внутрішньовенної інфузії.

У деяких пацієнтів після відміни препарату Екворал® може виникнути реакція «трансплантат проти хазяїна» (РТПХ), що зазвичай минає після поновлення терапії. У таких випадках слід призначати початкову пероральну навантажувальну дозу 10-12,5 мг/кг з наступним проведенням пероральної підтримуючої терапії у дозі, ефективній під час попереднього лікування. Для лікування цього стану при його хронічному перебігу у слабко вираженій формі слід застосовувати Екворал® у низьких дозах.

Показання, не пов'язані з трансплантацією

При застосуванні препарату Екворал® за будь-якими затвердженими показаннями, не пов'язаними з трансплантацією, слід дотримуватися наступних загальних правил.

До початку лікування слід встановити об'єктивний початковий рівень функції нирок за результатами хоча б двох вимірювань. Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), визначена за формулою MDRD, може бути використана для оцінки функції нирок у дорослих.

Для оцінки рШКФ у дітей слід застосовувати відповідну формулу. Виходячи з того, що Екворал® може порушувати функцію нирок, необхідно часто проводити її оцінку. Якщо рШКФ знижується більш ніж на 25 % порівняно з початковим рівнем при більш ніж одному вимірюванні, дозу препарату Екворал® слід зменшити на 25–50 %. Якщо зниження рШКФ порівняно з початковим рівнем перевищує 35 %, слід розглянути подальше зменшення дози препарату Екворал®. Ці рекомендації є актуальними, навіть якщо значення у пацієнта потрапляють у діапазон нормальних лабораторних значень. Якщо зменшення дози не призводить до відновлення рШКФ протягом 1 місяця, слід припинити терапію препаратом Екворал®.

Необхідним є постійний моніторинг артеріального тиску.

До початку терапії слід визначати концентрацію білірубину та інші параметри оцінки функції печінки. Протягом лікування рекомендується проводити ретельний моніторинг даних показників.

Визначення концентрації ліпідів сироватки крові, калію, магнію та сечової кислоти рекомендується проводити до початку терапії та періодично під час лікування.

Періодичний моніторинг концентрації циклоспорину у крові може бути доцільним при застосуванні за показаннями, не пов'язаними з трансплантацією, наприклад у випадках, коли препарат Екворал® призначати сумісно з лікарськими засобами, що можуть впливати на фармакокінетику циклоспорину, або у випадках незвичної клінічної відповіді (наприклад, недостатня ефективність чи підвищена чутливість до лікарського засобу, виражена у порушенні функції нирок).

Нормальним шляхом введення препарату є пероральний. При застосуванні концентрату для розчину для інфузій слід провести ретельні розрахунки для підбору адекватної дози для внутрішньовенного введення, що відповідала б пероральній. Рекомендується консультація з лікарем, який має досвід застосування циклоспорину.

Загальна добова доза не має перевищувати 5 мг/кг, за винятком застосування пацієнтам з ендогенним увеїтом, що становить загрозу для зору, та дітям з нефротичним синдромом.

Для проведення підтримуючої терапії слід застосовувати індивідуально визначену найнижчу ефективну та переносиму дозу.

Терапію препаратом Екворал® слід припинити пацієнтам, у яких протягом встановленого проміжку часу (для отримання детальної інформації див. нижче) не досягається адекватної відповіді на лікування, або ефективна доза не відповідає встановленим рекомендаціям безпеки.

Ендогенний увеїт

Для сприяння ремісії рекомендованою початковою дозою є 5 мг/кг на добу перорально у 2 прийоми до ремісії активного увеального запалення та покращення гостроти зору. У рефрактерних випадках дозу можна на нетривалий період збільшити до 7 мг/кг на добу.

Для досягнення початкової ремісії або протидії загостренню запалення ока, у випадку неможливості достатнього контролю ситуації при монотерапії препаратом Екворал® можливе сумісне застосування із системним кортикостероїдом, наприклад преднізоном у дозі 0,2–0,6 мг/кг або еквівалентним лікарським засобом. Після 3 місяців лікування дозу кортикостероїду можна зменшити до найменшої ефективної дози.

Необхідно відмінити прийом препарату Екворал[®], якщо після 3 місяців лікування не спостерігається покращення.

У ході підтримуючої терапії дозу слід повільно зменшувати до досягнення найменшої ефективної дози, яка в період ремісії не повинна перевищувати 5 мг/кг на добу.

Перед застосуванням імуносупресивних лікарських засобів слід виключити інфекційну причину увеїту.

Добову дозу необхідно зменшити від 25 до 50 %, якщо концентрація креатиніну в плазмі крові перевищує вихідний рівень більше ніж на 30 % у більше ніж одному вимірюванні, навіть якщо ця концентрація знаходиться в межах норми.

Нефротичний синдром

Для сприяння ремісії рекомендована добова доза становить 5 мг/кг для дорослих і 6 мг/кг для дітей, розподілена на 2 прийоми, за умови якщо, за винятком протеїнурії, ниркова функція є нормальною. Для пацієнтів із порушенням функції нирок початкова доза препарату не повинна перевищувати 2,5 мг/кг/добу внутрішньо.

При незадовільній монотерапії препаратом Екворал[®], особливо у стероїдрезистентних пацієнтів, може бути корисною комбінація препарату Екворал[®] та низьких доз пероральних кортикостероїдів.

Час до покращення становить від 3 до 6 місяців, залежно від типу гломерулопатії. Якщо протягом даного періоду покращення не спостерігається, терапію препаратом Екворал[®] слід припинити.

Дози слід підбирати індивідуально, виходячи з ефективності (протеїнурія) та безпеки, вони не повинні перевищувати 5 мг/кг на добу для дорослих та 6 мг/кг на добу для дітей.

Для підтримуючої терапії дози слід поступово індивідуально зменшити до найнижчого ефективного рівня.

Ревматоїдний артрит

Протягом перших 6 тижнів лікування рекомендована доза становить 3 мг/кг на добу внутрішньо, розподілена на 2 прийоми. У разі недостатнього ефекту добову дозу можна поступово збільшити, якщо дозволяє переносимість, але не перевищуючи 5 мг/кг на добу. Для досягнення максимальної ефективності лікування препаратом Екворал[®] можна продовжувати до 12 тижнів.

Для підтримуючої терапії дозу слід титрувати індивідуально до досягнення найнижчої ефективної дози, залежно від переносимості.

Екворал[®] можна призначати у поєднанні з низькими дозами кортикостероїдів та/або нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП). Екворал[®] також можна застосовувати у комбінації з низькими дозами метотрексату щотижня у випадку неефективності монотерапії останнім. У даному випадку Екворал[®] призначати у початковій дозі 2,5 мг/кг, розподілений на 2 прийоми на добу, з можливістю збільшення дози у межах переносимості.

Псоріаз

Лікування препаратом Екворал® повинен розпочинати лікар із досвідом діагностики та лікування псоріазу. З огляду на варіабельність цього захворювання лікування має бути індивідуалізованим. Для індукції ремісії рекомендована початкова доза становить 2,5 мг/кг/добу, розподілена на 2 прийоми; якщо через 1 місяць лікування не спостерігається покращення, дозу поступово збільшити максимум до 5 мг/кг/добу. Лікування необхідно відмінити, якщо протягом 6 тижнів щоденного прийому 5 мг/кг на добу не досягнуто достатньої відповіді або якщо ефективна доза не сумісна зі встановленими рекомендаціями з безпеки.

Для пацієнтів, стан яких потребує особливо швидкого поліпшення, початкова доза 5 мг/кг/добу є виправданою. Існує можливість відміни лікування препаратом Екворал® після досягнення задовільної відповіді і його поновлення із застосуванням попередньої ефективної дози препарату Екворал® у разі настання рецидиву. Деяким пацієнтам може бути необхідною постійна підтримуюча терапія.

Для *підтримуючої терапії* дозу потрібно підбирати індивідуально, на мінімальному ефективному рівні, і вона не повинна перевищувати 5 мг/кг/добу.

Застосування препарату Екворал® необхідно поступово припинити, якщо період ремісії зберігається більше 6 місяців. Однак ризик рецидиву після відміни препарату є дуже високим.

Атопічний дерматит

Лікування препаратом Екворал® повинен розпочинати лікар із досвідом діагностики та лікування атопічного дерматиту. З огляду на варіабельність цього захворювання лікування має бути індивідуально підібраним. Для дорослих та підлітків віком від 16 років рекомендована доза становить 2,5–5 мг/кг/добу, розподілена на 2 прийоми.

Якщо через 2 тижні реакція на лікування при початковій дозі 2,5 мг/кг/добу не є задовільною, добову дозу можна швидко збільшити до максимальної дози 5 мг/кг. У дуже тяжких випадках швидкого та адекватного контролю захворювання можна досягти, застосовуючи початкову дозу 5 мг/кг/добу. Після досягнення задовільного ефекту дозу слід поступово зменшувати та, у разі можливості, відмінити Екворал®. Подальші рецидиви можна лікувати повторним призначенням препарату Екворал®.

Лікування необхідно припинити, якщо у пацієнтів з атопічним дерматитом не спостерігається достатнє покращення після одного місяця застосування препарату у дозі 5 мг/кг/добу.

Наявні на сьогоднішній день дані щодо застосування препарату для довготривалого лікування атопічного дерматиту обмежені, тому рекомендована тривалість індивідуальних циклів лікування – не більше 8 тижнів.

Переведення пацієнтів з оригінальної лікарської форми циклоспорину на Екворал®

Доступні дані підтверджують, що після переведення з оригінальної лікарської форми циклоспорину на Екворал® у співвідношенні 1:1 досягаються порівнянні мінімальні концентрації циклоспорину у цільній крові. У багатьох пацієнтів можуть спостерігатися вищі максимальні (пікові) концентрації (C_{max}) та підвищення експозиції препарату (AUC). У невеликого відсотка пацієнтів ці зміни можуть бути більш вираженими і набувати клінічного значення. Крім цього, всмоктування циклоспорину з препарату Екворал® має меншу варіабельність, а кореляція між найнижчими концентраціями циклоспорину та його експозицією (вираженою як AUC) сильніша, ніж в оригінальній лікарській формі циклоспорину.

Виходячи з того, що перехід з оригінальної лікарської форми циклоспорину на Екворал® може призвести до підвищення експозиції циклоспорину, слід дотримуватися наступних правил.

У пацієнтів після трансплантації лікування препаратом Екворал® слід розпочинати у такій самій добовій дозі, як і при попередньому застосовуванні оригінальної лікарської форми циклоспорину. Початковий моніторинг найнижчих концентрацій циклоспорину у крові слід здійснювати через

4–7 діб після переходу на Екворал®. Крім цього, протягом перших 2 місяців після переходу слід проводити моніторинг клінічних параметрів безпеки, таких як функція нирок та артеріальний тиск. Якщо найнижчі концентрації циклоспорину у крові виходять за діапазон терапевтичних значень та/або відзначається погіршення клінічних параметрів безпеки, слід вдаватися до відповідного коригування дози.

У випадку лікування за показаннями, не пов'язаними з трансплантацією, Екворал® слід призначати у такій самій добовій дозі, як і оригінальну лікарську форму циклоспорину.

Через 2, 4 та 8 тижнів після переходу слід проводити моніторинг функції нирок та вимірювання артеріального тиску. Якщо результат більше одного вимірювання артеріального тиску значно перевищує рівень до переходу, або ШКФ знижується більш ніж на 25 % порівняно зі значенням, виміряним до початку терапії оригінальною лікарською формою циклоспорину, дозу слід зменшити. У випадку виникнення непередбачуваних токсичних ефектів чи неефективності циклоспорину слід також проводити моніторинг найнижчих концентрацій циклоспорину у крові.

Перехід з однієї лікарської форми циклоспорину для прийому внутрішньо на іншу

Перехід з однієї лікарської форми циклоспорину для прийому внутрішньо на іншу слід здійснювати з обережністю та під наглядом спеціаліста. Введення нової лікарської форми повинно супроводжуватися моніторингом рівнів циклоспорину у крові для пацієнтів після трансплантації.

Особливі популяції

Пацієнти з порушенням функції нирок

Всі показання

Циклоспорин майже не виводиться нирками, фармакокінетика даного лікарського засобу не залежить значним чином від порушення функції нирок. Однак через нефротоксичний потенціал рекомендується проводити ретельний моніторинг функції нирок.

Показання, не пов'язані з трансплантацією

Пацієнтам із порушенням функції нирок не слід призначати циклоспорин. Виключення становлять особи, які проходять лікування нефротичного синдрому. Пацієнтам із нефротичним синдромом та порушенням функції нирок початкова доза не повинна перевищувати 2,5 мг/кг на добу.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Циклоспорин інтенсивно метаболізується у печінці. У пацієнтів із порушенням функції печінки може спостерігатися приблизно дво- або триразове зростання експозиції циклоспорину. У випадку важкого порушення функції печінки для підтримання концентрації лікарського

засобу у крові у рекомендованому цільовому діапазоні може виникнути необхідність у зменшенні дози. У такому випадку рекомендується здійснювати моніторинг концентрації циклоsporину у крові до досягнення стабільних значень.

Застосування при лікуванні дітей

Проведені клінічні дослідження з участю дітей віком від 1 року. У кількох дослідженнях пацієнти педіатричної популяції потребували призначення та добре переносили вищі дози циклоsporину на одиницю маси тіла, ніж ті, що застосовували дорослим.

Не рекомендується застосовувати Екворал® дітям за показаннями, не пов'язаними з трансплантацією, за винятком нефротичного синдрому (див. розділи «Особливості застосування» та «Діти»).

Застосування при лікуванні пацієнтів літнього віку

Досвід застосування препарату Екворал® пацієнтам літнього віку обмежений.

При проведенні клінічних досліджень щодо застосування циклоsporину при ревматоїдному артриті пацієнти, вік яких становив від 65 років, після 3–4 місяців терапії були більш схильні до розвитку систолічної гіпертензії та показали підвищення рівня креатиніну у сироватці крові, що перевищує значення базової величини на 50 % або більше.

Загалом, вибір дози у пацієнтів літнього віку потрібно проводити з обережністю, беручи до уваги більш високу частоту зниження функції печінки, нирок або серця, наявність супутнього захворювання або супутньої терапії, що підвищують чутливість до розвитку інфекцій. Лікування зазвичай слід розпочинати із застосування дози, що знаходиться на нижній межі діапазону доз.

Діти.

Проведені клінічні дослідження з участю дітей віком від 1 року. У кількох дослідженнях пацієнти педіатричної популяції потребували призначення та добре переносили вищі дози циклоsporину на одиницю маси тіла, ніж ті, що застосовували дорослим.

За винятком лікування нефротичного синдрому, адекватний досвід застосування циклоsporину відсутній; його застосування дітям віком до 16 років за не пов'язаними з трансплантацією показаннями, крім нефротичного синдрому, не може бути рекомендованим.

Передозування.

Симптоми

Дані щодо гострого передозування циклоsporину обмежені. Пероральний прийом доз до 10 г (приблизно 150 мг/кг) призводив до відносно незначних клінічних наслідків, таких як блювання, сонливість, головний біль, тахікардія, та у деяких пацієнтів – до відносно значних оборотних порушень функції нирок. Проте випадкове парентеральне передозування препарату у недоношених немовлят призводило до тяжкої інтоксикації.

Лікування

В усіх випадках передозування слід провести симптоматичне лікування та загальні підтримуючі заходи. У перші години після передозування може бути корисним викликати блювання та провести промивання шлунка. Препарат практично не виводиться при гемодіалізі і недостатньо виводиться при гемоперфузії із застосуванням активованого вугілля.

Побічні реакції.

До основних небажаних реакцій, пов'язаних із застосуванням циклоспорину, належать порушення функції нирок, тремор, гірсутизм, артеріальна гіпертензія, діарея, анорексія, нудота та блювання.

Численні побічні реакції, пов'язані із застосуванням циклоспорину, залежать від режиму дозування і носять оборотний характер при зниженні дози.

У хворих після трансплантації через необхідність застосування вищої початкової дози та більшої тривалості підтримуючої терапії, побічні реакції відзначаються частіше і є більш вираженими, ніж у пацієнтів з іншими показаннями для застосування.

Після внутрішньовенного введення препарату спостерігались анафілактоїдні реакції.

Інфекції та інвазії. У пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, яка включає циклоспорин чи препарати, що містять циклоспорин, існує підвищений ризик розвитку різних інфекцій (вірусних, бактеріальних, грибкових, паразитарних). Можуть зустрічатись як місцеві, так і інфекційні ураження загального характеру. Також можуть посилюватись інфекції, що мали місце в анамнезі, а повторна активація інфекцій, спричинених поліомавірусами, може призвести до розвитку поліомавірус-асоційованої нефропатії (ПВАН) або JC-вірус асоційованої прогресивної мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ). Відомі випадки серйозних та/або летальних наслідків.

Повідомлялося також про такі побічні реакції: інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів, включаючи бронхіолі, інфекції сечовивідних шляхів, цитомегаловірусна інфекція, сепсис, герпесна інфекція.

Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (у тому числі кісти та поліпи). У пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, яка включає циклоспорин або препарати, що містять циклоспорин, існує підвищений ризик розвитку лімфом та лімфопроліферативних розладів, інших злоякісних новоутворень, зокрема шкірних. Частота виникнення злоякісних новоутворень збільшується при більш інтенсивній та тривалій імуносупресії. Деякі злоякісні новоутворення можуть призводити до летальних наслідків.

З боку кровотворної та лімфатичної систем: анемія, тромбоцитопенія, лейкопенія, мікроангіопатична гемолітична анемія, гемолітико-уремічний синдром, тромботична мікроангіопатія, тромботична тромбоцитопенічна пурпура.

З боку обміну речовин та харчування: гіперліпідемія, гіперурикемія, гіперкаліємія, гіпомагніємія, анорексія, гіперглікемія.

З боку нервової системи: тремор, головний біль, мігрень, парестезія, судоми, ознаки енцефалопатії (у тому числі синдром оборотної задньої енцефалопатії (PRES)), такі як судоми, сплутаність свідомості, дезорієнтація, уповільнення реакції, збудження, безсоння, зорові розлади, кіркова сліпота, кома, парез, мозочкова атаксія, моторна полінейропатія, набряк

диска зорового нерва, включаючи сосок зорового нерва, з можливим порушенням зору внаслідок доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії.

З боку органів слуху та рівноваги: порушення слуху.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, припливи.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, біль у животі, діарея, гіперплазія ясен, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки, гепатотоксичність та ураження печінки, включаючи холестаза, жовтяницю, гепатит та печінкову недостатність з летальним наслідком.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: гірсутизм, висипання, акне, алергічні висипання, гіпертрихоз.

З боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини та кісток: м'язові спазми, міалгія, м'язова слабкість, міопатія, біль у кінцівках.

З боку нирок та сечовидільної системи: порушення функції нирок.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: порушення менструального циклу, гінекомастія.

Загальні розлади та ускладнення у місці введення: пірексія, підвищена втомлюваність, набряки, збільшення маси тіла.

Опис окремих побічних реакцій

Порушення слуху. Повідомлялося про порушення слуху в післяреєстраційний період у пацієнтів із високими рівнями циклоспорину.

Інші побічні реакції за даними післяреєстраційного застосування препарату. Повідомлялося про гепатотоксичність та ураження печінки, включаючи холестаза, жовтяничні форми гепатиту та печінкову недостатність у пацієнтів, які отримували терапію циклоспорином. У більшості випадків ці повідомлення стосувалися пацієнтів із суттєвими супутніми патологіями, прихованими захворюваннями та іншими обтяжуючими факторами, у тому числі інфекційними ускладненнями та одночасному застосуванні інших препаратів з гепатотоксичними властивостями. Іноді, переважно у пацієнтів після трансплантації, повідомлялося про летальні випадки.

Гостра і хронічна нефротоксичність. Пацієнти, які отримують лікування інгібіторами кальциневрину (CNI), у тому числі циклоспорином та препаратами, що містять циклоспорин, мають підвищений ризик виникнення гострої або хронічної нефротоксичності. При гострій нефротоксичності повідомлялося про випадки порушень іонного гомеостазу, таких як гіперкаліємія, гіпомагніємія та гіперурикемія. Випадки хронічних морфологічних змін включали артеріолярний гіаліноз, тубулярну атрофію та інтерстиціальний фіброз.

Повідомлялося, що при застосуванні стандартних доз циклоспорину у дітей віком від 1 року профіль безпеки був подібний до такого для дорослих.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Про усі випадки підозрюваних побічних реакцій

та відсутності ефективності препарату слід повідомляти за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці. Не заморозувати.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері, по 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Тева Чех Індастріз с.р.о.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Остравска 305/29, Комаров, 747 70 Опава, Чеська Республіка.