"УТВЕРЖДАЮ"
И.о. Руководителя Департамента
Государственного контроля
лекарственных средств и медицинской
техники МЗ РФ
А. А. Топорков
"28" апреля 2004 г.

«ОДОБРЕНО»
Фармакологическим комитетом
МЗ РФ
"16" февраля 2004 г.
Протокол № 4 5

# ИНСТРУКЦИЯ ( информация для специалистов) по медицинскому применению препарата ЭКОРАЛ (EQUORAL)

**Регистрационный номер:**

**Торговое (патентованное название):** ЭКОРАЛ

**Международное непатентованное название:** Циклоспорин

**Химическое название:** R-R*, S*-(E)-циклич. (L-аланил-D-аланил-N-метил-L-лейцил-N-метил-L-лейцил-N-метил-L-лейцил-N-метил-L-валил-3-гидрокси-N,4-диметил-L-2амино-6-октеноил-L-аминобутирил-N-метил-L-лейцил-L-валил-N-метил-L-лейцил)

**Лекарственная форма: капсулы , раствор для приема внутрь**

**Состав препарата:**

| **Каждая капсула содержит :** | **25 мг** | **50 мг** | **100 мг** |
|---|---|---|---|
| **Активное вещество:** | | | |
| Циклоспорин | 25,00 мг | 50,00 мг | 100,00 мг |
| **Вспомогательные вещества:** | | | |
| Спирт этиловый | 39,90 мг | 79,80 мг | 159,60 мг |
| Макрогола глицерил гидроксистеарат | 73,70 мг | 147,40 мг | 294,70 мг |
| Полиглицерил (3) олеат | 82,70 мг | 165,30 мг | 330,70 мг |
| Полиглицерил (10) олеат | 50,00 мг | 100,00 мг | 199,90 мг |
| D,L-(альфа) Токоферол | 0,25 мг | 0,50 мг | 1,00 мг |
| *Желатиновая оболочка одной капсулы состоит (мг):* | | | |
| Желатин | 95,1 мг | 222,2 мг | 315,2 мг |
| Глицерл 85% | 44,3 мг | 103,8 мг | 148,3 мг |
| Сорбитола раствор | 8,6 мг | 20,2 мг | 28,70 мг |
| Железа оксид (желт.) | 0,1 мг | 0,8 мг | - |
| Железа оксид (корич.) | - | - | 0,7 мг |
| Титана диоксид | 0,8 мг | 0,5 мг | 3,6 мг |
| Глицин | 1,1 мг | 2,5 мг | 3,6 мг |

**Каждый мл 10 % раствора содержит:**

| | |
|---|---|
| **Активное вещество:** | |
| Циклоспорин | 100 мг |
| **Вспомогательные вещества:** | |
| Этанол | 120 мг |
| Макроголглицерола гидроксистеарат | 280 мг |

Гаврюшина А.А.
Специалист
по регистрации

| | |
|---|---|
| Полиглицерола (3) олеат | 310 мг |
| Полиглицерола (10) олеат | 190 мг |

**Описание:**

**Капсулы 25 мг:** непрозрачные, желтые, 12,5 х 8 мм, мягкие, овальные желатиновые капсулы.

**Капсулы 50 мг:** непрозрачные, коричнево-желтые, 21 х 8 мм, продолговатые мягкие желатиновые капсулы.

**Капсулы 100 мг:** непрозрачные, корчневые, 26 х 8 мм, продолговатые мягкие желатиновые капсулы.

Каждая дозировка капсулы идентифицируется по напечатанному сдвоенному треугольнику и тексту: «25 mg», »50mg», »100mg»;

Содержимое капсул – прозрачная маслянистая жидкость от желтого до желто-коричневого цвета. Каждая дозировка капсулы обозначена напечатанным IVAX и тексом: "25 mg", "50 mg" и "100 mg" соответственно.

**ЭКОРАЛ раствор для приема внутрь 100 мг/мл**

Прозрачная от желтоватого до желто-коричневого вета маслянистая жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессивное средство

**Код АТС**: L04AA01

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

Экорал (циклоспорин А) представляет собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот и является мощным иммунодепрессивным средством.

На клеточном уровне циклоспорин подавляет образование и высвобождение лимфокинов, включая интерлейкин-2 (фактор роста Т-лимфоцитов). Циклоспорин блокирует лимфоциты в состоянии покоя в фазе $G_0$ или $G_1$ клеточного цикла и подавляет антигензависимое высвобождение лимфокинов активированными Т-лимфоцитами. Все полученные данные свидетельствуют о том, что циклоспорин действует на лимфоциты специфично и обратимо.

Циклоспорин не угнетает гемопоэз и не влияет на функцию фагоцитарных клеток.

Фармакокинетика.

После приема циклоспорина внутрь его максимальная концентрация в крови отмечается в интервале от 1 до 6 часов, причем биодоступность его составляет в среднем 30 %(от 20 до 50%), и увеличивается при повышении дозы и продолжительности лечения. Абсорбция снижается после пересадки печени, при заболеваниях печени или патологии ЖКТ (диарея, рвота, илеус).

Интенсивно связывается с белками и форменными элементами крови (концентрация в цельной крови в 2-9 раз выше, чем в плазме).

Связь с белками – 90 % (преимущественно с липопротеинами). Распределяется, главным образом, вне кровяного русла; присутствует в плазме 33-47 %; лимфоцитах –4-9 %, в гранулоцитах 5-12 %, в эритроцитах - 41-58 %. Время достижения максимальной концентрации (TCmax) в плазме - через 1,5-3,5 ч после перорального приема. Метаболизируется печенью, ферментом $P_{450\ 3A}$, в меньшей степени гастроинтестенальной системой, почками. Выводится с желчью; почками – 6% введенной пероральной дозы. Выделяется с грудным молоком. Циклоспорин интенсивно метаболизируется с образованием 15 идентифицированных метаболитов.

Т ½ (период полувыведения) -19 часов у взрослых и 7 часов - у детей, независимо от дозы или пути введения.

Гаврюшина А.А.
Специалист
по регистрации

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Циклоспорин применяют при трансплантации аллогенных солидных органов и костного мозга для предупреждения и лечения реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), а также при аутоиммунных заболеваниях.

*Трансплантация*

- трансплантация солидных органов: предупреждение отторжения трансплантата после аллогенной трансплантации почки, печени, сердца, комбинированного препарата сердце–лёгкие, лёгкого или поджелудочной железы. Лечение отторжения трансплантата у пациентов, ранее получавших другие иммунодепрессанты;
- трансплантация костного мозга: предупреждение отторжения трансплантата после трансплантации костного мозга; профилактика и лечение РТПХ.

*Показания, не связанные с трансплантацией*

- эндогенный увеит (активный, угрожающий зрению увеит среднего и заднего участка глаза неинфекционной этиологии, если обычная терапия не дает результат или приводит к тяжелым побочным реакциям), увеит Бехчета (с рецидивирующим приступами воспаления, затрагивающего сетчатку);
- нефротический синдром (в стадии ремиссии, стероидзависимая и стероидрезистентная формы);
- тяжелые формы ревматоидного артрита;
- тяжелые формы псориаза, когда требуется системная терапия.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата
- злокачественные новообразования и предраковые заболевания кожи
- ветряная оспа
- Herpes Zoster (риск генерализации процесса)
- выраженная недостаточность функции печени
- гиперкалиемия
- неконтролируемая гипертензия
- синдром мальабсорбции
- инфекционные заболевания в острой фазе.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Суточную дозу препарата **ЭКОРАЛ** следует делить на 2 приема. Приведенные ниже диапазоны доз для приема препарата **ЭКОРАЛ** внутрь следует рассматривать лишь как рекомендации. Следует проводить общепринятый контроль концентрации циклоспорина в крови. На основании полученных результатов, определяют величину дозы, необходимую для достижения нужного уровня концентрации циклоспорина у различных пациентов.

Капсулы препарата **ЭКОРАЛ** следует запивать водой и проглатывать целыми.

Из-за возможного взаимодействия с Р 450 – зависимой ферментной системой грейпфрут или грейфрутовый сок не следует употреблять за один час перед приемом дозы препарата.

Гаврюшина А.А.
Специалист
по регистрации

**Трансплантация.**

При трансплантации солидных органов лечение **ЭКОРАЛОМ** должно быть начато за 12 часов до операции в дозе 10-15 мг/кг, разделенной на два приема. В течение 1-2 недель после операции препарат назначают ежедневно в той же дозе, после чего дозу постепенно снижают под контролем концентрации циклоспорина в крови, до достижения поддерживающей дозы 2-6 мг/кг/сут (в 2 приёма).

В тех случаях, когда **ЭКОРАЛ** назначают в комбинации с глюкокортикостероидами, а также в составе трехкомпонентной или четырехкомпонентной терапий, доза препарата может быть уменьшена даже на начальном этапе терапии (3-6 мг/кг/сут в 2 приёма) или скорригирована в процессе лечения с учетом концентрации циклоспорина в крови и динамики показателей безопасности (концентрации мочевины, креатинина сыворотки крови и артериального давления).

При трансплантации костного мозга начальную дозу следует назначать за сутки до проведения операции. Суточная доза **ЭКОРАЛА** должна составлять 12,5 мг/кг, поделенные на 2 приема. Поддерживающую терапию проводят не менее 3 месяцев (предпочтительнее 6 месяцев), после чего дозу циклоспорина постепенно снижают до нуля в течение 1 года.

**Показания, не связанные с трансплантацией.**

При эндогенном увеите для достижения ремиссии препарат назначают в начальной суточной дозе 5 мг/кг перорально в 2 приема до исчезновения признаков активного воспаления и улучшения остроты зрения. В случаях, трудно поддающихся лечению, доза может быть увеличена до 7 мг/кг/сут на непродолжительный период.

Если не удается контролировать ситуацию с помощью монотерапии **ЭКОРАЛОМ,** то для достижения начальной ремиссии или для купирования приступа воспаления можно добавить в комплексную терапию системные глюкокортикостероиды в суточной дозе 0,2-0,6 мг/кг преднизолона (или другого глюкокортикостероидного препарата в эквивалентной дозе).

В ходе поддерживающей терапии дозу следует медленно снижать до достижения наименьшей эффективной дозы, которая в период ремиссии заболевания не должна превышать 5 мг/кг в сутки

При нефротическом синдроме для достижения ремиссии рекомендуемая суточная доза составляет 5 мг/кг для взрослых и 6 мг/кг для детей (в 2 приема), при условии нормальной функции почек. У больных с нарушением функции почек начальная доза не должна превышать 2,5 мг/кг/сут.

Если при применении одного препарата **ЭКОРАЛ** не удается достичь удовлетворительного эффекта, особенно у стероидорезистентных больных, то рекомендуется его комбинирование с пероральными глюкокортикостероидами в низких дозах. Если после 3 месяцев лечения не удалось достичь улучшения, **ЭКОРАЛ** следует отменить.

При ревматоидном артрите в течение первых 6 недель лечения рекомендованная доза составляет 3 мг/кг/сут в 2 приема. В случае недостаточного эффекта суточная доза может быть постепенно увеличена, если позволяет переносимость, но не должна превышать 5 мг/кг. Для достижения полной эффективности может потребоваться 12-недельное лечение препаратом **ЭКОРАЛ.**

Для поддерживающей терапии доза должна быть подобрана индивидуально в зависимости от переносимости препарата.

Препарат **ЭКОРАЛ** можно назначать в комбинации с низкими дозами глюкокортикоидов и/или НПВС (нестероидных противовоспалительных препаратов). ЭКОРАЛ можно также сочетать с недельным курсом метотрексата в низких дозах у больных с неудовлетворительным ответом на монотерапию метотрексатом. Начальная доза **ЭКОРАЛА** составляет 2,5 мг/кг/сут (в 2 приема), при этом дозу можно повышать до уровня, лимитируемого переносимостью.

Гаврюшина А.А.
Специалист
по регистрации

При псориазе по причине вариабельности этого заболевания лечение должно быть подобрано индивидуально. Для индукции ремиссии рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг/кг/сут в 2 приема. При отсутствии улучшения после 1 мес терапии суточная доза может быть постепенно увеличена, но не должна превышать 5 мг/кг. Лечение должно быть прекращено, если не был достигнут удовлетворительный ответ со стороны проявлений псориаза после 6 недель лечения дозой 5 мг/кг/сут, или если эффективная доза отвечает установленным параметрам безопасности.

Применение начальной дозы 5 мг/кг/сут оправдано у больных, состояние которых требует скорейшего улучшения. Если удовлетворительный ответ достигнут, то **ЭКОРАЛ** можно отменить, а последующий рецидив лечить повторным назначением данного препарата в предыдущей эффективной дозе. Некоторым больным может потребоваться длительная поддерживающая терапия.

Для поддерживающей терапии дозы должны быть подобраны индивидуально на минимальном эффективном уровне и не должны превышать 5 мг/кг/сут.

При атопическом дерматите по причине вариабельности этого состояния лечение должно быть подобрано индивидуально. Диапазон рекомендуемой начальной дозы составляет 2,5-5 мг/кг/сут в 2 приема. Если начальная доза 2,5 мг/кг/сут не позволяет достичь удовлетворительного ответа в течение 2 недель, то суточную дозу можно быстро увеличить до максимальной –5 мг/кг. В очень тяжелых случаях быстрый и адекватный контроль заболевания можно достичь, применяя изначально дозу 5 мг/кг/сут. При достижении удовлетворительного ответа доза должна быть постепенно снижена и, если возможно, то препарат следует отменить. В случае возникновения рецидива может быть проведен повторный курс.

Несмотря на то, что курс лечения продолжительностью 8 недель может быть достаточным для очищения кожных покровов, было показано, что терапия длительностью до 1 года эффективна и хорошо переносится, при условии обязательного мониторирования всех необходимых показателей.

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Побочные реакции циклоспорина выражены умеренно и обычно устраняются при снижении дозировки препарата.

После начала применения препарта внутрь, в первую неделю у больных может появиться ощущения жжения на коже конечностей. У пациентов после трансплантации органов наиболее частым побочным эффектом является усиленый рост волос, тремор, нарушение функции почек и дисфункция печени, гипертрофия десен, расстройства желудочно-кишечного тракта (анорексия, тошнота, рвота).

Кроме того, дозозависимое и обратимое повышение уровня креатинина, мочевины, билирубина, ферментов печени в сыворотке крови является наиболее частым и серьезным побочным эффектом при терапии циклоспорином, почему и требуется тщательный мониторинг этих параметров и проведение корректировки дозы циклоспорина.

У больных с пересаженным сердцем наиболее частым побочным эффектом терапии циклоспорином является гипертензия. В случае трансплантации почек этот побочный эффект случается не так часто.

У пациентов после трансплантации костного мозга чаще всего бывают следующие побочные явления: расстройства желудочно–кишечного тракта, тремор, гипертрихоз. Может развиваться отек лица. У детей отмечаются отеки и судороги.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

Данные по острой передозировке препаратом до настоящего времени отсутствуют и существует ограниченный опыт в отношении передозировки другими циклоспоринами.

*Симптомы:* нарушения функции почек, которые, вероятно, обратимы и исчезнут при отмене препарата.

*Лечение:* по показаниям следует провести общие поддерживающие мероприятия. Препарат может быть выведен из организма только при помощи неспецифических мер,

Гаврюшина А.А.
Специалист
по регистрации

включая промывание желудка, поскольку циклоспорин практически не выводится при гемодиализе и гемоперфузии с использованием активированного угля.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Ниже перечислены препараты, для которых взаимодействие с циклоспорином является подтвержденным и клинически значимым.

Различные препараты могут повышать или снижать концентрации циклоспорина в плазме или крови за счет подавления или индукции ферментов, принимающих участие в метаболизме циклоспорина, в частности изоферментов цитохром $P_{450}$.

Препараты, снижающие концентрацию циклоспорина: барбитураты, карбамазепин, фенитоин, нафциллин, сульфадимидин при его в/в введении; рифампицин, октреотид; пробукол, орлистат; препараты, содержащие зверобой продырявленный (hypericum perforatum); троглитазон.

Препараты, повышающие концентрацию циклоспорина: некоторые антибиотики – макролиды (в основном эритромицин и кларитромицин); кетоконазол; флуконазол; итраконазол; дилтиазем, никардипин, верапамил; метоклопрамид; пероральные контрацептивы; даназол; метилпреднизолон (высокие дозы); аллопуринол; амиодарон; холиевая кислота и ее производные.

Следует избегать назначения эритромицина внутрь, поскольку он обладает способностью повышать концентрацию циклоспорина в крови. Если же, по причине отсутствия альтернативной терапии, назначен эритромицин, рекомендуется тщательно контролировать концентрацию циклоспорина в крови, функцию почек и наличие побочных эффектов циклоспорина.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препаратов, обладающих нефротоксическими эффектами, например, аминогликозидов (в т.ч гентамицин, тобрамицин), амфотерицина В, ципрофлоксацина, ванкомицина, триметоприма (+ сульфаметоксазол); НПВС ( в т.ч. диклофенак, напроксен, сулиндак); мелфалана. Во время лечения циклоспорином вакцинация может быть менее эффективной; следует избегать применения живых ослабленных вакцин.

Сочетанное применение нифедипина и циклоспорина может приводить к более выраженной гиперплазии десен, чем при монотерапии циклоспорином.

Обнаружено, что сочетанное применение диклофенака и циклоспорина может значительно увеличивать биодоступность диклофенака, с возможным развитием обратимого нарушения функции почек. Увеличение биодоступности диклофенака вероятнее всего связано со снижением его метаболизма.

Циклоспорин может также снижать клиренс дигоксина, колхицина, ловастатина, симвастатина и преднизолона, приводя к усилению токсических эффектов, в частности появление мышечных болей, слабости, миозита и, в редких случаях, рабдомиолиза.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Опыт применения циклоспорина у беременных ограничен.

Данные, которые были получены у больных в посттрансплантационный период показывают, что лечение циклоспорином не вызывает повышенного риска отрицательных воздействий на течение и исход беременности.

В случае необходимости назначения ЭКОРАЛА, кормящим матерям следует прекратить грудное вскармливание.

Данные об опыте применения препарата у лиц пожилого возраста достаточно ограничены, однако на сегодняшний день не зарегистрировано никаких отклонений в состоянии больных, принимавших препарат в рекомендованной дозе.

Необходимо снижение дозы на 25-50% у пациентов, у которых на фоне лечения отмечается повышение артериального давления, рост уровня креатинина (более чем на на 30% от исходного значения). При невозможности проконтролировать побочный эффект или в случае тяжелого нарушения функции почек препарат отменяют.

Гаврюшина А.А.
Специалист
по регистрации

**Форма выпуска**

Капсулы

По 10 капсул в блистере AL/Polyamide/PVC. По 5 блистеров помещены в картонную коробку вместе с инструкцией по применению.

Раствор

По 50 мл в стеклянных флаконах из темного стекла, закрытых резиновой прокладкой и алюминиевым колпачком. Флакон вложен в футляр из полистирола вместе с пластиковым колпачком, прокладкой, дозировочным комплектом и руководством по применению набора. Футляр из полистирола вложен в картонную коробку вместе с инструкцией по применению.

**Срок годности**

2 года. Не использовать препарат с истекшим сроком годности.
Раствор необходимо использовать в течение 3 месяцев после вскрытия упаковки.

**Условия хранения**

Список Б. Капсулы хранить при температуре не выше 25 °С, в защищенном от света месте и недоступном для детей месте. Не хранить в холодильнике.
Раствор хранится в оригинальной упаковке при температуре до $-20^0$С в недоступном для детей месте., в сухом защищенном от света месте.
При температуре ниже $+20^0$С раствор может по консистенции походить на гель и возможно появление осадка, который исчезает при повышении температуры до $+20^0$С, однако может остаться незначительное количество хлопьев или легкая седиментация. Эти явления не влияют на эффективность и безопасность препарата, и дозирование с помощью мерного шприца остается точным.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Название и адрес изготовителя**

*АЙВЭКС Фармасьютикалс с.р.о.,*
*Чешская Республика*
*Входит в состав IVAX Corporation, США*
Адрес: Московское представительство
*АЙВЭКС Фармасьютикалс с.р.о.* (ранее ГАЛЕНА А.С.). Чехия
103031, Москва, Дмитровский пер., дом 9
Тел. 007 – 095 - 234 97 13

Директор ИД КЭЛС, профессор В.В. Чельцов

Медицинский директор И.В. Кошкарова

Гаврюшина А.А.
Специалист
по регистрации