

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Экорал®**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Экорал®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** циклоспорин

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав**

1 капсула содержит действующее вещество: циклоспорин 25,0/50,0/100,0 мг; вспомогательные вещества: этанол безводный 39,9/79,8/159,6 мг, макрогола глицерилгидроксистеарат 73,7/147,4/294,7 мг, полиглицерил-3-олеат 82,7/165,3/330,7 мг, полиглицерил-10-олеат 50,0/100,0/199,9 мг, альфа-токоферол 0,25/0,5/1,0 мг.

Желатиновая капсула: желатин 95,1/222,2/315,2 мг, глицерол 85 % 44,3/103,8/148,3 мг, сорбитол жидкий (некристаллизующийся) 8,6/20,2/28,7 мг, краситель железа оксид желтый (E172) 0,1/0,8/- мг, краситель железа оксид коричневый (E172) -/-/0,7 мг, титана диоксид (E171) 0,8/0,5/3,6 мг; глицин 1,1/2,5/3,6 мг.

**Описание**

*Дозировка 25 мг.* Овальные непрозрачные жёлтые мягкие желатиновые капсулы с изображением сдвоенного треугольника  и «25 mg».

*Дозировка 50 мг.* Продолговатые непрозрачные коричневато-желтые мягкие желатиновые капсулы с изображением сдвоенного треугольника  и «50 mg».

*Дозировка 100 мг.* Продолговатые непрозрачные коричневые мягкие желатиновые капсулы с изображением сдвоенного треугольника  и «100 mg».

Содержимое капсул - маслянистая жидкость от желтоватого до желто-коричневого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** иммунодепрессанты; ингибиторы кальциневрина.

**Код АТХ:** L04AD01

**Фармакологические свойства**

Экорал® (циклоспорин А) представляет собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот, и является 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<sub>0</sub> или G<sub>1</sub> клеточного цикла и подавляет антигензависимое высвобождение лимфокинов активированными T-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 препарата 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 крови - 33-47 %; лимфоцитах - 4-9 %, в гранулоцитах - 5-12 %, в эритроцитах - 41-58 %. Время достижения максимальной концентрации (T<sub>Cmax</sub>) в плазме крови - через 1,5-3,5 ч после перорального приема. Метаболизируется печенью, главным образом системой цитохрома P-450 (изофермент CYP450 3A4), в меньшей степени гастроинтестинальной системой и почками с образованием 15 метаболитов. Выводится преимущественно с желчью; почками – 6 % введенной пероральной дозы. Выделяется с грудным молоком.

T<sub>1/2</sub> (период полувыведения) - 19 часов у взрослых и 7 часов - у детей, независимо от дозы или пути введения.

### **Показания к применению**

#### Трансплантация

##### *Трансплантация солидных органов*

- Профилактика отторжения аллотрансплантатов почки, печени, сердца, легкого, поджелудочной железы, а также комбинированного сердечно-легочного трансплантата.
- Лечение отторжения трансплантата у пациентов, ранее получавших другие иммунодепрессанты.

##### *Трансплантация костного мозга*

- Профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга.
- Профилактика и лечение болезни «трансплантат против хозяина» (БТПХ).

Показания, не связанные с трансплантацией

*Эндогенный увеит*

- Активный, угрожающий зрению, средний или задний увеит неинфекционной этиологии при неэффективности или непереносимости предшествующего лечения.
- Увеит Бехчета с повторными приступами воспаления с вовлечением сетчатки.

*Нефротический синдром*

- Стероидозависимый и стероидорезистентный нефротический синдром у взрослых и детей, обусловленный патологией почечных клубочков, такой как нефропатия минимальных изменений, очаговый и сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит.
- Поддержание ремиссии, вызванной глюкокортикостероидами с возможностью их отмены.

*Ревматоидный артрит у взрослых*

- Лечение тяжелых форм активного ревматоидного артрита.

*Псориаз*

- Лечение тяжелых форм псориаза при неэффективности или невозможности применения традиционной терапии.

*Атопический дерматит*

- Тяжелые формы атопического дерматита при необходимости применения системной терапии.

**Применение во время беременности и в период грудного вскармливания**

Опыт применения циклоспорина у беременных женщин ограничен. У беременных женщин, перенесших трансплантацию и принимающих иммуносупрессивные препараты, в том числе циклоспорин, повышается риск преждевременных родов (срок беременности менее 37 недель). Имеется ограниченное число наблюдений за детьми вплоть до возраста 7 лет, матери которых принимали циклоспорин во время беременности. Показатели функции почек и артериальное давление у этих детей были в пределах возрастной нормы. Однако нет сведений об эффективности и безопасности применения циклоспорина у беременных женщин, поэтому не следует применять циклоспорин при беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Циклоспорин проникает в грудное молоко. Следует прекратить грудное вскармливание при необходимости применения циклоспорина.

## **Противопоказания**

### Для всех показаний

- Повышенная чувствительность к циклоsporину или любому другому компоненту препарата.
- Детский возраст до 3-х лет (для препарата Экорал® в виде капсул).

### Для показаний, не связанных с трансплантацией

- Нарушение функции почек (за исключением пациентов с нефротическим синдромом и концентрацией креатинина в плазме крови не более 200 мкмоль/л у взрослых и 140 мкмоль/л у детей).
- Неконтролируемая артериальная гипертензия.
- Инфекционные заболевания, не поддающиеся адекватной терапии.
- Злокачественные новообразования.
- Детский возраст до 18 лет для всех показаний, не связанных с трансплантацией, за исключением нефротического синдрома.

## **Способ применения и дозы**

Препарат применяют внутрь, вне зависимости от приема пищи. Капсулы следует принимать целиком, запивая водой.

Суточную дозу препарата Экорал® всегда следует делить на 2 приема: утром и вечером.

Приведенные ниже диапазоны доз для приема внутрь следует рассматривать лишь как рекомендации. Следует проводить общепринятый контроль концентрации циклоsporина в крови с возможным применением радиоиммунного метода, основанного на использовании моноклональных антител. На основании результатов определяют величину дозы, необходимую для достижения нужной концентрации циклоsporина в плазме крови у различных пациентов.

При неэффективности терапии препаратом Экорал® в форме капсул в 2 приема в одинаковых дозах утром и вечером (особенно у пациентов с низкой массой тела) возможно:

- применение разных доз препарата утром и вечером;
- применение раствора для приема внутрь.

У пациентов, получающих циклоsporин по показаниям, не связанным с трансплантацией, контроль концентрации циклоsporина в плазме крови не имеет существенного значения.

Исключение составляют случаи рецидива заболевания на фоне терапии циклоsporином, которые могут быть связаны со снижением концентрации циклоsporина в плазме крови в

результате нарушения приверженности к лечению с нарушением всасывания в желудочно-кишечном тракте или с фармацевтическим взаимодействием.

### *Трансплантация*

#### Трансплантация солидных органов

Лечение препаратом Экорал® следует начинать за 12 часов до трансплантации в дозе от 10 до 15 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема. В течение 1-2 недель после операции препарат применяют 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, разделенной на 2 приема.

В случае применения препарата Экорал® в составе схем комбинированной терапии с другими иммунодепрессантами (например, с глюкокортикостероидами в составе трехкомпонентной или четырехкомпонентной терапии) его доза может быть уменьшена (например, 3-6 мг/кг/сут в 2 приема).

#### Трансплантация костного мозга

Начальную дозу следует принимать в день, предшествующий трансплантации. Терапию препаратом рекомендуется начинать в дозе 12,5-15 мг/кг/сут в 2 приема. Поддерживающую терапию проводят в течение не менее 3 месяцев (предпочтительно 6 месяцев), после чего дозу постепенно снижают до полной отмены препарата в течение 1 года после трансплантации. Пациентам с заболеваниями пищеварительной системы, сопровождающимися снижением всасывания, могут потребоваться более высокие дозы препарата Экорал® или применение циклоспорина в виде внутривенных инфузий.

После прекращения применения препарата Экорал® у некоторых пациентов может развиваться болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ), которая обычно регрессирует после возобновления терапии. В таких случаях следует применять препарат в начальной нагрузочной дозе 10-12,5 мг/кг/сут и в дальнейшем продолжить терапию препаратом в поддерживающей дозе, ранее расцененной как удовлетворительная. Для лечения этого состояния при его хроническом течении в слабо выраженной форме следует применять препарат Экорал® в низких дозах.

#### *Показания, не связанные с трансплантацией*

При применении препарата Экорал® по любому из показаний, не связанных с трансплантацией, следует соблюдать нижеперечисленные общие правила.

- ✓ До начала терапии необходимо по меньшей мере двукратно определить исходную концентрацию креатинина в плазме крови, а также регулярно контролировать функцию почек.

- ✓ Общая суточная доза не должна превышать 5 мг/кг, за исключением общей суточной дозы у пациентов с эндогенным увеитом, угрожающим зрению, и у детей с нефротическим синдромом.
- ✓ Для поддерживающей терапии должна быть индивидуально подобрана наименьшая эффективная и хорошо переносимая доза препарата.
- ✓ В случаях, когда в течение определенного периода (в зависимости от показания) терапии препаратом не удается достигнуть клинической эффективности, или достижение эффективной дозы не совместимо с безопасностью, лечение препаратом Экорал® следует прекратить.

### *Эндогенный увеит*

#### Достижение ремиссии

Для достижения ремиссии препарат применяют в начальной дозе 5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема, до исчезновения признаков активного воспаления и улучшения остроты зрения. При недостаточной эффективности начальной дозы терапию препаратом можно проводить в дозе до 7 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема в течение непродолжительного периода.

Для более быстрого достижения ремиссии (для снижения выраженности воспалительных реакций) и/или в случаях, когда монотерапия препаратом Экорал® не является достаточно эффективной, возможна дополнительная терапия глюкокортикостероидами, например, преднизолоном в дозе 0,2-0,6 мг/кг/сут или другим глюкокортикостероидным препаратом в эквивалентной дозе.

Следует отменить терапию препаратом Экорал® при отсутствии улучшения состояния пациента через 3 месяца после начала терапии.

#### Поддержание ремиссии

При проведении поддерживающей терапии дозу препарата следует медленно снижать до достижения наименьшей эффективной дозы, которая в период ремиссии заболевания не должна превышать 5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема.

### *Псориаз*

#### Достижение ремиссии

Терапия псориаза должна носить индивидуальный характер в связи с различными вариантами течения заболевания. Для достижения ремиссии рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема. При отсутствии улучшения после 1 месяца терапии суточная доза может быть постепенно увеличена на 0,5-1 мг/кг в месяц, но не должна превышать 5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема. Лечение препаратом Экорал® следует прекратить, если через 6 недель применения максимальной дозы

5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема, не наблюдается достаточного клинического эффекта или, если эффективная доза препарата не отвечает установленным параметрам безопасности.

#### Поддержание ремиссии

Для поддерживающей терапии препарат применяют в минимально эффективной дозе, но не более 5 мг/кг/сут.

После 6 месяцев поддерживающей терапии необходимо постепенно уменьшить дозу препарата Экорал® вплоть до полной его отмены.

#### *Атопический дерматит*

##### Достижение ремиссии

В связи с различными вариантами течения заболевания, терапия должна носить индивидуальный характер. Рекомендованная доза составляет 2,5-5 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема. В случае, если через 2 недели лечения в стартовой дозе 2,5 мг/кг/сут не достигнут удовлетворительный ответ на лечение, дозу можно увеличить до максимальной 5 мг/кг/сут. В случае тяжелой степени заболевания более быстрый и адекватный контроль достигается при применении стартовой дозы 5 мг/кг/сут.

##### Поддержание ремиссии

При достижении удовлетворительного ответа на терапию, дозу препарата следует постепенно уменьшить вплоть до полной отмены, если это возможно. При развитии рецидива заболевания возможно повторное лечение препаратом последующим курсом.

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

Лечение препаратом Экорал® следует прекратить, если через 4 недели применения максимальной дозы 5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема, не наблюдается удовлетворительного клинического эффекта.

#### *Ревматоидный артрит*

##### Достижение ремиссии

В течение первых шести недель лечения рекомендованная доза составляет 3 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема. В случае недостаточного эффекта суточная доза может быть постепенно увеличена, если позволяет переносимость, но не должна превышать 5 мг/кг/сут. Для достижения удовлетворительного клинического ответа может потребоваться до 12 недель терапии препаратом.

### Поддержание ремиссии

Для поддерживающей терапии дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от переносимости препарата, доза препарата для поддерживающей терапии должна быть минимально эффективной.

Препарат Экорал® можно применять в сочетании с низкими дозами глюкокортикостероидов и/или нестероидными противовоспалительными препаратами. Его применение можно также сочетать с недельным курсом метотрексата в низких дозах у пациентов с неудовлетворительным ответом на монотерапию метотрексатом. Начальная доза препарата в таком случае составляет 2,5 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема, при этом дозу можно увеличивать до уровня, лимитируемого переносимостью.

### Нефротический синдром

#### Достижение ремиссии

Для достижения ремиссии рекомендуемая доза составляет до 6 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема, для детей и до 5 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема, для взрослых пациентов с нормальной функцией почек, не считая протеинурию. У пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести (концентрация креатинина в плазме крови не более 200 мкмоль/л для взрослых и 140 мкмоль/л для детей) начальная доза не должна превышать 2,5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема. Дозу необходимо подбирать индивидуально, с учетом показателей эффективности (протеинурия) и безопасности (концентрация креатинина в плазме крови), но не следует превышать 5 мг/кг/сут, разделенную на 2 приема для взрослых и 6 мг/кг/сут, разделенную на 2 приема для детей.

#### Поддержание ремиссии

Для поддерживающей терапии дозу следует постепенно уменьшить до минимальной эффективной.

Поскольку у пациентов данной категории при применении препарата Экорал® возможно развитие или прогрессирование нарушения функции почек, следует тщательно контролировать функции почек. При увеличении концентрации креатинина в плазме крови более чем на 30 % по сравнению с исходными значениями, дозу препарата Экорал® следует уменьшить на 25-50 %. Необходимо обеспечить тщательный контроль состояния данных пациентов.

При отсутствии улучшения состояния пациента после 3-х месяцев лечения, препарат следует отменить.

Если при монотерапии препаратом Экорал® не удастся достичь удовлетворительного эффекта, особенно у стероидрезистентных пациентов, рекомендуется его комбинирование с низкими дозами глюкокортикостероидов для применения внутрь.

В ряде случаев у пациентов с нефротическим синдромом, получающих препарат Экорал<sup>®</sup>, было затруднено выявление причин возникновения нарушений функции почек (поскольку причиной может являться как лечение препаратом, так и основное заболевание). В редких случаях у пациентов с нефротическим синдромом наблюдались изменения структуры почечной ткани, вызванные применением препарата и не сопровождающиеся отчетливым увеличением концентрации креатинина в плазме крови. В связи с этим, у пациентов со стероидзависимой формой нефропатии с минимальными изменениями, получающих лечение препаратом дольше года, следует рассмотреть возможность проведения биопсии почек.

#### Применение у пациентов отдельных категорий

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

##### Все показания

Циклоспорин в минимальной степени выводится почками, и нарушение функции почек не влияет на его фармакокинетику. Однако, с учетом возможной нефротоксичности препарата рекомендовано проведение тщательного контроля функции почек.

##### Показания, не связанные с трансплантацией

Применение циклоспорина у пациентов с нарушением функции почек, за исключением нефротического синдрома, противопоказано. У пациентов с нефротическим синдромом и нарушением функции почек начальная доза препарата не должна превышать 2,5 мг/кг/сут. При увеличении концентрации креатинина в плазме крови более чем на 50 %, по сравнению с исходным значением, необходимо уменьшить дозу циклоспорина более чем на 50 %.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Уменьшение дозы может потребоваться у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени для поддержания концентрации препарата в плазме крови в рекомендуемом диапазоне.

##### *Пациенты в возрасте $\leq 18$ лет*

Опыт применения препарата Экорал<sup>®</sup> у детей в возрасте менее 1 года отсутствует. При применении препарата Экорал<sup>®</sup> в рекомендованных дозах у детей в возрасте старше 1 года профиль безопасности был сходным с таковым у взрослых пациентов. В ряде исследований установлено, что у пациентов данной категории для достижения необходимой концентрации циклоспорина в плазме крови возможно применение более высоких доз препарата (при расчете на массу тела).

У детей препарат Экорал<sup>®</sup> не следует применять по показаниям, не связанным с трансплантацией, за исключением нефротического синдрома.

*Пациенты в возрасте  $\geq 65$  лет*

Опыт применения препарата Экорал<sup>®</sup> у пациентов данной категории ограничен, при применении препарата в рекомендованных дозах не выявлено существенных нарушений. У пациентов в возрасте  $\geq 65$  с ревматоидным артритом лет при терапии циклоспорином в течение 3-4 месяцев чаще развивалась систолическая артериальная гипертензия и увеличение концентрации креатинина в плазме крови на  $\geq 50$  % выше исходного значения.

Необходимо с осторожностью подбирать дозу циклоспорина для пациентов данной возрастной категории, начиная с наименьшей, в связи с большей частотой нарушений функции печени, почек или сердца, а также развития патологических состояний вследствие наличия сопутствующих заболеваний и одновременного применения других лекарственных препаратов.

*Коррекция режима дозирования препарата при развитии нарушений функции почек у пациентов с эндогенным увеитом, псориазом, атопическим дерматитом и ревматоидным артритом*

Поскольку при применении препарата Экорал<sup>®</sup> возможно развитие нарушений функции почек, до начала применения препарата необходимо определить исходную концентрацию креатинина в плазме крови, как минимум при двух измерениях.

Концентрацию креатинина в плазме крови следует определять с недельными интервалами на протяжении 2-х месяцев после начала терапии. В дальнейшем, если концентрация креатинина в плазме крови остается стабильной, определение следует проводить ежемесячно. Более частый контроль этого показателя необходим при увеличении дозы препарата Экорал<sup>®</sup> и при применении сопутствующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами или при увеличении их дозы.

При увеличении концентрации креатинина в плазме крови более чем на 30 % по сравнению с исходными значениями при 2-х и более измерениях (даже если концентрация креатинина остается в пределах нормы) дозу препарата Экорал<sup>®</sup> следует уменьшить на 25-50 %. При увеличении концентрации креатинина более чем на 50 % по сравнению с исходным значением следует рассмотреть возможность дальнейшего уменьшения дозы.

Если уменьшение дозы препарата не приводит к уменьшению концентрации креатинина в плазме крови в течение одного месяца, лечение препаратом Экорал<sup>®</sup> должно быть прекращено.

### **Побочное действие**

Многие нежелательные реакции (НР), связанные с применением циклоспорина, дозозависимы и обратимы при уменьшении дозы. Спектр НР в целом одинаков при

применении по разным показаниям, однако частота и степень тяжести НР может варьировать. У пациентов, после трансплантации, из-за применения более высоких доз и большей продолжительности лечения, НР встречаются чаще и обычно более выражены, чем у пациентов, принимающих циклоспорин по показаниям, не связанным с трансплантацией.

У пациентов, получающих иммуносупрессивное лечение циклоспорином или комбинированную терапию, включающую циклоспорин, повышается риск развития локальных и генерализованных инфекций (вирусной, бактериальной, грибковой этиологии) и паразитарных инвазий. Также возможно обострение имевшихся ранее инфекционных заболеваний и реактивация полиомавирусной инфекции, приводящей к развитию полиомавирус-ассоциированной нефропатии (ПВАН) (особенно связанной с вирусом ВК) или прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛЭП) (связанной с вирусом JC). Сообщалось о развитии тяжелых инфекционных заболеваний, в ряде случаев с летальным исходом.

У пациентов, получающих иммуносупрессивное лечение циклоспорином или комбинированную терапию, включающую циклоспорин, повышается риск развития лимфом, лимфопролиферативных заболеваний и солидных злокачественных новообразований, особенно кожи. Частота развития злокачественных новообразований возрастает при увеличении интенсивности и продолжительности иммуносупрессивной терапии.

Частота развития НР классифицирована в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: «очень часто» ( $\geq 1/10$ ), «часто» ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), «нечасто» ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), «редко» ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ), «очень редко» ( $< 1/10000$ ), включая отдельные сообщения. Поскольку в постмаркетинговом периоде сообщения о НР поступают в добровольном порядке из популяции неопределенного размера, достоверно оценить частоту их возникновения не представляется возможным, в связи с чем для данных НР указано «частота неизвестна».

*Инфекции и инвазии:*

часто - инфекция верхних дыхательных путей, инфекция нижних дыхательных путей, в том числе бронхолит, инфекция мочевыводящих путей, цитомегаловирусная инфекция; нечасто - сепсис, герпетическая инфекция, кандидозная инфекция.

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):*

редко - папиллома кожи, базалиома, плоскоклеточный рак кожи, болезнь Боуэна, лимфопролиферативные заболевания, в том числе лимфома;

очень редко - себорейный кератоз, меланома.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

нечасто - анемия, тромбоцитопения;

редко - микроангиопатическая анемия, гемолитико-уремический синдром.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

очень часто - тремор, головная боль, в том числе мигрень;

часто - парестезии;

нечасто - энцефалопатия, судороги, спутанность сознания, дезориентация, заторможенность, психомоторное возбуждение, нарушение сна, нарушение зрения, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия;

редко - моторная полинейропатия;

очень редко - отек диска зрительного нерва, в том числе отек соска зрительного нерва вторичный по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии.

*Нарушения со стороны сосудов:*

очень часто - повышение артериального давления (АД).

*Желудочно-кишечные нарушения:*

часто - анорексия, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, гиперплазия десен;

нечасто - нарушение функции печени (повышение активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина в сыворотке крови);

редко - панкреатит.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

часто - гипертрихоз;

нечасто - аллергическая кожная сыпь.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

часто - мышечные спазмы, миалгия;

редко - мышечная слабость, миопатия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

очень часто - нарушение функции почек.

*Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:*

редко - дисменорея, гинекомастия.

*Лабораторные и инструментальные данные:*

очень часто - гиперлипидемия;

часто - гиперхолестеринемия, гиперурикемия, гиперкалиемия, гипомагниемия;

редко - гипергликемия.

*Прочие:*

часто - усталость;

нечасто - увеличение массы тела, отек.

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

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

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

Различные препараты могут повышать или снижать концентрации циклоспорина в плазме или цельной крови обычно за счет подавления или индукции ферментов, принимающих участие в метаболизме циклоспорина, в частности изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450. Поскольку циклоспорин является ингибитором изофермента CYP3A4 и мембранного переносчика молекул Р-гликопротеина, при одновременном применении с циклоспорином возможно повышение концентрации препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 и/или мембранного переносчика Р-гликопротеина.

#### Препараты, снижающие концентрацию циклоспорина в плазме крови за счет ингибирования изофермента CYP3A4

Барбитураты, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, нафциллин, сульфадимидин для внутривенного введения, рифампицин, октреотид, пробукол, орлистат, препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), тиклопидин, сульфинпиразон, тербинафин, бозентан.

#### Препараты, повышающие концентрацию циклоспорина в плазме крови за счет ингибирования изофермента CYP3A4

Антибиотики макролиды (в основном эритромицин, азитромицин и кларитромицин), кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, дилтиазем, никардипин, верапамил, метоклопрамид, пероральные контрацептивы, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амиодарон, холиевая кислота и ее производные, ингибиторы протеазы ВИЧ, иматиниб, колхицин, нефазодон.

Влияние противовирусных препаратов прямого действия (ПППД)

На фармакокинетику циклоспорина могут влиять изменения функции печени в ходе терапии ПППД, связанные с выведением вируса гепатита С из организма. Для того, чтобы гарантировать дальнейшую эффективность терапии, показан тщательный мониторинг с возможной коррекцией дозы циклоспорина.

Другие лекарственные взаимодействия

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с лекарственными препаратами, повышающими риск развития нефротоксического действия, в том числе с аминогликозидами (гентамицин, тобрамицин), амфотерицином В, ципрофлоксацином, ванкомицином, триметопримом (+ сульфаметоксазол), нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (диклофенак, напроксен, сулиндак), мелфаланом, H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов блокаторами (циметидин, ранитидин), метотрексатом.

Следует избегать одновременного применения с такролимусом в связи с повышением риска развития нефротоксичности.

В случае одновременного применения с препаратами, обладающими нефротоксическим действием, необходимо тщательно контролировать показатели функции почек (в частности, регулярно определять концентрацию креатинина в сыворотке крови). При выявлении выраженного нарушения функции почек дозу этого препарата следует уменьшить или рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Имеются отдельные сообщения о развитии существенного, но обратимого нарушения функции почек (с соответствующим повышением концентрации креатинина) у пациентов, перенесших трансплантацию, при одновременном применении циклоспорина с производными фиброевой кислоты (например, безафибрат, фенофибрат). Поэтому у этой категории пациентов необходимо мониторировать функцию почек. В случае развития выраженных нарушений функции почек одновременное применение вышеуказанных лекарственных препаратов следует прекратить.

Одновременное применение с нифедипином может приводить к более выраженной гиперплазии десен, чем при монотерапии циклоспорином. У пациентов с гиперплазией десен на фоне терапии циклоспорином следует избегать одновременного применения нифедипина.

При одновременном применении с лерканидипином отмечается увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) лерканидипина в 3 раза и AUC циклоспорина на 21 %. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с лерканидипином.

Циклоспорин является высокоактивным ингибитором P-гликопротеина и может увеличивать концентрацию в плазме крови препаратов, которые являются субстратом гликопротеина, таких как алискирен. После одновременного применения циклоспорина и алискирена максимальная концентрация алискирена увеличивается примерно в 2,5 раза, а AUC - в 5 раз. При этом фармакокинетический профиль циклоспорина существенно не меняется.

Обнаружено, что одновременное применение циклоспорина с диклофенаком может значительно увеличивать биодоступность диклофенака, с возможным развитием обратимого нарушения функции почек. Увеличение биодоступности диклофенака вероятнее всего связано со снижением его метаболизма при "первом прохождении" через печень. При одновременном применении с НПВП с менее выраженным эффектом "первого прохождения" (например, ацетилсалициловая кислота) увеличения их биодоступности не ожидается. НПВП с выраженным эффектом "первого прохождения" через печень (в том числе диклофенак) должны применяться в меньших дозах, чем у пациентов, не получающих циклоспорин.

Циклоспорин может снижать клиренс дигоксина, колхицина, преднизолона, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины) и этопозида. Сообщалось о нескольких случаях развития тяжелой гликозидной интоксикации в течение нескольких дней после начала лечения циклоспорином у пациентов, получающих дигоксин. Также имеются сообщения о том, что циклоспорин может усиливать токсические эффекты колхицина, в том числе развитие миопатии или нейропатии, особенно у пациентов с нарушением функции почек. При одновременном применении циклоспорина с дигоксином или колхицином необходимо тщательное клиническое наблюдение для своевременного выявления токсических эффектов этих препаратов и для решения вопроса об уменьшении дозы или отмене лечения.

В литературе описаны случаи мышечной токсичности, включая мышечную боль, слабость, миозит и рабдомиолиз при одновременном применении циклоспорина с ловастатином, симвастатином, аторвастатином, правастатином и, в редких случаях, с флувастатином, которые наблюдались в постмаркетинговый период. При необходимости применения вышеуказанных лекарственных препаратов одновременно с циклоспорином необходимо уменьшение их дозы. Терапию статинами следует временно прекратить или отменить совсем у пациентов с симптомами миопатии, а также у пациентов, имеющих факторы предрасположенности к тяжелым нарушениям функции почек, включая почечную недостаточность, вторичную по отношению к рабдомиолизу.

Увеличение концентрации креатинина наблюдалось в клинических исследованиях, в которых изучалось одновременное применение эверолимуса или сиролимуса с высокими дозами циклоспорина в форме микроэмульсии. Этот эффект часто является обратимым после снижения дозы циклоспорина. Эверолимус и сиролимус оказывают незначительное воздействие на фармакокинетические параметры циклоспорина. Одновременное применение циклоспорина с эверолимусом или сиролимусом приводит к существенному увеличению концентрации последних в плазме крови. Следует соблюдать осторожность при применении циклоспорина вместе с калийсберегающими препаратами (калийсберегающие диуретики, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), ангиотензина II рецепторов антагонисты) или препаратами калия, с целью предупреждения возможного развития выраженной гиперкалиемии.

Циклоспорин может повысить концентрацию репаглинида и увеличить риск развития гипогликемии.

*У пациентов, перенесших трансплантацию, при одновременном применении препаратов, снижающих или повышающих биодоступность циклоспорина, следует регулярно определять концентрацию циклоспорина и, при необходимости, проводить коррекцию дозы циклоспорина, особенно на начальном этапе комбинированного лечения или в период его отмены.*

*У пациентов без трансплантата наблюдение за концентрацией циклоспорина не имеет такого существенного значения, так как для этих пациентов взаимосвязь концентрации в плазме крови и клинических эффектов не доказана с полной очевидностью. При одновременном применении циклоспорина и препаратов, повышающих его концентрацию, частый контроль функции почек и наблюдение за побочными эффектами циклоспорина имеют более важное значение, чем определение концентрации циклоспорина в плазме.*

#### Пищевое взаимодействие

Применение циклоспорина на фоне употребления грейпфрутового сока и жирной пищи может сопровождаться повышением его биодоступности.

Во время лечения циклоспорином не следует проводить *вакцинацию* в связи с тем, что эффективность живых ослабленных вакцин может быть снижена.

#### **Особые указания**

Препарат Экорал® может применять только врач, имеющий опыт проведения иммуносупрессивной терапии и имеющий возможность организовать соответствующее наблюдение за пациентом, включая регулярное полное физикальное обследование, измерение АД и контроль концентрации креатинина в сыворотке крови. Наблюдение за

пациентами, перенесшими трансплантацию и получающими препарат, следует проводить только в тех учреждениях, которые обеспечены обученным медицинским персоналом и соответствующими лабораторными ресурсами.

Следует иметь в виду, что при применении циклоспорина, равно как и других иммунодепрессивных препаратов, повышается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Повышенный риск развития этих осложнений в большей степени зависит от степени и продолжительности иммуносупрессии, чем от конкретного препарата. Таким образом, следует соблюдать осторожность при применении комбинированных режимов иммуносупрессивной терапии, помня о вероятности развития лимфопролиферативных заболеваний и солидных злокачественных новообразований, иногда приводящих к летальному исходу.

Учитывая потенциальный риск развития злокачественных новообразований кожи, пациентам, получающим лечение циклоспорином, следует избегать чрезмерного пребывания под прямыми солнечными лучами, воздействия ультрафиолетового излучения (ультрафиолета В (УФВ), ПУВА-терапии (фотохимиотерапии)).

Применение циклоспорина, как и других иммунодепрессивных препаратов, предрасполагает к развитию различных бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекций, причем часто с участием условно-патогенных возбудителей. Реактивация полиомавируса из латентного состояния может привести к развитию ПВАН или ПМЛЭП. Такие состояния часто связаны с высокой степенью иммуносупрессии и должны рассматриваться при дифференциальной диагностике причин нарушения функции почек и нервной системы у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Учитывая потенциальную опасность этих инфекций для жизни пациента, следует применять эффективную систему профилактических и лечебных мероприятий, особенно в случаях длительного применения комбинированного иммуносупрессивного лечения.

В течение первых нескольких недель терапии препаратом Экорал® может появиться частое и потенциально опасное осложнение - повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови. Эти функциональные изменения обратимы и дозозависимы, как правило, нормализуются при снижении дозы. При длительном лечении у некоторых пациентов возможно развитие в почках структурных изменений (например, интерстициального фиброза), которые у пациентов с почечными трансплантатами следует дифференцировать с изменениями при хроническом их отторжении. Препарат Экорал® может также вызывать дозозависимое обратимое повышение концентрации билирубина и, редко, повышение активности «печеночных» трансаминаз. В ходе клинической практики

были получены сообщения о гепатотоксичности циклоспорина, что проявлялось развитием холестаза, печеночной желтухи и печеночной недостаточности. В большинстве случаев состояние пациентов было отягощено сопутствующими заболеваниями и другими отягощающими факторами (инфекционные осложнения и одновременное применение лекарственных препаратов с гепатотоксичным действием). В этих случаях требуется тщательное наблюдение за показателями функции почек и печени. В случае отклонений этих показателей от нормы может потребоваться снижение дозы циклоспорина.

*У пациентов пожилого возраста* следует особенно тщательно проводить контроль функции почек.

*При применении препарата Экорал® у пациентов после трансплантации* необходимо проводить определение концентрации циклоспорина в плазме крови.

Для контроля концентраций циклоспорина в крови предпочтительно использование специфических моноклональных антител (измерение количества неизмененного препарата). Можно использовать метод высокоэффективной жидкостной хроматографии, при помощи которого также измеряется концентрация неизмененного вещества. Если используется плазма или сыворотка, то следует придерживаться стандартной методики разделения (время и температура). Для начального определения концентрации циклоспорина у пациентов с трансплантатами печени следует использовать специфические моноклональные антитела. Возможно также проведение параллельных определений с использованием специфических и неспецифических моноклональных антител, чтобы добиться дозы, обеспечивающей адекватную иммуносупрессию.

Следует помнить, что концентрация циклоспорина в крови, плазме или сыворотке - это только один из многих факторов, характеризующих клиническое состояние пациента. Результаты определения концентрации циклоспорина являются только одним из факторов, определяющих режим дозирования, и рассматриваются во взаимосвязи с различными клиническими и лабораторными показателями.

В процессе лечения препаратом Экорал® необходимо регулярно контролировать АД. При повышении АД следует применить адекватную гипотензивную терапию. Предпочтение следует отдавать таким гипотензивным препаратам, которые не влияют на фармакокинетику циклоспорина.

Поскольку в редких случаях препарат Экорал® вызывает незначительную обратимую гиперлипидемию, рекомендуется определять концентрацию липидов в плазме крови перед лечением и через месяц после начала терапии. При повышении концентрации липидов следует рассмотреть вопрос об ограничении потребления жиров с пищей и, если необходимо, о снижении дозы препарата Экорал®.

Применение препарата Экорал® может повысить риск возникновения гиперкалиемии, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Следует также соблюдать осторожность при одновременном применении циклоспорина с калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II и калийсодержащими препаратами, а также в случаях применения диеты, обогащенной калием. В этих случаях рекомендуется контроль концентрации калия в плазме крови.

Циклоспорин повышает выведение из организма магния, что может привести к клинически значимой гипомагниемии, особенно в перитрансплантационном периоде. В связи с этим в перитрансплантационном периоде рекомендуется контролировать концентрацию магния в плазме крови, особенно при появлении неврологической симптоматики. В случае необходимости применяют препараты магния.

Рекомендуется контролировать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови, особенно у пациентов с предшествовавшей гиперурикемией.

Для профилактики анафилактических реакций можно применять введение антигистаминных препаратов (блокаторов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов) перед применением препарата Экорал®.

#### Дополнительные меры предосторожности для показаний, не связанных с трансплантацией

Не следует применять циклоспорин у пациентов с нарушением функции почек (за исключением пациентов с нефротическим синдромом и допустимой степенью этих нарушений), неконтролируемой артериальной гипертензией, инфекционными заболеваниями, не поддающимися адекватной терапии, злокачественными новообразованиями.

Поскольку препарат Экорал® может вызывать нарушение функции почек, должна быть установлена достоверная исходная концентрация креатинина в сыворотке крови как минимум в 2 измерениях, предшествующих лечению. Концентрацию креатинина следует контролировать с 2-недельными интервалами на протяжении первых 3 месяцев терапии и в дальнейшем - ежемесячно. После 6 месяцев терапии концентрацию креатинина следует определять каждые 4-8 недель в зависимости от стабильности основного заболевания, вида сопутствующей терапии и сопутствующих заболеваний. Более частый контроль необходим при повышении дозы препарата Экорал®, при присоединении сопутствующей терапии НПВП или повышении их дозы.

#### Дополнительные меры предосторожности при эндогенном увеите

Если концентрация креатинина в сыворотке крови остается повышенной более чем на 30 % по сравнению с исходной концентрацией (до начала лечения препаратом Экорал®) в более, чем одном измерении, то требуется снижение дозы на 25-50 %. Эти рекомендации

следует выполнять, даже если концентрация креатинина продолжает оставаться в пределах лабораторной нормы.

Опыт применения препарата Экорал® у детей при эндогенном увеите ограничен.

#### Дополнительные меры предосторожности при нефротическом синдроме

Если концентрация креатинина остается повышенной более чем на 30 % по сравнению с исходной концентрацией (до начала лечения препаратом Экорал®) в более, чем одном измерении, то требуется снижение дозы на 25-50 %. У пациентов с исходно нарушенной функцией почек начальная доза должна составлять 2,5 мг/кг/сут. Необходимо обеспечить тщательный контроль состояния этих пациентов.

Из-за изменений функции почек, обусловленных нефротическим синдромом, у некоторых пациентов бывает трудно выявить нарушение функции почек, вызванное иммунодепрессивными препаратами. Это объясняет тот факт, что в ряде случаев, связанные с приемом иммунодепрессивного препарата структурные изменения в почках не сопровождалось повышением концентрации креатинина. Биопсия почки показана пациентам со стероидозависимой нефропатией минимальных изменений, получавшим поддерживающую терапию препаратом Экорал® более 1 года. В редких случаях у пациентов с нефротическим синдромом, лечившихся иммуносупрессорными препаратами, отмечалось появление злокачественных новообразований, в том числе лимфомы Ходжкина.

#### Дополнительные меры предосторожности при ревматоидном артрите

Если концентрация креатинина остается повышенной более чем на 30 % от исходной и более чем в одном измерении, то необходимо снизить дозу. Если концентрация креатинина возрастает более чем на 50 %, то необходимо снизить дозу на 50 %. Эти рекомендации следует выполнять, даже если концентрация креатинина продолжает оставаться в пределах лабораторной нормы. Если сокращение дозы не приводит к снижению концентрации креатинина в течение 1 мес, то лечение препаратом Экорал® должно быть прекращено.

Прекращение лечения необходимо и в том случае, когда во время лечения препаратом Экорал® возникает неконтролируемая артериальная гипертензия.

Как и при другом длительном иммуносупрессивном лечении, следует помнить о повышенном риске возникновения лимфопролиферативных нарушений. Особую осторожность следует соблюдать при применении препарата Экорал® в комбинации с метотрексатом.

Дополнительные меры предосторожности при псориазе

Если концентрация креатинина повышается и остается повышенной более чем на 30 % от исходных значений и более чем в одном измерении, то необходимо снизить дозу на 25-50 %. Эти рекомендации следует выполнять, даже если значения концентрации креатинина продолжают оставаться в пределах лабораторной нормы. Если сокращение дозы не приводит к снижению концентрации креатинина в течение 1 месяца, то лечение препаратом Экорал® должно быть прекращено.

Прекращение лечения необходимо и в том случае, когда во время лечения препаратом Экорал® возникает неконтролируемая артериальная гипертензия.

Применение препарата Экорал® у пациентов пожилого возраста возможно только в случаях инвалидизирующего псориаза, при этом необходим тщательный контроль функции почек.

Опыт применения препарата Экорал® у детей при псориазе ограничен.

Известно, что у пациентов с псориазом, получающих лечение циклоспорином, как и при другом общепринятом иммуносупрессивном лечении, возможно развитие злокачественных новообразований, особенно кожи. При поражении кожи, не типичном для псориаза, и при подозрении на злокачественное или предраковое заболевание, следует провести биопсию до начала лечения препаратом Экорал®. Лечение препаратом Экорал® пациентов со злокачественными или предраковыми образованиями возможно только после соответствующего лечения этих заболеваний и при отсутствии альтернативной эффективной терапии. У пациентов с псориазом, получавших лечение циклоспорином, возможно развитие лимфопролиферативных заболеваний. В этих случаях необходимо немедленно отменить препарат. Пациенты, находящиеся на лечении препаратом Экорал®, не должны одновременно получать ультрафиолетовое излучение типа В или ПУВА терапию.

Дополнительные меры предосторожности при атопическом дерматите

Если концентрация креатинина повышается и остается повышенной более чем на 30 % от исходных значений более чем в одном измерении, то необходимо снизить дозу на 25-50 %. Эти рекомендации следует выполнять, даже если концентрация креатинина продолжает оставаться в пределах лабораторной нормы. Если сокращение дозы не приводит к снижению концентрации креатинина в течение одного месяца, то лечение препаратом Экорал® должно быть прекращено.

Прекращение лечения необходимо и в том случае, когда во время лечения препаратом Экорал® возникает неконтролируемая артериальная гипертензия.

Поскольку опыт применения препарата Экорал® у детей с атопическим дерматитом в настоящее время все еще ограничен, применение препарата у этой категории пациентов не рекомендуется.

Применение препарата Экорал® у пациентов пожилого возраста возможно только в случаях инвалидизирующего течения заболевания, при этом необходим тщательный контроль функции почек.

Доброкачественная лимфаденопатия обычно связана с внезапными обострениями атопического дерматита. Она проходит либо самостоятельно, либо на фоне общего улучшения течения заболевания.

Лимфаденопатию, появившуюся на фоне лечения циклоспорином, следует регулярно контролировать.

Лимфаденопатия, сохраняющаяся несмотря на уменьшение активности заболевания, должна быть подвергнута биопсии для исключения лимфомы.

Случаи простого герпеса в остром периоде следует вылечить перед началом лечения препаратом Экорал®, но появление простого герпеса не является причиной для отмены препарата, если лечение уже начато, за исключением тяжелых случаев.

Кожные инфекционные заболевания, вызванные *Staphylococcus aureus*, не являются абсолютным противопоказанием для терапии препаратом Экорал®, но должны контролироваться применением соответствующих антибактериальных препаратов.

По причине потенциального риска возникновения злокачественных опухолей кожи, при лечении препаратом Экорал® пациентов следует предупреждать о необходимости избегать прямого воздействия солнечных лучей и ультрафиолетового излучения типа В или ПУВА терапии.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности**

Следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, учитывая возможность развития побочных реакций со стороны нервной системы, таких как спутанность сознания, дезориентация, заторможенность, нарушение зрения.

### **Форма выпуска**

Капсулы 25 мг, 50 мг, 100 мг.

По 10 капсул в ПВХ/ал. блистере. По 5 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия.

**Условия хранения**

Хранить при температуре от 15 до 25 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

2 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

Тева Чешские Предприятия с.р.о.

Оставска 305/29, 747 70 Опава - Комаров, Чешская Республика.

**Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения**

Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль.

**Организация, принимающая претензии потребителей**

Российская Федерация

ООО «Тева»

115054, Москва, ул. Валовая, 35

тел.: +7 (495) 644 22 34

факс: +7 (495) 644 22 35

[info@teva.ru](mailto:info@teva.ru)