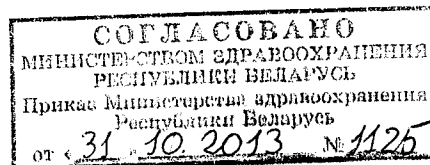


**ИНСТРУКЦИЯ
по применению препарата ЭКВОРАЛ**



Торговое название: ЭКВОРАЛ (EQUORAL)

Международное непатентованное название: Циклоспорин / Ciclosporin

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

Код АТХ: L04AD01

Фармакотерапевтическая группа: Иммунодепрессанты. Ингибиторы кальциневрина.

Лекарственная форма: капсулы желатиновые для приема внутрь

СОСТАВ

Каждая капсула содержит 25, 50 или 100 мг циклоспорина.

Вспомогательные ингредиенты: этанол, макрогол глицерол гидроксистеарат, полиглицерол (3) олеат, полиглицерол (10) олеат, D,L (альфа) токоферол, желатин, глицин, глицерин 85%, раствор сорбитола, диоксид титана E171, оксид железа желтый E172, оксид железа коричневый E172, очищенная вода.

Описание:

- Экворал 25 мг: желатиновые капсулы желтого цвета
- Экворал 50мг: желатиновые капсулы желто-коричневого цвета
- Экворал 100 мг: желатиновые капсулы коричневого цвета

На капсуле нанесена надпись «25 mg», «50 mg» или «100 mg» соответственно и изображение логотипа в виде песочных часов.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика.

Циклоспорин (циклоспорин А) представляет собой циклический полипептид, в состав которого входит 11 аминокислот. Это сильнодействующий иммуносупрессивный препарат, который у животных увеличивает время жизни аллотрансплантатов кожи, сердца, почек, поджелудочной железы, костного мозга, тонкого кишечника и легких. Исследования показывают, что циклоспорин подавляет как развитие клеточно-опосредованных реакций, в том числе иммунных, относительно аллотрансплантата, реакции гиперчувствительности замедленного типа, экспериментального аллергического энцефаломиелита, артрита, обусловленного адьювантом Фрейнда, болезни «трансплантат против хозяина» (БТПХ) и зависимого от Т-лимфоцитов продуцирования антител, так и образование, и высвобождение лимфокинов, включая интерлейкин-2 (фактор роста Т-лимфоцитов). Доказано, что циклоспорин блокирует лимфоциты в состоянии покоя в фазе G0 или на ранней G1 фазе клеточного цикла и подавляет высвобождение лимфокинов активированными Т-лимфоцитами в ответ на взаимодействие с антигенами.

Все имеющиеся данные свидетельствуют о специфическом и обратимом действии циклоспорина на лимфоциты. В отличие от цитостатиков, он не вызывает нарушений гемопоэза или не влияет на функцию фагоцитов. Пациенты, перенесшие трансплантацию и принимающие циклоспорин, менее склонны к развитию инфекций, чем пациенты, получающие другие иммуносупрессивные препараты.

Циклоспорин успешно применяется для профилактики и лечения отторжения трансплантата и БТПХ у пациентов, перенесших пересадку органа или костного мозга. Положительные результаты также отмечены при ряде состояний с известным или допустимым аутоиммунным происхождением.

Дети: Циклоспорин показал эффективность при стероидозависимой форме нефротического синдрома.

Фармакокинетика.

Абсорбция.

После приема циклоспорина внутрь его С_{max} в плазме крови отмечается в интервале от 1 до 2 ч. причем биодоступность его составляет от 20 до 50%. Около 13 % и 33 %-ное снижение AUC и С_{max} наблюдается после приема циклоспорина одновременно с приемом пищи с высоким содержанием жиров. Зависимость между принятой дозой и AUC циклоспорина линейна в диапазоне терапевтических доз.

Распределение.

Циклоспорин распределяется в значительной степени в экстраваскулярном пространстве, со средним кажущимся объемом распределения 3,5 л/кг. В крови распределение зависит от концентрации активного вещества: 33–47% находится в плазме, 4–9% — в лимфоцитах, 5–12% — в гранулоцитах и 41–58% — в эритроцитах. При высоких концентрациях лейкоцитов и эритроцитов поглощение является насыщенным. Связывание циклоспорина с белками (преимущественно липопротенами) плазмы составляет около 90%.

Метаболизм.

Циклоспорин в значительной степени проходит биотрансформацию, главным центром метаболизма является цитохром P450 (CYP 3A4)-зависимая монооксигеназная система. Сейчас известно более 15 метаболитов. Основными путями метаболизма являются моногидроксилирование, дигидроксилирование и N-деметилование. Выявлены препараты, влияющие на цитохром P450 (CYP 3A4)-зависимые ферментные системы, в результате чего повышается или снижается уровень циклоспорина. Все идентифицированные в настоящее время метаболиты содержат исходные структуры пептида в неизмененном виде. Некоторые из них оказывают незначительное иммуносупрессивное действие (до 10% действия циклоспорина).

Выведение

Циклоспорин выводится преимущественно с желчью и только 6% принятой внутрь дозы выводится с мочой (причем в неизмененном виде выводится только 0.1%).

Величины конечного T_{1/2} циклоспорина весьма переменны, что зависит от применяемого метода определения и обследуемого контингента больных. Конечный T_{1/2} при неизменной функции печени составляет приблизительно 6.3 ч; у больных с тяжелыми заболеваниями печени - приблизительно 20.4 ч. Период полувыведения у пациентов после пересадки почки приблизительно 11 часов, в диапазоне от 4 до 25 часов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов.**Почечная недостаточность.**

Наличие почечной недостаточности не оказывает значительного клинического влияния на фармакокинетику, поскольку выведение циклоспорина происходит главным образом с желчью.

Печеночная недостаточность.

Приблизительно 2-х - 3-х кратное замедление выведения циклоспорина наблюдается у пациентов с печеночной недостаточностью. В исследовании, проведенном на пациентах с доказанным биопсией циррозом печени, конечный период полувыведения составил 20,4 часа (диапазон от 10,8 до 48,0 часа) по сравнению от 7,4 до 11,0 часа у здоровых субъектов.

Дети.

Фармакокинетические данные о применении циклоспорина у детей очень ограничены. У 15 пациентов после трансплантации почек в возрасте от 3 -16 лет, общий клиренс циклоспорина в крови после внутривенного введения был $10,6 \pm 3,7$ мл/мин/кг. В исследовании с участием 7 пациентов после трансплантации почек в возрасте 2-16 лет, клиренс циклоспорина составлял от 9,8 до 15.5 мл/мин/кг. У 9-ти пациентов после пересадки печени в возрасте 0.65-6 лет, клиренс составлял $9,3 \pm 5,4$ мл/мин/кг.

В среднем у детей выведение циклоспорина в определенной степени более быстрое по сравнению с взрослыми. Поэтому может потребоваться применение более высоких доз (относительно массы тела) для получения таких же уровней препарата в крови.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

Показания при трансплантации.

Трансплантация солидных органов. Предупреждение отторжения трансплантатов почки, печени, сердца, комбинированных сердечно-легочных аллотрансплантатов, аллотрансплантатов легких и поджелудочной железы.

Лечение отторжения трансплантата у пациентов, ранее получавших лечение другими иммуносупрессантами.

Трансплантация костного мозга. Предупреждение отторжения трансплантата.

Профилактика и лечение БТПХ.

Показания, не связанные с трансплантацией.**Эндогенный увеит.**

Активный, угрожающий зрению, средний или задний увеит неинфекционной этиологии в случаях, когда альтернативное лечение неэффективно или неприемлемо. Увеит при заболевании Бехчета с повторными приступами воспаления с вовлечением сетчатки у пациентов без неврологических проявлений.

Нефротический синдром.

Нефротический синдром, стероидозависимый и стероидрезистентный, развившийся в результате первичного поражения клубочков почек, таких как нефропатия с минимальными нарушениями, очаговый и сегментный гломерулосклероз или мембранозный гломерулонефрит.

Экворал может быть использован для индукции и поддержания ремиссии. Он также может быть использован для поддержания ремиссии, вызванной глюкокортикостероидами, что делает возможной их отмену.

Ревматоидный артрит.

Лечение тяжелых форм ревматоидного артрита, когда стандартная специфическая терапия этого заболевания оказалась неэффективной или неприемлемой.

Псориаз.

Тяжелые формы псориаза, когда альтернативная терапия неэффективна или неприемлема.

Атопический дерматит.

Тяжелые формы атопического дерматита, когда альтернативная терапия неэффективна или непереносима.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к компонентам препарата.

Совместное применение с препаратами, содержащими Зверобой продырявленный (см. раздел «Лекарственное взаимодействие»).

Совместное применение с препаратами, являющимися субстратами цитохрома CYP3A4 и/или мембранного переносчика Р-гликопротеина, для которых изменение концентрации в плазме сопровождается серьезными и/или опасными для жизни событиями, например бозентан, дабигатран этексилат и алискирен (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Суточную дозу препарата следует делить на 2 приема. Приведенные ниже диапазоны доз для приема препарата внутрь следует рассматривать лишь как рекомендации. Рекомендуется планировать прием препарата с учетом времени суток и приема пищи.

Капсулы препарата следует проглатывать целиком и запивать водой. Из-за возможного взаимодействия с P450 - зависимой ферментной системой грейпфрут или грейпфрутовый сок не следует употреблять за 1 ч перед приемом дозы препарата.

Экворал принимается только по предписанию или в тесном взаимодействии с врачом, специалистом в области иммуносупрессивной терапии и/или трансплантации органов.

Трансплантация

Трансплантация солидных органов

Лечение Экворалом должно быть начато за 12 ч до операции в дозе 10-15 мг/кг, разделенной на 2 приема. В течение 1-2 недель после операции препарат назначают под контролем концентрации циклоспорина в крови, до достижения поддерживающей дозы 2-6 мг/кг/сут (в 2 приема).

В тех случаях, когда Экворал назначают в комбинации с ГКС, а также в составе трехкомпонентной или четырехкомпонентной терапии, доза препарата может быть уменьшена даже на начальном этапе терапии (3-6 мг/кг/сут в 2 приема) или скорректирована в процессе лечения с учетом концентрации циклоспорина в крови и динамики показателей безопасности (концентрации мочевины, креатинина сыворотки крови и АД).

Трансплантация костного мозга

Начальную дозу следует назначать за сутки до проведения операции. Суточная доза Экворала должна составлять 12.5 мг/кг, поделенные на 2 приема. Поддерживающую терапию проводят не менее 3 мес. (предпочтительнее – 6 мес.), после чего дозу циклоспорина постоянно снижают до нуля в течение 1 года после трансплантации.

Если Экворал назначается и для начального этапа терапии, то рекомендованная суточная доза составляет 12.5-15 мг/кг (в 2 приема) начиная со дня, предшествующего пересадке.

При наличии заболеваний ЖКТ, приводящих к снижению всасывания, могут потребоваться более высокие дозы Экворала.

После прекращения приема Экворала у некоторых больных может развиваться болезнь БТПХ, которая обычно регрессирует после возобновления терапии. Для лечения этого состояния начальная доза должна составлять от 10-12.5 мг/кг после приема ранее установленной ежедневной поддерживающей дозы.

При его хроническом течении в слабовыраженной форме следует использовать Экворал в низких дозах.

Показания, не связанные с трансплантацией

При применении Экворала по любым показаниям не связанным с трансплантацией, должны соблюдаться следующие общие правила:

Перед началом лечения необходимо установить исходный уровень креатинина сыворотки, который должен указывать на нормальную функцию почек, по крайней мере, по двум измерениям.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD может использоваться для оценки функции почек у взрослых и соответствующая формула должна применяться для оценки СКФ у детей. Так как Экворал может привести к ухудшению функции почек, необходима частая оценка функции почек. При снижении СКФ более чем на 25 % ниже исходного уровня в более чем одном измерении, доза Экворала должна быть уменьшена на 25 – 50 %. Если снижение СКФ от исходного уровня превышает 35%, должно быть рассмотрено дальнейшее снижение дозы Экворала. Эти рекомендации применимы, даже если лабораторные показатели у пациентов находятся в норме. Если снижение дозы не приводит к улучшению СКФ в течение одного месяца, необходимо прекратить прием Экворала.

Необходим регулярный мониторинг артериального давления.

Перед началом приема препарата необходимо определение билирубина и показателей, которые оценивают функцию печени. Рекомендуется их тщательный контроль во время приема препарата. Перед лечением и периодически во время лечения необходимо проводить определение суточной концентрации липидов, калия, магния и мочевой кислоты.

Иногда мониторинг уровней циклоспорина в крови может иметь важное значение при показаниях, не связанных с трансплантацией, например, когда Экворал принимается одновременно с веществами, которые могут влиять на фармакокинетику циклоспорина, или в случае необычного клинического ответа (например, отсутствие эффективности или увеличение непереносимости, такой как почечная дисфункция).

Препарат принимается внутрь. Рекомендуется проконсультироваться с врачом, имеющим опыт использования циклоспорина.

За исключением пациентов с угрожающим зрению эндогенным увеитом и у детей с нефротическим синдромом, общая суточная доза не должна превышать 5 мг/кг.

Для поддерживающей терапии наименьшая эффективная и хорошо переносимая доза должна быть определена индивидуально.

У пациентов, у которых в течение определенного времени (для получения конкретной информации см. ниже) адекватного ответа не достигнуто или эффективная доза не совместима с установленными правилами безопасности, лечение Экворалом должно быть прекращено.

Эндогенный увеит

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 удастся контролировать ситуацию с помощью монотерапии Экворалом, то для достижения начальной ремиссии или для купирования приступа воспаления можно добавить в комплексную терапию системные ГКС в суточной дозе 0.2-0.6 мг/кг преднизолона (или другого препарата ГКС 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/сут.

Инфекционные причины увеита должны быть исключены до приема иммунодепрессантов.

Нефротический синдром

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 Экворал не удается достичь удовлетворительного эффекта, особенно у стероидорезистентных больных, то рекомендуется его комбинировать с пероральными ГКС в низких дозах. Если после 3 мес. лечения не удалось достичь улучшения, Экворал следует отменить.

Дозы должны быть скорректированы индивидуально в зависимости от эффективности (протеинурия) и безопасности, но не должны превышать 5 мг/кг для взрослых и 6 мг/кг для детей.

При поддерживающей терапии дозу следует снижать до минимально эффективной.

Ревматоидный артрит

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 Экворал.

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

Препарат Экворал можно назначать в комбинации с низкими дозами глюкокортикоидов и/или НПВС. Экворал можно также сочетать с недельным курсом метотрексата в низких дозах у больных с неудовлетворительным ответом на монотерапию метотрексатом. Начальная доза Экворала составляет 2.5 мг/кг/сут. (в 2 приема), при этом дозу можно повышать до уровня, лимитируемого переносимостью.

Псориаз

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 не отвечает установленным параметрам безопасности.

Применение начальной дозы 5 мг/кг/сут. оправдано у больных, состояние которых требует скорейшего улучшения. Если удовлетворительный ответ достигнут, то Экворал 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.

Атопический дерматит

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 контроля всех необходимых показателей.

Применение у особых групп пациентов

Использование у пациентов с нарушением функции почек

Все показания.

Выведение циклоспорина через почки минимально и фармакокинетика в незначительной степени зависит от нарушения функции почек. Однако, из-за нефротоксического потенциала, рекомендуется мониторинг функции почек.

Показания не связанные с трансплантацией.

Кроме пациентов, принимающих циклоспорин для лечения нефротического синдрома, пациенты с нарушением функции почек не должны принимать циклоспорин (см. Особые указания). При нефротическом синдроме начальная доза у пациентов с нарушением функции почек не должна превышать 2.5 мг/кг/сут.

Использование у пациентов с нарушением функции печени

Циклоспорин в основном метаболизируется печенью. Приблизительно 2-х - 3-х кратное замедление выведения циклоспорина наблюдается у пациентов с печеночной недостаточностью. Может потребоваться уменьшение дозы циклоспорина у пациентов с нарушением функции печени до достижения уровня циклоспорина в крови в рекомендуемом диапазоне. Рекомендуется последующий мониторинг концентрации циклоспорина в крови до достижения стабильного уровня.

Использование в педиатрии

Клинические исследования включали детей от 1 года. В различных исследованиях детям требовалась и применялась более высокая доза циклоспорина на кг массы тела чем у взрослых.

Применение Экворала у детей по показаниям, не связанным с трансплантацией, кроме нефротического синдрома не рекомендуется.

Использование у пациентов пожилого возраста

Опыт применения циклоспорина у пожилых пациентов ограничен.

В клинических исследованиях по применению циклоспорина для лечения ревматоидного артрита доля пациентов в возрасте 65 лет и старше было показано, что у этих пациентов более вероятно развитие систолической гипертензии, а также более вероятно увеличение концентрации креатинина в сыворотке более чем на 50% выше исходного после 3-4 месяцев терапии циклоспорином.

Подбор дозы пожилым пациентам следует проводить осторожно, обычно лечение начинают с наименьшей дозы, с учетом большей частоты нарушений функции печени, почек или сердца, а также с учетом сопутствующих заболеваний или другой сопутствующей терапии.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Резюме профиля безопасности

Основные побочные реакции, которые наблюдались в клинических исследованиях и связанные с приемом циклоспорина включали: нарушение функции почек, тремор, гирсутизм, гипертензия, диарея, отсутствие аппетита, тошнота, рвота.

Много побочных эффектов, ассоциированных с применением циклоспорина дозозависимы и реагируют на сокращение дозы. При различных показаниях, общий спектр побочных эффектов в основном одинаков, но наблюдаются различия в частоте и тяжести.

Так как после трансплантации применяются более высокие начальные дозы и требуется более продолжительная поддерживающая терапия, побочные эффекты являются более частыми и обычно более тяжелые у пациентов после трансплантации органов, чем у пациентов, применяющих циклоспорин по другим показаниям.

Инфекции и инвазии

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, в которую входят циклоспорин или препараты, содержащие циклоспорин, существует повышенный риск развития различных инфекций (вирусных, бактериальных, грибковых, паразитарных). Имеют место как местные, так и общие поражения. Усиливаются проявления инфекций, которые были указаны в анамнезе. Реактивация полиомавирусных инфекций может привести к развитию связанной с полиомавирусом нефропатии (PVAN) или прогрессирующей мультиформной лейкоэнцефалопатии, связанной с JC-вирусом (PML). Сообщалось о серьезных и/или летальных случаях.

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)

У больных, получающих иммуносупрессивное лечение циклоспорином или комбинированную терапию, включающую циклоспорин, повышается риск развития лимфом, лимфопролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований, особенно кожи. Частота развития злокачественных новообразований возрастает при увеличении интенсивности и длительности иммуносупрессивной терапии. Некоторые злокачественные опухоли могут быть летальными.

Резюме побочных реакций, полученных при проведении клинических испытаний

Побочные реакции, полученные при проведении клинических испытаний (табл. 1) перечислены по классам системы органов.

Частота развития побочных реакций оценивалась следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$; $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), не известно (не могут быть оценены по имеющимся данным).

Таблица 1. Побочные реакции, полученные в ходе клинических исследований

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
часто	лейкопения
нечасто	тромбоцитопения, анемия
редко	гемолитико-уремический синдром, микроангиопатическая гемолитическая анемия
не известно*	тромботическая микроангиопатия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
Со стороны нервной системы	
очень часто	тремор, головная боль
часто	судороги, парестезия
нечасто	энцефалопатия, включая задний реверсивный энцефалопатический синдром, признаки и симптомы, такие как судороги, спутанность сознания, дезориентация, снижение реакции, возбуждение, бессонница, нарушение зрения, корковая слепота, кома, парезы и мозжечковая атаксия
редко	двигательная полинейропатия
очень редко	отек диска зрительного нерва, включая отек сосочка зрительного нерва, с возможным нарушением зрения, вторичным по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии
не известно*	Мигрень
Нарушения со стороны сосудов	
очень часто	гипертензия
часто	прилив крови
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
часто	тошнота, рвота, дискомфорт в животе/боль, диарея, гиперплазия десен, язвенная болезнь
редко	панкреатит
Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей	
часто	нарушение функции печени
не известно*	гепатотоксичность и поражения печени, включая холестаз, желтуху, гепатит и печеночную недостаточность с летальным исходом в некоторых случаях
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
очень часто	гирсутизм
часто	акне, гипертрихоз
редко	аллергическая сыпь

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
часто	миалгия, спазм мышц
редко	слабость, миопатия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
очень часто	нарушение функции почек
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
редко	нарушение менструального цикла, гинекомастия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
часто	гипертермия, утомляемость
нечасто	отек, увеличение веса

*побочные реакции, выявленные из постмаркетингового опыта применения лекарственного средства, частоту которых невозможно оценить на основе имеющихся данных.

Другие побочные реакции по данным постмаркетинговых исследований

У пациентов, принимающих циклоспорин, были зафиксированы случаи гепатотоксичности и поражения печени, включая холестаз, желтуху, гепатит и печеночную недостаточность. Большинство сообщений включают пациентов со значимыми сопутствующими заболеваниями, состояниями и другими отягощающими факторами, включая инфекционные осложнения и сопутствующее применение гепатотоксичных препаратов. В некоторых случаях, в основном у пациентов после трансплантации, были зарегистрированы летальные исходы.

Пациенты, получающие лечение ингибиторами кальциневрина (CNIs), в том числе циклоспорином и циклоспорин-содержащими схемами, подвергаются повышенному риску острой или хронической нефротоксичности. Из клинических испытаний и постмаркетингового анализа имеются сообщения о случаях, связанных с использованием циклоспорина. Случаи острой нефротоксичности ассоциировались с нарушениями ионного гомеостаза, такими как гиперкалиемия, гипомagneмизм, гиперурикемия, которые в большинстве случаев развились в течение первого месяца лечения. Сообщалось о случаях хронических морфологических изменений, которые включали в себя гиалиноз артериол, трубчатую атрофию и интерстициальный фиброз.

В случае возникновения вышеуказанных побочных реакций, а также побочных реакций, не упомянутых в данной инструкции, пациенту следует обратиться к лечащему врачу.

Использование в педиатрии

Клинические исследования включали детей от 1 года, использующие стандартное дозирование циклоспорина с профилем безопасности сравнимым с взрослыми.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: имеющийся опыт в отношении передозировок циклоспорина ограничен. Возможно развитие нарушений функции почек, которые, вероятно, обратимы при отмене препарата. При приеме внутрь циклоспорина в дозе до 10 г (около 150 мг/кг) в большинстве случаев отмечались незначительно выраженные клинические проявления, такие как рвота, головокружение, сонливость, головная боль, тахикардия. В отдельных случаях наблюдались обратимые нарушения функции почек умеренной степени. Однако при случайной парентеральной передозировке циклоспорина у недоношенных детей в неонатальном периоде сообщалось о развитии тяжелых токсических осложнений.

Лечение: симптоматическая терапия, специфического антидота не существует. В течение первых 2-х ч после приема внутрь препарат можно удалить из организма, вызвав рвоту или путем промывания желудка. Циклоспорин практически не выводится при гемодиализе и гемоперфузии с использованием активированного угля.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Медицинское наблюдение

Экворал должен использоваться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии и обладающими возможностью обеспечить адекватное наблюдение за больным, включая регулярное полное физическое обследование, измерение АД и контроль концентрации креатинина в сыворотке. Наблюдение за больными, перенесшими трансплантацию и получающими препарат, следует проводить только в тех учреждениях, которые обеспечены обученным медицинским персоналом, адекватными лабораторными и прочими ресурсами.

Лимфомы и другие злокачественные новообразования

Следует иметь в виду, что при применении циклоспорина, равно как и других иммунодепрессантов, повышается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, чаще кожных покровов. Повышенный риск развития этого осложнения связан больше со степенью и длительностью иммуносупрессии, чем с использованием конкретного препарата. Таким образом, следует соблюдать осторожность при применении комбинированных режимов иммуносупрессивной терапии, помня о вероятности развития лимфопролиферативных заболеваний и солидных органных опухолей, иногда приводящих к летальным исходам.

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

Инфекции

Применение циклоспорина, как и других иммунодепрессантов, предрасполагает к развитию различных бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекций, причем часто с участием условно-патогенных возбудителей. У пациентов, получающих циклоспорин, наблюдалась активация латентных полиомавирусных инфекций, которые могут привести к полиомавирусной нефропатии (PVAN), особенно ассоциированной с ВК вирусом нефропатией (BKVN) или ассоциированной с JC вирусом прогрессивной мультифокальной лейкоэнцефалопатии (PML).

Эти условия часто связаны с высокой общей иммуносупрессивной нагрузкой и должны рассматриваться в дифференциальном диагнозе у пациентов с ослабленным иммунитетом с ухудшением функции почек или неврологическими симптомами.

Сообщалось о серьезных и/или летальных исходах.

Следует применять эффективную систему профилактических и лечебных мероприятий, особенно в случаях длительного применения комбинированного иммуносупрессивного лечения.

Почечная токсичность

В течение первых нескольких недель терапии Экворалом может появиться частое и потенциально опасное осложнение - повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке. Эти функциональные изменения обратимы и дозозависимы, нормализуются при снижении дозы. При длительном лечении у некоторых больных возможно развитие в почках структурных изменений (например, интерстициального фиброза), которые у пациентов с почечными трансплантатами следует дифференцировать с изменениями при хроническом отторжении.

Гепатотоксичность

Циклоспорин может также вызывать дозозависимое обратимое повышение билирубина сыворотки и ферментов печени (см. раздел Побочное действие). Были получены спонтанные сообщения о гепатотоксичности и поражении печени, включая холестаз, желтуху, гепатит и печеночную недостаточность у пациентов, получавших циклоспорин. Большинство сообщений включали пациентов со значимыми сопутствующими заболеваниями, основными условиями и другими влияющими факторами, включая инфекционные осложнения и совместный прием препаратов с гепатотоксическим потенциалом. В некоторых случаях, в основном у пациентов после трансплантации, были зарегистрированы летальные исходы (см. раздел Побочное действие). Необходим тщательный контроль показателей функции печени, при отклонении от нормы может быть необходимость снижения дозы (см. разделы Способ применения и дозы и Фармакокинетика).

Пациенты пожилого возраста

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

Контроль концентрации циклоспорина в крови

Для контроля концентраций циклоспорина в крови предпочтительно использование специфических моноклональных антител (измерение количества неизмененного препарата). Можно использовать метод ВЭЖХ, 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 больных 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.

При применении Экворала у пациентов, по показаниям, не связанных с трансплантацией, рекомендуется случайным образом контролировать уровень циклоспорина в крови, например, когда Экворал применяют совместно с веществами, которые могут влиять на фармакокинетику циклоспорина, или в случае необычного клинического ответа (например, отсутствие эффективности или повышенной непереносимости препарата, такой как почечная дисфункция).

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

Гипертензия

При лечении Экворалом требуется регулярный контроль АД. При повышении АД должна быть назначена соответствующая антигипертензивная терапия. Предпочтение следует отдавать антигипертензивному препарату, который не влияет на фармакокинетику циклоспорина.

Увеличение липидов крови

Поскольку имеются редкие сообщения об обратимом, незначительном повышении липидов крови при проведении терапии циклоспорином, рекомендуется до начала лечения и через 1 мес. после его начала провести определение концентрации липидов в крови. В случае выявления повышенной концентрации липидов следует рекомендовать диету с ограничением жиров и, при необходимости, уменьшить дозу препарата.

Гиперкалиемия

Циклоспорин повышает риск возникновения гиперкалиемии, особенно у больных 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 крови.

Гипомагниемия

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 крови, особенно при появлении неврологической симптоматики. В случае необходимости назначают препараты магния.

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

Гиперурикемия

Необходима осторожность при лечении больных с гиперурикемией.

Применение живых вакцин

Во время лечения циклоспорином вакцинация может быть менее эффективной; следует избегать применения живых ослабленных вакцин.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Следует соблюдать осторожность при совместном применении циклоспорина с препаратами, которые существенно могут увеличить или уменьшить концентрацию циклоспорина в плазме, путем ингибирования или индукции CYP3A4 и/или мембранного переносчика Р-гликопротеина (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Почечная токсичность должна контролироваться при применении циклоспорина совместно с веществами, которые увеличивают уровни циклоспорина или веществами, которые проявляют нефротоксический синергизм (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

Поскольку циклоспорин является ингибитором цитохрома CYP3A4, мембранного переносчика молекул Р-гликопротеина и переносчиков органических анионов (ОАТР), при одновременном применении с Экворалом возможно повышение концентрации препаратов, являющихся субстратами цитохрома CYP3A4 и/или этих переносчиков. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении циклоспорина с такими препаратами или совместное применение должно быть отменено. Циклоспорин усиливает действие ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины). При одновременном применении с циклоспорином, доза статинов должна быть уменьшена. Следует избегать совместного приема определенных статинов в соответствии с указанными в их инструкциях рекомендациями. Прием статинов должен быть временно приостановлен или отменен у пациентов с признаками и симптомами миопатии или у пациентов с факторами риска, предрасполагающими к тяжелому почечному поражению, в том числе почечной недостаточности, вторичной по отношению к рабдомиолизу (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами).

После одновременного применения циклоспорина и лерканидипина, АУС лерканидипина увеличилась в три раза, а АУС циклоспорина была увеличена на 21%. Таким образом, следует избегать одновременного применения циклоспорина и лерканидипина. Прием циклоспорина через 3 часа после приема лерканидипина не привел к изменению АУС лерканидипина, при этом АУС циклоспорина увеличилась на 27 %. Одновременный прием этих препаратов должен проводиться с осторожностью с интервалом, по крайней мере, 3 часа.

Пациентам с непереносимостью фруктозы необходимо сообщить об этом врачу, т.к. препарат содержит раствор сорбитола (до 28,7 мг/капсула).

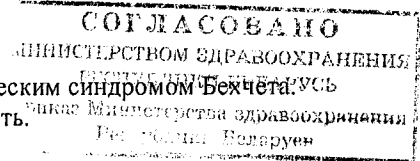
Дополнительные указания по показаниям, не связанным с трансплантацией

Пациенты с нарушением функции почек (исключая нефротический синдром с допустимой степенью почечной недостаточности), неконтролируемой артериальной гипертензией, неконтролируемыми инфекционными заболеваниями или любыми злокачественными образованиями не должны принимать циклоспорин.

Перед началом терапии должна быть установлена достоверная базовая оценка функции почек, по крайней мере, двумя измерениями СКФ. Почечная функция должна часто оцениваться в ходе приема препарата с целью коррекции дозы.

Дополнительные указания для применения при эндогенном увеите

Экворал должен применяться с осторожностью у пациентов с неврологическим синдромом Бехчета. Неврологический статус этих пациентов следует тщательно контролировать. Опыт применения Экворала у детей с эндогенным увеитом ограничен.



Дополнительные указания для применения при нефротическом синдроме

Из-за изменений функции почек, обусловленных нефротическим синдромом, у некоторых больных бывает трудно выявить нарушение функции почек, вызванное Экворалом. Это объясняет тот факт, что в ряде случаев связанные с Экворалом структурные изменения в почках наблюдались без повышения концентрации креатинина в сыворотке. Биопсия почки показана больным стероидозависимой нефропатией минимальных изменений, получавшим поддерживающую терапию циклоспорином более 1 года.

В редких случаях у больных с нефротическим синдромом, лечившихся иммунодепрессантами (в т. ч. циклоспорином), отмечалось появление злокачественных новообразований (включая лимфому Ходжкина).

Дополнительные указания для применения при ревматоидном артрите

После 6 месяцев терапии концентрацию креатинина в сыворотке нужно определять каждые 4-8 недель в зависимости от стабильности основного заболевания, одновременно применяемой терапии и сопутствующих заболеваний. Более частый контроль необходим при повышении дозы Экворала, при присоединении сопутствующей терапии НПВС или повышении их дозы.

Возможно будет необходимо прекратить прием Экворала, если развившаяся гипертензия во время лечения не может контролироваться соответствующим лечением.

Как и при другом длительном иммуносупрессивном лечении (включая терапию циклоспорином), следует помнить о повышенном риске возникновения лимфопролиферативных нарушений. Особую осторожность следует соблюдать при использовании Экворала в комбинации с метотрексатом.

Дополнительные указания для применения при псориазе

Назначение больным пожилого возраста возможно только в случаях инвалидизирующего псориаза, при этом необходим тщательный контроль функции почек.

У больных псориазом, получающих лечение циклоспорином, как и при другом общепринятом иммуносупрессивном лечении, сообщалось о возникновении злокачественных новообразований, особенно кожи. При наличии поражений кожи, не типичных для псориаза, и при подозрении на их злокачественность или предраковое состояние, следует провести биопсию до начала лечения Экворалом. Лечение Экворалом больных со злокачественными или предраковыми поражениями кожи возможно только после соответствующего лечения этих поражений и при отсутствии альтернативной эффективной терапии.

Опыт применения Экворала у детей с псориазом ограничен.

Рекомендуется прекратить прием препарата, если развившаяся гипертензия во время лечения не может контролироваться соответствующим лечением.

Больные, принимающие циклоспорин, не должны получать сопутствующее УФ-В облучение или PUVA химиотерапию.

Дополнительные указания для применения при атопическом дерматите

Рекомендуется прекратить прием препарата, если развившаяся гипертензия во время лечения не может контролироваться соответствующим лечением.

Назначение Экворала больным 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 наличия лимфомы.

Случаи простого герпеса активного течения следует вылечить перед началом лечения Экворалом, 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 Экворалом, но должны контролироваться применением соответствующих антибактериальных препаратов. Следует избегать перорального приема эритромицина (см. раздел Взаимодействие с другими лекарственными средствами). Если нет альтернативного лечения, рекомендуется тщательно следить за концентрацией циклоспорина в крови, функцией почек и побочными эффектами циклоспорина.

Опыт применения циклоспорина у детей с атопическим дерматитом ограничен.

Больные, принимающие циклоспорин, не должны получать сопутствующее УФ-В облучение или PUVA химиотерапию.

Дополнительные указания для применения у детей по показаниям не связанным с трансплантацией

Исключая нефротический синдром нет адекватного опыта применения Экворала. Не рекомендуется применение циклоспорина у детей до 16 лет по показаниям, не связанным с трансплантацией, исключая нефротический синдром.

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 цитохрома CYP3A4.

Поскольку циклоспорин является ингибитором цитохрома CYP3A4 и мембранного переносчика молекул Р-гликопротеина, при одновременном применении с Экворалом возможно повышение концентрации препаратов, являющихся субстратами цитохрома CYP3A4 и/или мембранного переносчика Р-гликопротеина.

Лекарственные средства, как известно, уменьшают или увеличивают биодоступность циклоспорина: необходимы частые измерения уровня циклоспорина у трансплантированных пациентов и при необходимости корректировка дозы циклоспорина, в частности, во время приема или отмены совместного приема препаратов. У не трансплантированных пациентов взаимосвязь между уровнем в крови и клиническим эффектом не так хорошо установлена. Если известно, что лекарственное средство повышает уровень циклоспорина при совместном применении, частая оценка почечной функции и тщательный контроль побочных эффектов, связанных с циклоспорином, может быть более подходящим, чем измерение уровня циклоспорина в крови.

Препараты, снижающие концентрацию циклоспорина:

Все индукторы цитохрома CYP3A4 и мембранного переносчика молекул Р-гликопротеина могут снижать уровень циклоспорина.

Например:

барбитураты, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин; нафциллин, сульфадимидин при его в/в введении, пробукол, орлистат, препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), тиклопидин, сульфинпиразон, тербинафин, бозентан.

Препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) не должны применяться одновременно с Экворалом, из-за риска снижения концентрации циклоспорина в крови и уменьшения эффекта.

Рифампицин повышает уровень циклопорина в кишечнике и метаболизм в печени. При совместном применении возможно потребуется увеличение дозы циклоспорина в 3-5 раз.

Октреотид уменьшает пероральную абсорбцию циклоспорина и может потребоваться 50 %-ное увеличение дозы циклоспорина или переход на внутривенное введение.

Препараты, повышающие концентрацию циклоспорина:

Все ингибиторы цитохрома CYP3A4 и мембранного переносчика молекул Р-гликопротеина могут повышать уровень циклоспорина.

Например:

никардипин, метоклопрамид, пероральные контрацептивы, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, холиевая кислота и ее производные, ингибиторы протеаз, иматиниб, колхицин, нефазодон.

Антибиотики группы макролидов: эритромицин может увеличить воздействие циклоспорина в 4-7 раз, иногда в результате нефротоксичности. Кларитромицин, как сообщалось, увеличивает воздействие циклоспорина в два раза.

Азитромицин увеличивает уровень циклоспорина примерно на 20%.

Антибиотики группы азалидов: кетоконазол, флуконазол, итраконазол и вориконазол могут более чем удвоить воздействие циклоспорина.

Верапамил увеличивает концентрацию циклоспорина в крови в 2-3 раза.

Совместное применение с талапревиром увеличивает примерно в 4,64 раза площадь под кривой (AUC).

Амиодарон существенно увеличивает концентрацию циклоспорина в плазме одновременно с повышением уровня сывороточного креатинина. Это взаимодействие может происходить в течение длительного времени после прекращения приема амиодарона, вследствие очень длительного периода полувыведения (около 50 дней).

Даназол, как сообщается, увеличивает концентрацию циклоспорина в крови приблизительно на 50%.

Дилтиазем (в дозе 90 мг/день) может увеличить концентрацию циклоспорина в плазме на 50%.
 Иматиниб может увеличить уровень циклоспорина и С_п на 20%.

Прием пищи.

Совместный прием грейпфрута и грейпфрутового сока, как сообщается, увеличивает биодоступность циклоспорина.

Комбинации с повышенным действием нефротоксичности

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении Экворала и препаратов, обладающих нефротоксическими эффектами, например аминогликозидов (в т.ч. гентамицин, тобрамицин), амфотерицина В, ципрофлоксацина, ванкомицина, триметоприма (+сульфаметоксазол); фибровой кислоты (например, безафибрат, фенофибрат), НПВС (в т.ч. диклофенак, напроксен, сулиндак); мелфалана, блокаторов гистаминовых H₂-рецепторов (в т.ч. циметидин, ранитидин), метотрексата.

При одновременном применении препаратов, обладающих нефротоксическими эффектами, необходим тщательный мониторинг почечной функции. Если наблюдается значительное нарушение функции почек, необходимо уменьшить дозировку препарата или назначить альтернативное лечение.

Следует избегать совместного применения циклоспорина с такролимусом, т.к. это может приводить к повышению риска развития нефротоксичности и фармакокинетическому взаимодействию через CYP3A4 и/или Р-гликопротеина. (см. раздел «Особые указания»).

Влияние циклоспорина на другие препараты

Поскольку циклоспорин является ингибитором цитохрома CYP3A4, мембранного переносчика молекул Р-гликопротеина и переносчиков органических анионов (ОАТР), при одновременном применении с Экворалом возможно повышение концентрации препаратов, являющихся субстратами цитохрома CYP3A4 и/или этих переносчиков.

Некоторые примеры приведены ниже:

Циклоспорин может уменьшить клиренс дигоксина, колхицина, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины) редуктазы (статины) и этлопозиды. Если любой из этих препаратов применяется одновременно с циклоспорином, необходим тщательный контроль для обеспечения раннего выявления токсических проявлений лекарственных препаратов, с последующим сокращением дозировки или его отменой. При одновременном применении с циклоспорином, доза статинов должна быть уменьшена и совместного приема определенных статинов следует избегать в соответствии с рекомендациями их инструкций по применению. Изменения воздействия часто применяемых статинов с циклоспорином суммированы в таблице 1. Лечение статинами должно быть остановлено или временно прекращено у пациентов с признаками и симптомами миопатии или пациентов с факторами риска, предрасполагающими к тяжелому почечному поражению, в том числе почечной недостаточности, вторичной по отношению к рабдомиолизу.

Таблица 1. Сводная таблица изменений воздействия часто применяемых циклоспоринов.

Статин	Доступная доза	Изменение в воздействии с циклоспорином, в раз
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
Питавастатин	1-4 мг	4-6

Следует соблюдать осторожность при сочетанном применении циклоспорина и лерканидипина.

После сопутствующего применения циклоспорина и алискирена, субстрата Р-гликопротеина, максимальная концентрация алискирена была увеличена примерно в 2,5 раза, а АUC приблизительно в 5 раз. Однако фармакокинетический профиль циклоспорина существенно не изменился. Одновременный прием циклоспорина и алискирена не рекомендуется.

Одновременный прием дабигатрана этексилата не рекомендуется в связи с Р-гликопротеин ингибирующей активностью циклоспорина.

ЭКВОРАЛ капсулы

информация для специалистов

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 при "первом прохождении" через печень. При применении совместно с циклоспорином НПВС с менее выраженным эффектом "первого прохождения" (например, ацетилсалициловая кислота) увеличения их биодоступности не ожидается.

Увеличение концентрации креатинина наблюдалось в исследованиях, в которых изучалось совместное 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. Совместное применение циклоспорина с эверолимусом или сиролимусом приводит к существенному увеличению концентрации последних в плазме крови.

Требуется осторожность при сопутствующем применении калийсберегающих лекарственных средств (например, калийсберегающих диуретиков, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II) или калийсодержащими лекарственными препаратами, т.к. они могут привести к значительному увеличению калия в сыворотке крови.

При одновременном применении циклоспорина и репаглинида возможно повышение концентрации в плазме крови последнего и увеличение риска развития гипогликемии.

Совместный прием бозентана и циклоспорина у здоровых добровольцев увеличивает воздействие бозентана в несколько раз и наблюдалось 35 %-ное снижение воздействия циклоспорина. Совместный прием циклоспорина и бозентана не рекомендуется.

Многократный прием амбризентана и циклоспорина у здоровых добровольцев приводил примерно к 2-кратному увеличению воздействия амбризентана, в то время как воздействие циклоспорина увеличилось незначительно (примерно на 10 %).

Значительное увеличение воздействия антрациклиновых антибиотиков (например, доксорубицина, митоксантрона, даунорубицина) наблюдалось у онкологических больных с внутривенным совместным введением антрациклиновых антибиотиков и очень высоких доз циклоспорина.

При лечении циклоспорином, вакцинация может быть менее эффективной и использования живых ослабленных вакцин следует избегать.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

ПРИМЕНЕНИЕ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Беременность

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность у крыс и кроликов.

Опыт применения циклоспорина при беременности ограничен. Беременные женщины, получающие иммуносупрессивную терапию после трансплантации, в том числе циклоспорин и циклоспорин содержащую терапию подвергаются риску преждевременных родов (< 37 недель).

Доступно ограниченное количество наблюдений у детей в возрасте до 7 лет, подвергшихся воздействию циклоспорина внутриутробно. Функция почек и артериальное давление были в норме.

Тем не менее, нет никаких адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин, в связи с этим использовать препарат во время беременности следует только в том случае, если ожидаемая польза перевешивает возможный риск для плода.

Лактация

Циклоспорин проникает в грудное молоко. Матери, получающие Экворал, должны прекратить грудное вскармливание.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ

Данные о влиянии циклоспорина на способность управлять автомобилем и работать с механизмами отсутствуют.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы желатиновые, содержащие 25, 50 или 100 мг циклоспорина. 10 капсул упакованы в блистер из алюминиевой фольги. 5 блистеров (50 капсул) упакованы в картонную коробку с инструкцией по применению.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре до 30°C, в оригинальной упаковке, в недоступном для детей месте. Не замораживать.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту врача.

ИЗГОТОВИТЕЛЬ:

Тева Чешские Предприятия с.р.о., Остравская 29, 747 70, Опава-Комаров, Чешская Республика

