

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЕКВОРАЛ®**  
**(EQUORAL)**

**Склад:**

*Діюча речовина:* циклоспорин;

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

*допоміжні речовини:* етанол безводний, макрогліцерил гідроксистеарат, полігліцерол (3) моноолеат, полігліцерол (10) моноолеат,  $\alpha$ -токоферол, желатин, гліцерин 85 %, сорбіт рідкий, заліза оксид, титану діоксид, гліцин.

**Лікарська форма.** Капсули.

**Фармакотерапевтична група.** Імунодепресанти.

Код АТС L04AA01.

**Клінічні характеристики.**

***Показання.***

*Трансплантації*

Трансплантація паренхіматозних органів.

Профілактика і лікування відторгнення тканин після трансплантації нирки, печінки, серця, легень, підшлункової залози або після комбінованої трансплантації серця та легень.

Трансплантація кісткового мозку.

Профілактика відторгнення тканин після трансплантації кісткового мозку.

Профілактика або лікування захворювання, спричиненого реакцією "трансплантат проти хазяїна".

*Показання, не пов'язані з трансплантаціями*

Ендогенний увеїт.

Активний середній або задній увеїт неінфекційної етіології, що загрожує зору, у випадках, коли класичне лікування не ефективно або існує ризик тяжких побічних дій. Увеїт Бехчета із повторним запаленням сітківки.

Нефротичний синдром.

Резистентний до стероїдів і залежний від стероїдів нефротичний синдром у дорослих та дітей, який виник у результаті ушкодження клубочків нефропатією з мінімальними змінами, вогнищевим і сегментарним гломерулосклерозом або мембранозним гломерулонефритом. Препарат Екворал можна застосовувати для досягнення та підтримання ремісій, а також для підтримання ремісії, досягнутої за рахунок прийому стероїдів, що дозволяє навіть припинити їх прийом.

Ревматоїдний артрит.

Лікування тяжкого, високоактивного ревматоїдного артриту у пацієнтів у разі, якщо класичне лікування за допомогою повільнодіючих протиревматичних лікарських препаратів є неефективним або недоцільним.

Псоріаз.

Лікування пацієнтів, які хворіють на тяжку форму псоріазу і в яких класичне лікування виявилось неефективним або недоцільним.

Атопічний дерматит.

Короткочасне лікування (8 тижнів) пацієнтів, хворих на тяжку форму атопічного дерматиту, у

яких класичне лікування виявилось неефективним або недоцільним.

**Противопоказання.** Підвищена чутливість до циклоспорину або інших компонентів препарату. Дитячий вік до 6 років.

У разі показань, не пов'язаних із трансплантаціями, препарат заборонено застосовувати пацієнтам із тяжкими розладами функції нирок (за винятком нефротичного синдрому) або печінки, у пацієнтів з гіпертензією, в яких спостерігається недостатня реакція на відповідне лікування, у пацієнтів з інфекціями, які не піддаються контролю (головним чином, оперізувальний лишай з ризиком генералізації захворювання і вітряна віспа), а також у пацієнтів зі злоякісними пухлинами. У разі ревматоїдного артриту препарат не слід призначати пацієнтам віком до 18 років.

Одночасне лікування препаратами, що містять такролімус.

### **Спосіб застосування та дози.**

Добову дозу Екворалу доцільно ділити на дві окремі дози, які слід застосовувати з інтервалом 12 годин (вранці і ввечері). Необхідно регулярно контролювати рівні циклоспорину в крові. Отримані величини в окремих пацієнтів служать для визначення відповідного режиму дозування, необхідного для досягнення потрібних цільових концентрацій. Через відмінності у біологічній доступності різних форм циклоспорину для перорального приймання не можна переводити пацієнтів з однієї форми на іншу без належного контролю рівнів циклоспорину в крові, креатиніну в сироватці крові та артеріального тиску.

#### *Трансплантація паренхіматозних органів*

Застосування Екворалу доцільно розпочинати не пізніше ніж за 12 годин до операції, причому слід застосовувати дозу 10 - 15 мг/кг/добу, розподілену на два прийоми (вранці та ввечері). Вказану добову дозу необхідно застосовувати протягом 1-2 тижнів з моменту операції, потім поступово зменшувати її, залежно від рівнів циклоспорину в крові, до досягнення підтримуючої дози 2 - 6 мг/кг/добу, яку слід розподіляти на два прийоми (вранці і ввечері). Корекцію та зміну дози слід здійснювати при контролі рівня циклоспорину в крові та функції нирок.

Якщо Екворал застосовують разом з іншими імунодепресивними препаратами (наприклад, з кортикостероїдами або за інших комбінацій), можна на початку лікування приймати більш низькі дози Екворалу (3-6 мг/кг/добу, розподілені на два прийоми (вранці і ввечері)).

#### *Трансплантація кісткового мозку*

У більшості випадків перевага надається внутрішньовенній інфузії циклоспорину; рекомендована доза становить 3 - 5 мг/кг/добу. Вказану дозу застосовують безпосередньо після трансплантації протягом 2-х тижнів, і лише після цього слід розпочинати прийом пероральної підтримуючої дози, яка становить близько 12,5 мг/кг/добу. При розладах з боку травного тракту, які можуть спричинити зниження абсорбції, можна перорально приймати більш високі дози або вводити циклоспорин внутрішньовенно.

Якщо препарат приймають на початку лікування перорально, рекомендована доза Екворалу становить 12,5 - 15 мг/кг/добу; прийом розпочинають за один день до трансплантації і продовжують приймати підтримуючу дозу протягом 3 місяців (краще 6 місяців). Після цього поступово знижують дозу протягом 1 року з моменту трансплантації і лише після цього припиняють застосування препарату.

У деяких пацієнтів після припинення прийому Екворалу виникає реакція "трансплантат проти хазяїна" (РТПХ). Реакція організму на повторне продовження лікування звичайно позитивна. Для лікування помірно вираженого хронічного захворювання, спричиненого GVHD, застосовуються низькі дози лікарського препарату.

#### *Ендогенний увеїт*

Рекомендована початкова доза становить 5 мг/кг/добу, яку розподіляють на два прийоми і

застосовують до досягнення ремісії активного увеїту та поліпшення гостроти зору. У рефрактерних випадках доза може бути тимчасово збільшена до максимальної - 7 мг/кг/добу.

Якщо для досягнення ремісії або усунення гострого запального процесу в оці монотерапії Екворалом недостатньо, додатково можна застосовувати системні кортикостероїди, наприклад, преднізон в добовій дозі 0,2 - 0,6 мг/кг маси тіла.

Для підтримуючого лікування дозу препарату слід зменшити до найнижчої ефективної дози, яка не перевищуватиме 5 мг/кг/добу, і застосовувати до досягнення ремісії.

#### *Нефротичний синдром*

Якщо функції нирок пацієнта, за винятком протеїнурії, нормальні, для досягнення ремісії дорослим пацієнтам і дітям старше 6 років рекомендується застосовувати дозу 5 мг/кг/добу і 6 мг/кг/добу відповідно. Якщо у пацієнта спостерігаються розлади функції нирок, початкова доза не повинна перевищувати 2,5 мг/кг/добу. У пацієнтів, у яких дія одного Екворалу виявляється недостатньо ефективною, насамперед у пацієнтів, резистентних до стероїдів, рекомендується застосовувати Екворал сумісно з низькими дозами пероральних кортикостероїдів. Якщо через 3 місяці лікування не було досягнуто задовільного терапевтичного ефекту у пацієнтів, хворих на гломерулонефрит з мінімальними змінами та фокальний сегментарний гломерулосклероз, лікування Екворалом слід припинити.

Дозу *per os* необхідно підбирати індивідуально для кожного пацієнта залежно від ефективності препарату (протеїнурія) і відповідно до його безпеки (насамперед залежно від показників креатиніну в сироватці крові), щоб визначити мінімальну діючу підтримуючу дозу. Однак дози не повинні перевищувати 5 мг/кг/добу і 6 мг/кг/добу у дорослих пацієнтів і дітей відповідно.

#### *Ревматоїдний артрит*

Доцільно, щоб початкова терапія тривала 12 тижнів. Дозу 2,5 мг/кг/добу, розподілену на два прийоми (вранці і ввечері), рекомендують застосовувати протягом перших 6 тижнів. Якщо клінічний ефект лікування не достатній, добову дозу можна поступово підвищувати відповідно до індивідуальної чутливості пацієнта; однак доза не повинна перевищувати 4 мг/кг/добу. Дозу для підтримуючого лікування слід визначати індивідуально, залежно від переносимості препарату.

#### *Псоріаз*

Для досягнення ремісії рекомендується застосовувати початкову дозу 2,5 мг/кг/добу, розподілену на два прийоми (вранці і ввечері). Якщо після лікування протягом одного місяця покращання стану пацієнта не спостерігається, добову дозу можна поступово підвищувати; однак доза не повинна перевищувати 5 мг/кг/добу. У пацієнтів, у яких протягом 6 тижнів не відбулося відповідне покращання стану при застосуванні дози 5 мг/кг/добу, лікування Екворалом слід припинити. У пацієнтів, стан яких потребує швидкого покращання, необхідно застосовувати початкові дози 5 мг/кг/добу. При досягненні задовільного терапевтичного ефекту лікування препаратом можна припинити.

У разі повторного рецидиву слід розпочати лікування Екворалом із застосуванням вже визначеної ефективної дози.

Однак деякі пацієнти потребують постійної терапії. Для підтримуючого лікування необхідно індивідуально визначити дози, дотримуючись найнижчої ефективної дози, яка не повинна перевищувати 5 мг/кг/добу.

#### *Атопічний дерматит*

Рекомендується застосовувати добові дози 2,5 - 5 мг/кг/добу, розподілені на два прийоми, протягом 8 тижнів. Якщо після застосування початкової дози 2,5 мг/кг/добу задовільний лікувальний ефект не спостерігається протягом 2 тижнів, дозу можна швидко підвищити до максимальної величини 5 мг/кг/добу. В особливо тяжких випадках можна досягти швидкої терапевтичної дії, розпочавши лікування з дози 5 мг/кг/добу з самого початку. Після досягнення задовільного терапевтичного ефекту дозу препарату слід поступово знижувати і,

якщо дозволяє стан пацієнта, повністю припинити застосування Екворалу. При можливому повторному рецидиві слід провести новий курс лікування.

#### *Діти*

Дози для дітей відповідають дозам для дорослих пацієнтів. Капсули можна застосовувати дітям старше 6 років.

#### *Пацієнти літнього віку*

У пацієнтів літнього віку відмічається збільшена ймовірність підвищення артеріального тиску і креатиніну в сироватці крові більш ніж на 50 % від початкової величини після лікування протягом 3-4 місяців. Тому слід дотримуватися обережності при дозуванні і контролювати рівні креатиніну і циклоспорину в крові.

#### *Пацієнти, які перебувають на діалізі*

Дози препарату не потребують корекції під час та після діалізу.

#### *Дози при деяких патологічних станах*

Пацієнти, хворі на кістоподібний фіброз легень та діабет, потребують більш високих доз препарату порівняно з іншими. Циклоспорин спричиняє нейротоксичні ефекти у пацієнтів, хворих на гіпохолестеринемію. Тому цим пацієнтам рекомендується застосовувати нижчі дози (дозу слід зменшити на 50% у разі 50%-го зниження холестерину в сироватці крові). Пацієнтам з надмірною масою тіла слід застосовувати дози, виходячи з ідеальної маси тіла, а не з дійсної. Капсули слід ковтати цілими, не розжовувати та запивати достатньою кількістю води. Препарат слід приймати регулярно, кожні 12 годин, дотримуючись однієї схеми (перед їдою, до їди або між прийомами їжі).

Протягом однієї години перед і після застосування препарату не рекомендується пити грейпфрутовий сік.

#### *Контроль рівня циклоспорину в крові*

Для контролю рівня циклоспорину у цільній крові перевага віддається методам із застосуванням специфічних моноклональних антитіл, хоча можна також застосовувати метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Початкове спостереження у пацієнтів безпосередньо після трансплантації можна проводити або за допомогою специфічних моноклональних антитіл, або шляхом одночасної оцінки як специфічними, так і неспецифічними моноклональними антитілами з метою забезпечення дозування, що гарантує відповідну імуносупресію. На практиці зазвичай визначають концентрації циклоспорину методом RIA у пробах цільної крові, а саме: при найнижчих рівнях, тобто перед застосуванням наступної дози. Методом RIA із застосуванням неспецифічних моноклональних антитіл визначається концентрація циклоспорину та його метаболітів. Терапевтичні діапазони рівнів точно не визначені, стандартний діапазон визначає завод-виробник, який постачає набори. Рівні циклоспорину визначаються протягом перших двох тижнів після трансплантації двічі на добу, протягом 3 - 6 тижня – один раз на тиждень, під час амбулаторного спостереження пацієнта – один раз на 2-3 місяці. При зміні дози контроль проводять не раніше ніж через 2 дні. Терапевтичний діапазон у хворих з аутоімунними захворюваннями не уніфікований, а індивідуальний. Концентрація циклоспорину в крові є лише одним із багатьох факторів, які визначають клінічний стан пацієнта, тому наведені результати та решта клінічних параметрів є лише даними, якими керуються при зміні дози.

#### ***Побічні реакції.***

Побічні дії, як правило, залежать від дози і при її зниженні спостерігається позитивна реакція. Найчастіше спостерігалися гіпертрихоз, тремтіння, порушення функції нирок, гіпертензія (особливо у пацієнтів після трансплантації серця), порушення функції печінки, втомленість, гіпертрофія ясен, розлади травного тракту (відсутність апетиту, нудота, блювання, біль у животі, діарея), пекучий біль у кінцівках (протягом першого тижня лікування).

Нефротоксичність циклоспорину може досягати різного ступеня тяжкості. Вона зазвичай

розвивається через 2-3 місяці після трансплантації і зникає, як правило, після зниження дози. Більш виражена нефротоксичність зі швидким підвищенням рівня сечовини та креатиніну, яку необхідно відрізнити від відторгнення тканини, може спостерігатися через порівняно короткий час після трансплантації. Лише у деяких пацієнтів одночасно може спостерігатися нефротоксичність і відторгнення, які також усуваються шляхом зниження дози. Протягом лікування циклоспорином може спостерігатися також хронічна прогресуюча нефротоксичність, яка відзначається вираженим порушенням функції нирок та їх морфологічними змінами (інтерстиціальний фіброз з одночасною атрофією каналців). Іноді спостерігаються також токсична тубулопатія, перитубулярний капілярний застій, артеріолопатія та фокальний інтерстиціальний фіброз з одночасною атрофією каналців. Симптоми хронічної нефротоксичності виникають внаслідок тривалого застосування високих доз, а також у разі збереження високих рівнів циклоспоринолу в крові протягом тривалого часу, причому вони можуть стати необоротними.

Розвиток гіпертензії (11,2 - 50%) залежить від багатьох факторів. На нього впливають стан здоров'я пацієнта (стан функції нирок, супутнє захворювання серця) та лікарські препарати, які одночасно застосовуються (стероїди та ін.). Тому важко визначити причинний зв'язок між розвитком гіпертензії і лікуванням циклоспорином. Гіпертензія спостерігається приблизно в 50 % пацієнтів після трансплантації нирки і в більшості пацієнтів після трансплантації серця.

Крім нефротоксичності і гіпертензії до найчастіших побічних ефектів належать гіпертрихоз і тремор. Тремор і гірсутизм спостерігалися в 21 - 55% пацієнтів після трансплантації нирки, печінки і серця.

Гіперплазія ясен спостерігалася в 4 - 16% пацієнтів після трансплантації. Після припинення лікування циклоспорином відбувалася регресія або симптоми повністю зникали через 1-2 місяці.

Гепатотоксичність (4 %) спостерігалася при застосуванні високих доз циклоспоринолу. Тимчасове підвищення білірубіну в сироватці крові протягом перших місяців лікування відзначалося в 20 % пацієнтів після трансплантації нирки. Підвищення рівня ферментів печінки спостерігалася не так часто. Підвищення рівня білірубіну і ферментів печінки спостерігалася при концентраціях циклоспоринолу, які перевищували 500 нг/мл, та пероральних дозах понад 17 мг/кг/добу. Клінічна значущість гепатотоксичності, спричиненої циклоспорином, є набагато меншою у порівнянні з клінічною значущістю нефротоксичності.

Рідше спостерігалися головний біль, акне, висипи алергічного походження, розлади функції печінки (несимптоматична гепатотоксичність), гіперкаліємія (розгубленість, аритмія, порушення чутливості та набрякання рук, ніг або губ, утруднене дихання, нервозність, втомленість і слабкість, відчуття тяжкості в нижніх кінцівках), гіперурикемія, гіпомагніємія (судоми), розлади травного тракту (відсутність апетиту, нудота, блювання, рідкі випорожнення), збільшення маси тіла, набряки, панкреатит та малігнізація (насамперед шкіри). Аритмія буває, як правило, першим симптомом гіперкаліємії, і її можна виявити за допомогою ЕКГ-обстеження. Гіперкаліємія іноді може бути пов'язана з гіперхлоремічним метаболічним ацидозом. У поодиноких випадках лейкопенія, тромбоцитопенія іноді можуть бути пов'язані з мікроангіопатичною гемолітичною анемією, гіперліпідемією, лімфопроліферативними розладами, симптомами енцефалопатії (розгубленість, порушення зору, слуху, рухливості, зниження розпізнавальної здатності).

Спостерігалися також наявність злоякісних новоутворень і лімфопроліферативних розладів (насамперед лімфом, 1 % - 6 %), однак їх частота була подібною до такої у пацієнтів, яких лікували традиційним способом. Крім того, при лікуванні циклоспорином спостерігалася велика кількість злоякісних новоутворень шкіри, включаючи базаліому, епідермоїдний рак, саркому Капоші, кератоакантоми та злоякісну меланому. При розвитку лімфопроліферативних розладів у пацієнтів із псоріазом відмічалася досить швидке усунення їх після припинення терапії.



### ***Передозування.***

При перевищенні дози можуть виникати порушення функції нирок, які мають минулий характер і зникають після відміни препарату. Враховуючи повільну абсорбцію циклоспорину із капсул, у разі передозування рекомендується викликати блювання не пізніше ніж через 2 години після прийому препарату. Потім провести симптоматичне лікування.

Шляхом діалізу або гемоперфузії із застосуванням активованого вугілля циклоспорин не можна видалити із організму. Симптоми нефротоксичності або гепатотоксичності у більшості випадків зникають після зниження дози.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Адекватні і добре контрольовані дослідження щодо застосування препарату у вагітних жінок не проводилися, тому застосовувати препарат вагітним жінкам можна лише в тому разі, коли очікувана користь від його застосування перевищує можливий ризик для плода.

Циклоспорин проникає у материнське молоко. Тому при лікуванні Екворалом слід припинити годування груддю.

### ***Діти.***

Препарат не рекомендується застосовувати дітям віком до 6 років. Пацієнтам цієї вікової категорії препарат призначають в іншій лікарській формі.

### ***Особливості застосування.***

У випадку прийому циклоспорину разом з їжею може спостерігатися зниження або підвищення концентрації циклоспорину в крові в результаті впливу на абсорбцію. У деяких випадках абсорбція залишиться без змін. Щоб забезпечити однакову абсорбцію протягом застосування циклоспорину, необхідно приймати препарат, дотримуючись однієї схеми (до їди, після їди або між прийомами їжі).

Їжа з високим вмістом жиру може сприяти індукції ліпази печінки, в результаті чого підвищується концентрація циклоспорину в крові.

Флавонові речовини, які є в грейпфрутовому соку, діють на цитохром СУР 3А. Через це не рекомендується пити грейпфрутовий сік за одну годину до прийому препарату та одну годину потому.

Вживання великої кількості алкогольних напоїв може сприяти підвищенню рівнів циклоспорину в крові у пацієнтів після трансплантації нирки.

### ***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Не впливає.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### **Препарати, які посилюють нефротоксичність циклоспорину.**

Аміноглікозидні антибіотики, амфотерицин Б, кетоконазол, триметоприм, мелфалан, ципрофлоксацин, колхіцин, цефалоспоринові антибіотики, нестероїдні протизапальні засоби, і АСЕ інгібітори, циметидин, ранітидин, такролімус.

#### **Препарати, які посилюють дію циклоспорину.**

Хінідин і його похідні, теофілін і його похідні, вальпроат натрію і його похідні.

**Лікарські препарати, які підвищують концентрацію циклоспорину в крові за рахунок інгібування ферментів (головним чином, цитохрому СУР III A), які беруть участь у його метаболізмі і виведенні.**

Пероральні протизапальні засоби, глюкокортикоїди, макролідні антибіотики (еритроміцин, іосаміцин, кларитроміцин), імідазолі і триазололі протигрибкові засоби (метронідазол, флюконазол, ітраконазол, кетоконазол), антагоністи H<sub>2</sub>-рецепторів (ранітидин, циметидин),

антагоністи кальцію (дилтіазем, ніфедипін, німодипін, нікардипін, верапаміл), флюорохінолон, пристонаміцин, доксициклін, пропафенон, алопуринол, бромокриптин, даназол, метоклопрамід.

При одночасному застосуванні вищезгаданих лікарських засобів і циклоспорину спостерігається підвищення частоти побічних ефектів, насамперед нефротоксичність.

Препарати, які знижують концентрацію циклоспорину в крові за рахунок індукції ферментів, насамперед цитохрому СУР 3А, які відповідають за метаболізм і виділення циклоспорину.

Протиепілептичні засоби (небарбітурати - фенітоїн, карбамазепін), барбітурати, бензодіазепіни, бутирофенон і його похідні, гестагени й естрогени, включаючи їх комбінації, октреотид, тиклопідин, аміноглутетимід, фенотіазин, рифампіцин, ізоніазид, метамізол, триметоприм і сульфамідин, який вводиться внутрішньовенно, а також препарати, які містять *Hypericum perforatum* (звіробій подірявлений).

Слід з обережністю застосовувати Екворал одночасно з вищезгаданими лікарськими засобами.

При їх застосуванні необхідно частіше контролювати рівні циклоспорину в крові і рівні креатиніну в сироватці крові.

Препарати, які підвищують ризик появи міопатії при одночасному застосуванні з циклоспорином.

При одночасному прийомі циклоспорину з колхіцином і ловастатином підвищується ризик розвитку міопатій. Якщо при застосуванні комбінації вищезгаданих препаратів з'явиться біль у м'язах або м'язова слабкість, необхідно визначити рівень креатинкінази, оскільки існує ризик розвитку рабдоміолізу і гострої ниркової недостатності.

З урахуванням того, що ніфедипін може спричинити гіпертрофію ясен, його не слід застосовувати пацієнтам, у яких ясна були уражені під час лікування циклоспорином.

При лікуванні циклоспорином може знизитися ефективність вакцинації. Тому при лікуванні Екворалом слід уникати застосування живих ослаблених вакцин.

З огляду на те, що препарат може іноді спричиняти гіперкаліємію або загострення вже існуючої гіперкаліємії, слід ретельно контролювати застосування препаратів, які містять калій, або препаратів, що сприяють підвищенню рівня калію в сироватці. Через це рекомендується контролювати рівень калію в сироватці, особливо у пацієнтів зі значним порушеннями функції нирок.

При сумісному застосуванні препаратів циклоспорин/іміпенем/циластатин необхідно враховувати підвищення концентрації циклоспорину, який спричиняє симптоми нейротоксичності (розгубленість, тремтіння, збудження). Тому необхідно частіше слідкувати за рівнем циклоспорину в крові при застосуванні вищезгаданої комбінації препаратів, а також спостерігати за загальним станом пацієнта з метою запобігання можливим розладам центральної нервової системи.

При одночасному застосуванні циклоспорину й інших імунодепресивних препаратів підвищується ризик розвитку інфекційних і лімфопроліферативних захворювань. Тому не слід застосовувати циклоспорин одночасно з вищезгаданими лікарськими препаратами, за винятком кортикоїдів (низькі дози преднізону) та азатіоприну. При одночасному прийомі циклоспорину і вищезгаданих лікарських препаратів необхідно відповідно знизити дози циклоспорину. У разі застосування комбінації всіх трьох препаратів необхідно вести спостереження за пацієнтом з урахуванням вищезгаданого ризику.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Імунодепресивна дія циклоспорину полягає в його здатності блокувати ранню активацію Т-лімфоцитів та інгібувати синтез цитокінів (особливо інтерлейкіну-2) або активацію їх генів на рівні транскрипції. У результаті дослідження механізму дії доведено, що циклоспорин діє як неактивний попередник лікарського препарату. У поєднанні зі своїм внутрішньоклітинним зв'язуючим протеїном (циклофіліном) він утворює комплекс, який зв'язується з внутрішньоклітинною фосфатазою (кальцинейрин) та інгібує її активність, яка

необхідна для активації цитоплазматичної субодиноці нуклеарного фактора активованих Т-лімфоцитів (NFAT). Неактивована клітинна складова NFAT не може проникнути до ядра, в результаті чого є блокованими дозрівання NFAT і транскрипція гена для ІЛ-2.

Циклоспорин є потужним імунодепресивним засобом, специфічним для Т-лімфоцитів. Циклоспорин інгібує імунні реакції на алотрансплантат, реакції гіперчутливості уповільненого типу, реакцію "трансплантат проти хазяїна" (РТПХ), а також залежне від Т-клітин утворення антитіл. Циклоспорин діє на лімфоцити специфічно та оборотно. На відміну від цитостатичних засобів, він не чинить негативної дії на гемопоєз і функцію фагоцитів. Пацієнти, яких лікують циклоспорином, менш схильні до інфекцій порівняно з пацієнтами, які застосовують інші імунодепресивні засоби.

Циклоспорин сприяє також приживанню трансплантованих тканин, особливо шкіри, серця, нирок, підшлункової залози, кісткового мозку і легень.

Ефективність терапії була доведена також при лікуванні різних станів, які, як відомо або припускається, мають аутоімунне походження.

*Фармакокінетика.*

#### Абсорбція

Циклоспорин після перорального приймання абсорбується в дванадцятипалій та тонкій кишках, після чого відбувається абсорбція з клубової та товстої кишок. Середня біологічна доступність у здорових добровольців становила приблизно 30 %. Концентрація циклоспорину в крові після прийому внутрішньо досягає максимуму в крові через 1 - 6 годин. У деяких пацієнтів може спостерігатися крива з двома піками, яка виникла через прискорену абсорбцію після прийому їжі або в результаті кишково-печінкової циркуляції. Присутність цитохрому СУР3А у стінці кишки викликає зниження біологічної доступності внаслідок пресистемного метаболізму циклоспорину. Абсорбція циклоспорину знижується внаслідок діареї та підвищується при збільшенні швидкості очищення шлунка. На абсорбцію циклоспорину значною мірою впливає довжина тонкої кишки. Дітям знижують дозу, необхідну для підтримання терапевтичних рівнів, оскільки з віком їх тонка кишка збільшується. Абсорбція циклоспорину знижується внаслідок змін функції кишечника при порожньо-клубовому анастомозі, хворобі Крона, недостатній секреції жовчі, ентериті, спричиненому хіміотерапією та терапією опромінюванням та РТПХ кишечника. Рівень абсорбованого циклоспорину менший у представників негроїдної раси (приблизно 30 %) порівняно з представниками європеїдної раси (приблизно 39 %). При підвищеному рівні тригліцеридів у сироватці біологічна доступність підвищується, а при підвищеному рівні гемоглобіну знижується. Їжа з високим вмістом жиру може сприяти індукції ліпази печінки, внаслідок чого підвищується концентрація циклоспорину в крові. У дітей біологічна доступність препарату, який приймається внутрішньо, значно підвищується при одночасному застосуванні з альфа-токоферил-поліетилен-гліколем 100 (TRGS) – водорозчинною формою вітаміну Е.

Розподіл. Приблизно 33 – 37 % циклоспорину містяться у плазмі, з них близько 90 % зв'язані з плазматичними протеїнами, насамперед з ліпопротеїнами. 4 – 9 % циклоспорину містяться у лімфоцитах, 5 – 12 % - у гранулоцитах та 41 – 58 % - в еритроцитах. Циклоспорин належить до ліпофільних речовин, тому він накопичується в жирах. У печінці, підшлунковій залозі та нирках виявляється більша кількість циклоспорину, ніж у плазмі. Циклоспорин міститься також у ретикулоендотеліальній та ендокринній системах. Він розподіляється у багатьох

органах та тканинах людини і проникає у материнське молоко. Найбільші концентрації циклоспорину спостерігаються у жирових тканинах та підшлунковій залозі, також їх велика кількість міститься також у нирках, печінці, селезінці, кістковому мозку, серці, аорті, шкірі, очах та в синовіальній рідині. Об'єм розподілу циклоспорину коливається у діапазоні 3,5 - 13 л/кг. У жінок об'єм розподілу трохи вищий, ніж у чоловіків, внаслідок більшого вмісту жиру в тілі. У пацієнтів після трансплантації нирки визначався об'єм розподілу 4,5 л/кг, у пацієнтів із захворюваннями печінки – 3,9 л/кг та у дітей із серцевою недостатністю – 0,9 л/кг. Об'єм розподілу у дітей, хворих на діабет, високий – приблизно 15 л/кг. Об'єм розподілу



циклоспорину у пацієнтів після трансплантації кісткового мозку змінюється впродовж лікування. На початку терапії його середня величина становила 27,2 л/кг, після трьох тижнів спостерігалось її зниження до 21,8 л/кг.

**Біотрансформація.** Циклоспорин в організмі людини повністю метаболізується ферментною системою монооксигеназ, що каталізуються цитохромом СУР3А, з утворенням великої кількості первинних метаболітів. Ферменти, які беруть участь у біотрансформації циклоспорину, містяться, головним чином, в ендоплазматичному ретикулумі клітин печінки, а також у травному тракті. Імунодепресивна активність метаболітів циклоспорину значно нижче у порівнянні з основною речовиною. У найбільш активного метаболіту АМ1 зберігається 10–20% первинної активності, при підвищенні полярності метаболітів їх імунодепресивна активність відповідно зменшується. Розподіл метаболітів циклоспорину в тканині не рівномірний. У порівнянні з кров'ю, більш високі концентрації відзначаються у жирових тканинах та підшлунковій залозі (у 40 разів вище), а найвищі концентрації - у печінці та нирках (у 190 разів більше). Хоча токсичність метаболітів циклоспорину, яка виявлена під час досліджень на тваринах, низька, проте певною мірою визначає гепатотоксичність та нефротоксичність циклоспорину.

Одночасне застосування лікарських препаратів, які взаємодіють з системою цитохрому Р-450, може вплинути на метаболізм циклоспорину. Індуктори цитохрому Р-450 зменшують концентрацію циклоспорину в крові, тоді як інгібітори цитохрому Р-450 її підвищують. Грейпфрутовий сік також впливає на метаболізм циклоспорину, тому пацієнтам не рекомендують його вживати.

**Виведення.** Кліренс циклоспорину коливається у діапазоні 0,28 - 3 л/год/кг. Циклоспорин виводиться, головним чином, з жовчю. Частина циклоспорину, яка виділяється з жовчю, повторно абсорбується. Виводиться циклоспорин з крові двофазово. Кінцевий біологічний період напіввиведення препарату Екворал коливається у діапазоні від 8 до 18 годин (у середньому 8,4 години).

Циклоспорин проникає у материнське молоко. Виявлені концентрації циклоспорину в молоці коливаються у діапазоні від 16 до 263 нг/мл. Невелика кількість циклоспорину виводиться нирками (0,1 – 6 % дози) без змін. У пацієнтів з тяжкими опіками виявлено біологічний період напіввиведення - 1-2 години. Більш низький біологічний період напіввиведення виявлено у пацієнтів з розладами функцій печінки та нирок, у дітей, у пацієнтів літнього віку та у хворих на діабет. Гемодіаліз не має значного впливу на кліренс циклоспорину. У діалізаті виявлено менш ніж 1 % дози циклоспорину. Плазмаферез виявляє незначний вплив на кліренс циклоспорину.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### **Основні фізико-хімічні властивості:**

*капсули 25 мг:* м'які желатинові капсули овальної форми, жовтого кольору, що містять оліїсту рідину від жовтуватого до жовто-коричневого кольору;

*капсули 50 мг:* м'які желатинові капсули довгастої форми, що мають колір охри і містять оліїсту рідину від жовтуватого до жовто-коричневого кольору;

*капсули 100 мг:* м'які желатинові капсули довгастої форми, коричневого кольору, що містять оліїсту рідину від жовтуватого до жовто-коричневого кольору;

після відкриття блістера відчувається характерний запах.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі до 30 °С в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці. Не заморозувати.

При температурі вище 40 °С можливе розм'якшення або деформація капсули. Відносна вологість вище 75 % може спричинити розм'якшення, деформацію капсули тощо, особливо забруднення желатину мікроорганізмами.

**Упаковка.** Капсули № 50 (№ 10x5) в алюмінієвих блістерах по 25 мг, 50 мг, 100 мг у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АЙВЕКС Фармасьютикалз с.р.о.

**Місцезнаходження.** Вул. Остравска 29, 74770 Опава-Комаров, Чеська Республіка.