

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
САНДІМУН НЕОРАЛ®
(SANDIMMUN NEORAL®)

Склад:

діюча речовина: ciclosporin;

1 желатинова капсула містить 10, 25, 50 або 100 мг мікроемulsії циклоспорину;

допоміжні речовини: DL- α -токоферол, етанол безводний, пропіленгліколь, моно- і ди-тригліцериди кукурудзяної олії, олія рицинова поліетоксильована гідрогенізована.

Лікарська форма. Капсули м'які.

Фармакотерапевтична група. Селективні імуносупресивні засоби.

Код АТС L04A D01.

Клінічні характеристики.***Показання.*****Показання при трансплантаціях****трансплантація солідних органів:**

- запобігання відторгненню трансплантатів нирок, печінки, серця, легенів, алотрансплантатів підшлункової залози, а також комбінованого серцево-легеневого трансплантата;

- лікування відторгнення трансплантата у хворих, які раніше отримували інші препарати імуносупресивної дії;

трансплантація кісткового мозку:

- запобігання відторгненню трансплантатів після пересадки кісткового мозку;

- запобігання та лікування хвороби "трансплантат проти хазяїна";

Показання, не пов'язані із трансплантацією:**ендогенний увеїт:**

- активний середній або задній увеїт неінфекційної етіології, що становить загрозу для зору, у випадках, коли традиційне лікування було неефективним або у випадках розвитку тяжких побічних ефектів;

- увеїт Бехчета з повторними нападами запалення із залученням сітчастої оболонки ока;

нефротичний синдром:

- стероїдозалежний та стероїдорезистентний нефротичний синдром у дорослих і дітей, обумовлений патологією ниркових клубочків, такою як нефропатія мінімальних змін, осередковий і сегментарний гломерулосклероз, мембранозний гломерулонефрит;

- може застосовуватися для індукції і підтримання ремісії. Також він може застосовуватися для підтримання ремісії, спричиненої стероїдами, що уможливує їх відміну;

ревматоїдний артрит:

- лікування тяжких форм активного ревматоїдного артрити;

псоріаз:

- тяжкі форми псоріазу, коли традиційна терапія неефективна або неможлива;

атопічний дерматит:

- тяжкі форми атопічного дерматиту, коли потрібна системна терапія.

Противоказання.

Підвищена чутливість до циклоспорину або допоміжних речовин, що входять до складу Сандімуму

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Неоралу.

Застережні заходи щодо застосування при показаннях, не пов'язаних із трансплантацією

Не слід призначати циклоспорин хворим з порушеннями функції нирок (за винятком хворих з нефротичним синдромом із припустимим ступенем цих порушень); неконтрольованою артеріальною гіпертензією; інфекційними захворюваннями, що не піддаються адекватній терапії; злоякісними новоутвореннями.

Одночасний прийом разом з такролімусом підвищує ризик нефротоксичності, тому його слід уникати. Терапію із застосуванням статинів слід тимчасово припинити у пацієнтів з ознаками або симптомами міопатії, а також у пацієнтів, у яких наявні фактори ризику розвитку схильності до серйозних уражень нирок, в тому числі ниркової недостатності, а також до гострого некрозу кісткових м'язів.

Спосіб застосування та дози.

Добову дозу Сандімуму Неоралу завжди слід ділити на 2 разові дози. Капсулу слід ковтати цілком. Капсули Сандімуму Неоралу слід залишати у блістерній упаковці доти, доки вони не знадобляться. Після розкриття блістерної упаковки відчувається характерний запах.

Наведені нижче діапазони доз для перорального введення варто розглядати лише як рекомендації. Слід проводити загальноприйнятий контроль концентрації циклоспорину у крові, для чого може бути застосований радіоімунологічний метод, заснований на використанні моноклональних антитіл. На підставі отриманих результатів визначають величину дози, необхідної для досягнення потрібного рівня концентрації циклоспорину у різних пацієнтів.

Трансплантація солідних органів

Лікування Сандімумом Неоралом повинно розпочинатися за 12 годин до операції у дозі від 10 до 15 мг/кг, розподіленій на два прийоми. Протягом 1 - 2 тижнів після операції препарат застосовують щоденно у такій самій дозі, після чого дозу поступово знижують під контролем концентрації циклоспорину у крові до досягнення підтримуючої дози 2 - 6 мг/кг (у 2 прийоми).

Сандімум Неорал може застосовуватись у комбінації з іншими імунодепресантами – глюкокортикоїдами, а також у складі комбінованої трикомпонентної (Сандімум Неорал + глюкокортикоїди + азатіоприн) або чотирикомпонентної (Сандімум Неорал + глюкокортикоїд + азатіоприн + препарати моно- або поліклональних антитіл) терапії. У разі застосування Сандімуму Неоралу у складі схем комбінованої терапії його доза може бути зменшена вже на початковому етапі терапії (3 - 6 мг/кг на добу у 2 прийоми). Чотирикомпонентна схема застосовується при лікуванні хворих з високим ризиком розвитку відторгнення.

Трансплантація кісткового мозку

Початкову дозу слід вводити в день, що передує пересадці. У більшості випадків перевагу віддають внутрішньовенному введенню; рекомендована доза становить 3 - 5 мг/кг на добу. Інфузійне введення у такій самій дозі продовжують протягом 2 тижнів після трансплантації, потім переходять на пероральну підтримуючу терапію Сандімумом Неоралом у добовій дозі приблизно 12,5 мг/кг, розподіленій на два прийоми. Підтримуючу терапію проводять не менше 3 місяців (але краще протягом 6 місяців), після чого протягом 1 року дозу поступово знижують до повної відміни препарату. Якщо Сандімум Неорал призначається і для початкового етапу терапії, то рекомендована добова доза становить 12,5 - 5 мг/кг (у 2 прийоми), починаючи з дня, що передує пересадці.

За наявності захворювань шлунково-кишкового тракту, які призводять до зниження всмоктування, можуть знадобитися вищі дози Сандімуму Неоралу або застосування в/в інфузій Сандімуму.

Після припинення введення Сандімуму у деяких хворих може розвинути хвороба «трансплантат проти хазяїна» (ХТПХ), що звичайно регресує після поновлення терапії. Для лікування цього стану при його хронічному перебігу у слабо вираженій формі слід застосовувати Сандімум Неорал у низьких дозах.

Ендогенний увейт

Для сприяння ремісії препарат призначають у початковій добовій дозі 5 мг/кг перорально у 2 прийоми до зникнення ознак активного запалення судинної оболонки очного яблука і поліпшення

гостроти зору. У випадках, які важко піддаються лікуванню, доза може бути збільшена до 7 мг/кг на добу на нетривалий період.

Якщо не вдається контролювати ситуацію за допомогою застосування тільки Сандімуну Неоралу, то для досягнення початкової ремісії або для протидії загостренню запалення судинної оболонки можна приєднати системні глюкокортикоїди (преднізолон у добовій дозі 0,2 - 0,6 мг/кг або інший ГКС в еквівалентній дозі).

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

Нефротичний синдром

Для *сприяння ремісії* рекомендована добова доза становить 5 мг/кг для дорослих і 6 мг/кг для дітей в 2 прийоми, за умови нормальної функції нирок, не враховуючи протеїнурії, яка не є протипоказанням. Для хворих з порушенням функції нирок початкова доза не повинна перевищувати 2,5 мг/кг на добу.

Якщо при застосуванні одного Сандімуну Неоралу не вдається досягнути задовільного ефекту, особливо у кортикостероїдорезистентних пацієнтів, то рекомендується його комбінування з низькими дозами пероральних глюкокортикоидів для перорального введення.

Якщо після 3 місяців лікування не вдалось досягнути поліпшення, Сандімун Неорал слід відмінити.

Дози повинні добиратися індивідуально, з урахуванням показників ефективності (протеїнурія) і безпеки (креатинін сироватки крові), але не слід перевищувати дозу 5 мг/кг на добу для дорослих і 6 мг/кг на добу для дітей.

Для *підтримуючої терапії* дозу слід поступово зменшити до мінімальної ефективної.

Ревматоїдний артрит

Протягом *перших шести тижнів лікування* рекомендована доза становить 3 мг/кг на добу в 2 прийоми. У випадку недостатнього ефекту добова доза може бути поступово збільшена, якщо дозволяє переносимість, але вона не повинна перевищувати 5 мг/кг. Для досягнення повної ефективності може знадобитися до 12 тижнів терапії Сандімуном Неоралом.

Для *підтримуючої терапії* доза повинна добиратися індивідуально, залежно від переносимості препарату.

Сандімун Неорал можна призначати у поєднанні з низькими дозами глюкокортикоидів та/або нестероїдними протизапальними препаратами. Сандімун Неорал можна також поєднувати з тижневим курсом метотрексату у низьких дозах у пацієнтів з незадовільною відповіддю на монотерапію метотрексатом. Початкова доза Сандімуну Неоралу дорівнює 2,5 мг/кг на добу в 2 прийоми, при цьому дозу можна підвищувати до рівня, який лімітується переносимістю.

Псоріаз

Через варіабельність цього захворювання лікування треба підбирати індивідуально. Для індукції ремісії рекомендована початкова доза становить 2,5 мг/кг на добу в 2 прийоми. За відсутності поліпшення після 1 місяця терапії добова доза може бути поступово збільшена, але не повинна перевищувати 5 мг/кг. Лікування потрібно припинити, якщо не був досягнутий задовільний ефект з боку проявів псоріазу після 6 тижнів лікування дозою 5 мг/кг на добу або якщо ефективна доза не відповідає встановленим параметрам безпеки.

Застосування початкової дози 5 мг/кг на добу є виправданим для хворих, стан яких потребує швидкого поліпшення. Якщо задовільний ефект досягнутий, то Сандімун Неорал можна відмінити, а наступний рецидив лікувати повторним призначенням Сандімуну Неоралу у попередній ефективній дозі. Деяким хворим потрібна тривала підтримуюча терапія.

Для *підтримуючої терапії* дози повинні добиратися індивідуально, на мінімальному ефективному рівні і не повинні перевищувати 5 мг/кг на добу.

Атопічний дерматит

Через варіабельність цього стану лікування треба підбирати індивідуально. Рекомендована початкова доза становить 2,5 - 5 мг/кг на добу в 2 прийоми. Якщо початкова доза 2,5 мг/кг на добу не дає змоги досягнути задовільного ефекту протягом 2 тижнів, то добову дозу можна швидко збільшити до максимальної - 5 мг/кг. У дуже тяжких випадках швидкого й адекватного контролю захворювання можна досягнути, застосовуючи початкову дозу 5 мг/кг на добу. При досягненні задовільного ефекту

дозу потрібно поступово знижувати і, якщо можливо, Сандіmun Неорал слід відмінити. У випадку виникнення рецидиву можна провести повторний курс лікування Сандімуном Неоралом.

Незважаючи на те, що курс лікування тривалістю 8 тижнів може бути достатнім для очищення шкірних покривів, було показано, що терапія тривалістю до 1 року ефективна і добре переноситься за умови обов'язкового визначення всіх необхідних показників безпеки.

Перехід з ампульної лікарської форми Сандіmun на Сандіmun Неорал.

Наявні дані показують, що при переході з прийому Сандімуну на прийом Сандімуну Неоралу при збереженні співвідношення доз 1:1 значення базальних концентрацій циклоспорину, обумовлені концентрацією в крові, є порівнянними. Однак у багатьох пацієнтів можуть спостерігатися більш високі значення максимальної концентрації (C_{max}) і збільшення тривалості впливу препарату (площа під кривою «концентрація-час» - AUC). Ці зміни помітніші лише у невеликій кількості та можуть бути клінічно значущими. Їх величина значною мірою залежить від індивідуальних розходжень показників абсорбції Сандімуну, показники біологічного накопичення якого характеризуються високими розбіжностями. У пацієнтів з несталими значеннями базальних концентрацій або таких, що одержують Сандіmun Неорал у дуже високих дозах (в т.ч. у хворих із муковісцидозом (фіброзно-кістозна дегенерація), пацієнтів з трансплантатом печінки із супутнім холестазом або недостатньою секрецією жовчі, у дітей або деяких пацієнтів з пересадженою ниркою) абсорбція циклоспорину може бути низькою або непостійною, однак при переході на Сандіmun Неорал можливо поліпшення абсорбції. Внаслідок цього в даній групі пацієнтів після переходу із прийому Сандімуну на прийом Сандімуну Неоралу при збереженні співвідношення доз 1:1 зростання біологічного накопичення циклоспорину може бути більш виражене, ніж звичайно спостерігається. З огляду на це дозу Сандімуну Неоралу варто зменшити шляхом індивідуального підбору залежно від діапазону базальних концентрацій і відповідних показань.

Абсорбція циклоспорину із Сандімуну Неоралу є менш змінною та кореляція між базальною концентрацією й біологічним накопиченням (за значеннями AUC) є набагато більше вираженою, ніж при застосуванні Сандімуну. Через це показник базального рівня концентрації циклоспорину в крові є більш чітким і надійним параметром для терапевтичного контролю препарату.

Оскільки перехід із Сандімуну на Сандіmun Неорал може призвести до зростання впливу препарату, слід дотримуватися наступних правил.

У пацієнтів після трансплантації: лікування препаратом слід починати з тієї ж добової дози, що була при попередньому застосуванні ампульної форми Сандімуну. Базальну концентрацію циклоспорину в крові слід контролювати протягом 4 - 7 днів після переходу на Сандіmun Неорал. Крім того, параметри клінічної безпеки, такі як показники креатиніну в сироватці крові і артеріальний тиск, слід контролювати протягом перших 2 місяців після переходу. Якщо базальна концентрація циклоспорину в крові перебуває поза терапевтичним діапазоном та/або спостерігається погіршення параметрів безпеки клінічного стану, дозу необхідно відповідно коректувати.

У пацієнтів, які перебувають на лікуванні, що пов'язане із трансплантацією, лікування Сандімуном Неоралом необхідно починати з тієї ж дози, яка була визначена при застосуванні Сандімуну. Через 2, 4 і 8 тижнів після переходу необхідно контролювати концентрацію креатиніну в сироватці й показники артеріального тиску. Якщо значення концентрації креатиніну в сироватці або рівень артеріального тиску помітно підвищуються порівняно з показниками, що були зафіксовані до переходу, або якщо значення концентрації креатиніну зросли більш ніж на 30% порівняно з показниками до лікування Сандімуном в більш ніж одному вимірюванні, то дозу слід зменшити. У разі розвитку токсичного ефекту або при відсутності дії препарату також необхідно контролювати показники базальної концентрації циклоспорину в крові.

Застосування при лікуванні людей літнього віку. Досвід лікування Сандімуном людей похилого віку обмежений, проте ні про які специфічні проблеми не повідомлялось після застосування препарату у рекомендованих дозах.

При проведенні клінічних досліджень лікування ревматоїдного артрити із застосуванням циклоспорину 17,5% пацієнтів були у віці 65 років і більше. У цих пацієнтів частіше спостерігалась схильність до підвищення показників систолічного тиску у відповідь на проведення терапії, а також

Побічні реакції.

Багато побічних ефектів, пов'язаних із застосуванням циклоспорину, залежать від режиму дозування та реагують на зменшення дози. Спектр побічних ефектів в цілому однаковий при різних показаннях до призначення, хоча частота і тяжкість побічних ефектів може змінюватись. У хворих, що перенесли трансплантацію, внаслідок необхідності застосування вищої початкової дози і більшої тривалості підтримуючої терапії побічні ефекти зустрічаються частіше і зазвичай більш виражені, ніж у хворих з іншими показаннями до призначення.

Інфекції та інвазії.

У пацієнтів, що отримують імуносупресивну терапію, до якої входять циклоспорин або препарати, що містять циклоспорин, існує підвищений ризик розвитку різних інфекцій (вірусні, бактеріальні, грибові, паразитарні). Мають місце як місцеві, так і загальні ураження. Підсилюються прояви інфекцій, що були зазначені в анамнезі.

Новоутворення доброякісні, зляжкісні та невизначені (в тому числі кісти та поліпи).

У пацієнтів, що отримують імуносупресивну терапію, до якої входять циклоспорин або препарати, що містять циклоспорин, існує підвищений ризик розвитку лімфом та лімфопроліферативних порушень, інших зляжкісних новоутворень, частіше шкірних покривів. Частота виникнення новоутворень зв'язана переважно з інтенсивністю та тривалістю імуносупресії.

При оцінці частоти виникнення різних побічних реакцій використовувалися такі градації: "дуже часто" – 10%, "часто" – від 1% до 10%, "іноді" – від 0,1% до 1%, "рідко" – від 0,01% до 0,1%, "дуже рідко" – 0,01%.

З боку кровотворної та лімфатичної систем:

іноді: анемія, тромбоцитопенія;

рідко: мікроангіопатична гемолітична анемія, гемолітичний уремічний синдром.

З боку метаболізму та травної системи:

дуже часто: гіперліпідемія;

часто: анорексія, гіперурикемія, гіперкаліємія, гіпомагніємія;

рідко: гіперглікемія.

З боку нервової системи:

дуже часто: тремор, головний біль;

часто: парестезія;

іноді: ознаки енцефалопатії, такі як судоми, збентеженість, дезорієнтація, сповільненість реакцій, збудження, порушення сну, зорові розлади, кіркова сліпота, кома, парези, атаксія мозочка;

рідко: моторна полінейропатія;

дуже рідко: набряк диска зорового нерва, включаючи сосок зорового нерва, з можливим зниженням зору внаслідок доброякісної внутрішньочерепної гіпертензії.

З боку серцево-судинної системи:

дуже часто: артеріальна гіпертензія.

З боку шлунково-кишкового тракту:

часто: нудота, блювання, біль у животі, діарея, гіперплазія ясен;

іноді: панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи:

часто: порушення функцій печінки.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

часто: гіпертрихоз;

іноді: алергічний висип.

З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини:

часто: м'язові спазми, міальгії;

іноді: м'язова слабкість, міопатія.

З боку нирок та сечостатевої системи:

дуже часто: порушення функціонування нирок.

З боку репродуктивної системи:

рідко: порушення менструального циклу, гінекомастія.

З боку організму в цілому:

часто: втомлюваність;

іноді: набряки, збільшення маси тіла.

Передозування.

Дані щодо гострого передозування Сандімуну Неоралу у людей відсутні. Пероральний прийом дозами до 10 г (приблизно 150 мг/кг) приводив до відносно незначних клінічних наслідків, таких як блювання, сонливість, головний біль та тахікардія, а у деяких пацієнтів до відносно значних оборотних порушень функцій нирок. У всіх випадках передозування слід провести загальні підтримуючі заходи, а потім – симптоматичне лікування. Примусове блювання та промивання шлунка можуть допомогти протягом перших годин після перорального прийому. Препарат практично не виводиться при гемодіалізі і гемоперфузії з використанням активованого вугілля.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Дослідження на тваринах довели, що препарат має токсичний вплив на репродуктивну функцію щурів та кроликів.

Досвід застосування Сандімуну у вагітних жінок поки що обмежений. Вагітні жінки, що отримують імуносупресивну терапію після трансплантації, до якої включений циклоспорин або препарати, що містять циклоспорин, перебувають під підвищеним ризиком передчасних пологів (< 37 тижнів).

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

Проте адекватних і добре контрольованих досліджень у вагітних жінок не проводилося, тому Сандімун Неорал в період вагітності застосовують лише тоді, коли очікувана користь для матері виправдовує потенційний ризик для плода.

Циклоспорин проникає у грудне молоко. Жінки, які отримують Сандімун Неорал, не повинні годувати груддю.

Діти.

Досвід застосування Сандімуну Неоралу для лікування дітей обмежений, однак при призначенні рекомендованих доз дітям віком від 1 року особливих проблем не виникає, тому препарат призначають у тих же дозах, що і дорослим. Є досвід лікування дітей більш високими дозами препарату порівняно з дозами для дорослих.

Досвід застосування Сандімуну Неоралу при лікуванні ендогенного увеїту у дітей є обмеженим.

Досвід застосування Сандімуну Неоралу при лікуванні псоріазу у дітей є обмеженим.

Досвід застосування Сандімуну Неоралу при лікуванні атопічного дерматиту у дітей є обмеженим.

Особливості застосування.

Сандімун Неорал повинні призначати тільки лікарі, які мають досвід проведення імуносупресивної терапії і мають можливість забезпечити адекватний нагляд за хворим, включаючи регулярне повне фізикальне обстеження, вимірювання артеріального тиску і контроль лабораторних показників безпеки, зокрема контроль концентрації креатиніну в сироватці крові. Нагляд за хворими, які перенесли трансплантацію та отримували препарат, слід проводити тільки в тих закладах, які забезпечені спеціальним медичним персоналом, адекватними лабораторіями та іншими ресурсами. Лікар, відповідальний за підтримуючу терапію, повинен отримувати повну інформацію щодо лікування хворого.

Як і інші імуносупресори, циклоспорин збільшує ризик розвитку лімфом та інших новоутворень, особливо з боку шкіри. Підвищений ризик розвитку цього ускладнення зв'язаний переважно з інтенсивністю та тривалістю імуносупресії, ніж із застосуванням конкретного препарату. Таким чином, слід бути обережними застосовуючи комбіновані режими імуносупресивної терапії, пам'ятаючи про ймовірність розвитку лімфопроліферативних захворювань і утворення пухлин солідних органів, що іноді призводять до летальних наслідків. Через підвищений ризик розвитку раку шкіри пацієнтів, що приймають Сандімун Неорал, слід попереджати про необхідність уникати надлишкового ультрафіолетового опромінювання.

Циклоспорин може спричинити розвиток різних бактеріальних, грибкових і вірусних інфекцій, часто з опортуністичними патогенами. Оскільки це може призвести до фатальних наслідків, треба застосовувати відповідну терапевтичну стратегію щодо пацієнтів з довготривалою імуносупресією, особливо у випадках тривалого застосування комбінованої імуносупресивної терапії.

Сандімун Неорал у більшості випадків призначають у комбінації з глюкокортикоїдами. Однак часто додатково до цієї комбінації призначають азатіоприн у добовій дозі 1-2 мг/кг маси тіла (трикомпонентна схема), а в ряді випадків застосовують і чотирикомпонентну схему (з додатковим призначенням моно- або поліклональних антитіл). Застосування комбінованих схем дає змогу зменшити ризик виникнення порушень функції нирок або структурних змін у нирках під впливом Сандімуну Неоралу. У той же час, при спільному застосуванні Сандімуну Неоралу з іншими імунодепресантами існує небезпека надмірної імуносупресії, що може призвести до підвищення схильності до інфекцій і розвитку лімфом.

Протягом перших декількох тижнів терапії Сандімуном Неоралом може виникнути часте і потенційно небезпечне ускладнення - підвищення рівня креатиніну і сечовини у сироватці. Ці функціональні зміни оборотні та залежать від режиму дозування. Як правило, зниження дози призводить до вираженого поліпшення стану. При тривалому лікуванні в деяких хворих можливий розвиток структурних змін нирок (наприклад, інтерстиціального фіброзу), які у пацієнтів з нирковими трансплантатами слід диференціювати зі змінами, що відбуваються під час реакції хронічного відторгнення. Сандімун Неорал може також спричинити дозозалежне зворотне підвищення білірубіну сироватки і, рідше, підвищення виділення ферментів печінки. У цих випадках необхідно ретельне спостереження за показниками функції нирок і печінки. У разі відхилень цих показників від норми може бути потрібно знизити дози.

Для моніторингу рівнів циклоспорину у крові віддають перевагу використанню специфічних моноклональних антитіл (вимірювання кількості незміненого препарату). Можна використати метод ВЕРХВТ (високоєфективна рідинна хроматографія високого тиску), за допомогою якого також вимірюється концентрація незміненої речовини. Якщо використовується плазма або сироватка, то слід дотримуватися стандартної методики сепарації (час і температура). Для початкового моніторингу концентрації циклоспорину у хворих з трансплантатами печінки можуть використовуватись як специфічні моноклональні антитіла, так і паралельні визначення з використанням специфічних і неспецифічних моноклональних антитіл, аби досягти дози, яка забезпечує адекватну імуносупресію.

Слід пам'ятати, що концентрація циклоспорину у крові, плазмі або сироватці - це тільки один з багатьох факторів, які характеризують клінічний стан хворого. Результати визначення концентрації циклоспорину є тільки одним із факторів, які визначають режим дозування, і розглядаються вони у взаємозв'язку з різними клінічними і лабораторними показниками.

При лікуванні циклоспорином треба регулярно контролювати артеріальний тиск, у разі його підвищення треба призначити відповідну антигіпертензивну терапію.

Оскільки є поодинокі повідомлення про випадки незначного оборотного підвищення рівня вмісту ліпідів в крові при проведенні терапії Сандімуном Неоралом, рекомендується до початку лікування й через 1 місяць після його початку провести визначення концентрації ліпідів у крові. У цьому випадку треба призначити хворому дієту зі зменшенням жирового компонента та знизити дозу циклоспорину.

Оскільки препарат у ряді випадків спричиняє гіперкаліємію, особливо у пацієнтів із порушенням функції нирок, або посилює раніше існуючу гіперкаліємію, рекомендується контролювати вміст калію у сироватці. Пацієнти, які отримують Сандімун Неорал, повинні уникати надмірного надходження калію з їжею і не повинні застосовувати калійвмісні та калійзберігаючі препарати: калійзберігаючі діуретики, інгібітори ангіотензинконвертуючого ферменту, антагоністи рецепторів ангіотензину II, беручи до уваги рівень калію у сироватці.

Циклоспорин підвищує кліренс магнію, що може призводити до симптоматичної гіпомагніємії, особливо у перитрансплантаційний період. Контроль рівня магнію рекомендований у перитрансплантаційний період через можливість виникнення неврологічних ознак/симптомів. За необхідності треба призначити препарати магнію.

Слід бути обережними при лікуванні хворих на гіперурикемію. Рекомендується контролювати концентрацію сечової кислоти в сироватці крові, особливо в пацієнтів з попередньої гіперурикемією.

Під час лікування Сандімуном Неоралом вакцинація може виявитися менш ефективною, а застосування живих ослаблених вакцин слід уникати.

Слід вживати додаткові заходи безпеки при одночасному призначенні циклоспорину і лерканідіпіну (lercanidipine).

Застережні заходи при ендогенному увеїті

Оскільки Сандімун Неорал може спричинити порушення функції нирок, лікування можна призначити лише за умови початкової нормальної функції нирок. Необхідно часто оцінювати функцію нирок. Якщо креатинін сироватки залишається підвищеним більше ніж на 30% від вихідних значень (до початку лікування Сандімуном Неоралом) у більше ніж одному вимірюванні, то потрібно знизити дози на 25-50%. Ці рекомендації слід виконувати, навіть якщо значення концентрації креатиніну продовжує залишатись у межах лабораторної норми.

Застережні заходи при нефротичному синдромі

Оскільки Сандімун Неорал може спричинити порушення функції нирок, її необхідно часто оцінювати. Якщо креатинін сироватки залишається підвищеним більше ніж на 30% від початкових значень (до початку лікування Сандімуном Неоралом) у більше ніж одному вимірюванні, то потрібно знизити дозу на 25-50%. Для хворих з порушеною вихідною функцією нирок початкова доза не повинна перевищувати 2,5 мг/кг на добу. Необхідно забезпечити пильний контроль стану хворих. Через зміни функції нирок, зумовлені нефротичним синдромом, у деяких хворих буває важко виявити порушення функції нирок, спричинене Сандімуном Неоралом. Це пояснюється тим, що у ряді випадків пов'язані з Сандімуном Неоралом структурні зміни у нирках спостерігалися без підвищення креатиніну сироватки. Біопсія нирки показана хворим із стероїдозалежною нефропатією мінімальних змін, які отримували підтримуючу терапію Сандімуном Неоралом більше року.

В окремих випадках у пацієнтів з нефротичним синдромом, які лікувалися імунодепресантом (у т.ч. Сандімуном Неоралом), відзначалася поява злоякісних утворень (включаючи лімфому Ходжкіна).

Застережні заходи при ревматоїдному артриті

Оскільки Сандімун Неорал може порушувати функцію нирок, повинен бути встановлений достовірний початковий рівень креатиніну сироватки як мінімум у 2 вимірюваннях, які передували лікуванню. Рівень креатиніну слід контролювати з двотижневими інтервалами протягом перших 3 місяців терапії і в подальшому - 1 раз на місяць. Після 6 місяців терапії креатинін сироватки потрібно

визначати кожні 4 - 8 тижнів залежно від стану основного захворювання, наявності супутньої терапії і супутніх захворювань. Частіший контроль потрібен при підвищенні дози Сандімуно Неоралу у разі призначення супутньої терапії нестероїдними протизапальними препаратами або підвищення їх дози. Якщо концентрація креатиніну сироватки залишається підвищеною більш ніж на 30% від початкових значень (до початку лікування) і більш ніж при одному вимірюванні, то необхідно знизити дозу. Якщо креатинін сироватки зростає більше ніж на 50%, необхідно знизити дозу на 50%. Ці рекомендації слід виконувати, навіть якщо значення концентрації креатиніну продовжує залишатись у межах лабораторної норми. Якщо зменшення дози не призводить до зниження рівня креатиніну протягом 1 місяця, лікування Сандімуном Неоралом потрібно припинити.

Припинити лікування необхідно і в тому випадку, коли під час лікування Сандімуном Неоралом виникає артеріальна гіпертонія, що не контролюється відповідною антигіпертензивною терапією.

Як і при іншому тривалому імуносупресивному лікуванні, слід пам'ятати про підвищення ризику виникнення лімфопроліферативних порушень. Особливої обережності слід дотримуватись при використанні Сандімуно Неоралу в комбінації з метотрексатом.

Застережні заходи при псоріазі

Оскільки Сандіmun Неорал може порушувати функцію нирок, потрібно встановити достовірний вихідний рівень креатиніну сироватки як мінімум у 2 вимірюваннях, що передують лікуванню. Рівень креатиніну слід контролювати з двотижневими інтервалами протягом перших 3 місяців терапії. У подальшому, якщо рівень креатиніну залишається стабільним, вимірювання слід проводити щомісяця. Якщо креатинін сироватки залишається підвищеним понад 30% від вихідних значень (до початку лікування) більше, ніж в одному вимірюванні, необхідно знизити дозу на 25 - 50%. Ці рекомендації слід виконувати, навіть якщо значення концентрації креатиніну продовжують залишатись у межах лабораторної норми. Якщо скорочення дози не призводить до зниження рівня креатиніну протягом 1 місяця, лікування Сандімуном Неоралом слід припинити.

Припинення лікування необхідно у тому випадку, коли під час лікування Сандімуном Неоралом виникає артеріальна гіпертонія, яка не контролюється відповідною антигіпертензивною терапією.

Призначення Сандімуно хворим літнього віку можливо лише у випадках інвалідизуючого псоріазу, при цьому потрібен пильний контроль функції нирок.

У хворих на псоріаз, які отримували лікування Сандімуном Неоралом, як і при іншому тривалому імуносупресивному лікуванні, відзначалося виникнення злоякісних новоутворень, особливо шкіри. За наявності уражень шкіри, не типових для псоріазу, і при підозрі на їх злоякісність або передраковий стан, слід провести біопсію до початку лікування Сандімуном Неоралом. Лікування Сандімуном Неоралом хворих із злоякісними або передраковими ураженнями можливо лише після відповідного лікування цих уражень і за відсутності альтернативної ефективної терапії.

У декількох хворих на псоріаз, що отримували Сандіmun Неорал, спостерігалися лімфопроліферативні захворювання. У цих випадках негайна відміна препарату дозволяла припинити процеси розростання тканин.

Пацієнти, що знаходяться на лікуванні Сандімуном Неоралом, не повинні одночасно отримувати ультрафіолетове В-опромінювання або ПУВА - терапію.

Застережні заходи при atopічному дерматиті

Оскільки Сандіmun Неорал може порушувати функцію нирок, потрібно встановити достовірний вихідний рівень креатиніну сироватки як мінімум у 2 вимірюваннях, що передують лікуванню. Рівень креатиніну слід контролювати з двотижневими інтервалами протягом перших 3 місяців терапії. У подальшому, якщо рівень креатиніну залишається стабільним, вимірювання слід проводити з інтервалом в 1 місяць. Якщо креатинін сироватки залишається підвищеним понад 30% від вихідних значень (до початку лікування) більше, ніж в одному вимірюванні, необхідно знизити дозу на 25 - 50%. Ці рекомендації слід виконувати, навіть якщо значення концентрації креатиніну продовжують залишатись у межах лабораторної норми. Якщо скорочення дози не призводить до зниження рівня креатиніну протягом 1 місяця, лікування Сандімуном Неоралом слід припинити.

Припинити лікування необхідно у тому випадку, коли під час лікування Сандімуном Неоралом виникає артеріальна гіпертонія, яка не контролюється відповідною антигіпертензивною терапією.

Досвід застосування Сандімуна Неоралу для лікування дітей, хворих на atopічний дерматит, на сьогодні обмежений.

Призначати Сандіmun хворим похилого віку можливо лише у випадках блокуючого atopічного дерматиту, при цьому потрібен пильний контроль функції нирок.

Доброякісна лімфоаденопатія звичайно пов'язана з припливами при atopічному дерматиті і звичайно проходить самостійно або при загальному поліпшенні перебігу захворювання. Лімфоаденопатію, яка виникла на фоні лікування циклоспорином, слід регулярно контролювати. Лімфоаденопатія, яка зберігається, незважаючи на зменшення активності захворювання, повинна підлягати біопсії для виключення наявності лімфоми.

Випадки простого герпесу активного перебігу слід вилікувати до початку лікування Сандімуном Неоралом, але поява простого герпесу не є причиною для відміни препарату, якщо лікування вже розпочато, за винятком тяжких випадків.

Шкірні інфекційні захворювання, спричинені *Staphylococcus aureus*, не є абсолютним протипоказанням для терапії Сандімуном Неоралом, але повинні контролюватися застосуванням відповідних антибактеріальних препаратів. Слід уникати призначення еритроміцину для перорального застосування, оскільки він має здатність підвищувати концентрацію циклоспоринолу в крові, але за відсутності альтернативної терапії рекомендується пильно контролювати концентрацію циклоспоринолу в крові, ниркову функцію і наявність побічних ефектів циклоспоринолу.

Через потенційний ризик виникнення злоякісних пухлин шкіри при лікуванні Сандімуном Неоралом хворих слід попереджувати про необхідність уникати прямого впливу сонячних променів та ультрафіолетового опромінювання типу В або ПУВА терапії.

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

Даних немає. Водіям та операторам складних механізмів слід враховувати імовірність побічних ефектів з боку нервової та кістково-м'язової систем, які можуть знижувати увагу та швидкість реакції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Взаємодія з лікарськими засобами: різні препарати можуть підвищувати або знижувати концентрації циклоспоринолу в плазмі або крові за рахунок конкурентного пригнічення або індукції ферментів печінки, які беруть участь у метаболізмі і виведенні циклоспоринолу, зокрема ізоферментів цитохрому СYP3A4. Циклоспорин є інгібітором СYP3A4, а також перешкоджає транспортній функції П-глікопротеїну у транспортуванні багатьох лікарських засобів, що може підвищувати рівень вмісту в плазмі супутніх медикаментів, що є субстратами для цього ферменту та/або їм переносяться.

Препарати, що підвищують концентрації циклоспоринолу в плазмі або крові: деякі антибіотики-макроліди (в основному еритроміцин), азитроміцин і кларитроміцин; кетоконазол, флуконазол, ітраконазол; вориконазол, дилтіазем, никардипін, верапаміл; метоклопрамід; пероральні контрацептиви; даназол; метилпреднізолон (високі дози); алопуринол; аміодарон; холієва кислота та її похідні, інгібітори утворення протеази: імаїніб, колхіцин, нефазодон.

Препарати, що знижують концентрації циклоспоринолу в плазмі або крові: барбітурати, карбамазепін, окскарбазепін, фенітоїн, нафцилін, сульфадимідин при його в/в введенні; рифампіцин, октреотид; пробукол; орлістат; препарати, що містять звіробій продірявлений (*hypericum perforatum*); тиклопідин, сульфінриразон, тербінафін, бозентан.

Одночасне призначення циклоспоринолу та статинів:

Слід з обережністю одночасно застосовувати Сандіmun Неорал і статини у зв'язку з можливістю розвитку таких явищ як напруження м'язів, поява м'язових болів, зокрема слабкості, міозиту і, в окремих випадках, гострого некрозу кісткових м'язів, у випадках одночасного призначення циклоспоринолу та ловастатину (*lovastatin*), симвастатину (*simvastatin*), атростаїтину (*atorvastatin*), правостаїтину (*pravastatin*), та, рідше, флувастатину (*fluvastatin*).

Препарати, що затримують калій в організмі: слід також дотримуватися обережності при

одночасному застосуванні циклоспорину з препаратами, що перешкоджають виведенню калію (наприклад, діуретики, що попереджують виведенню калію, інгібітори ангіотензин - утворюючих ферментів, антагоністи рецепторів ангіотензину II), або з препаратами, що містять калій, оскільки це може привести до значного підвищення вмісту калію в сироватці

Харчові взаємодії: є повідомлення про те, що грейпфрутовий сік призводить до підвищення біологічного накопичення циклоспорину при одночасному вживанні.

Інші важливі взаємодії.

Слід з обережністю одночасно застосовувати Сандіmun Неорал і препарати, що чинять нефротоксичну дію, наприклад, аміноглікозиди (у тому числі гентаміцин, тобраміцин, амфотерицин Б, цiproфлoксацин, ванкомицин, триметоприм + сульфаметоксазол; нестероїдні протизапальні препарати (у тому числі диклофенак, напроксен, суліндак; мелфалан, гістамінні антагоністи H₂-рецепторів (наприклад, циметидин, ранітидин; метотрексат).

Поєднане застосування ніфедипіну і циклоспорину може призводити до вираженішої гіперплазії ясен, ніж при монотерапії циклоспорином.

Після одночасного призначення циклоспорину та лерканідипіну значення AUC лерканідипіну зростає втричі, значення AUC циклоспорину – на 21%.

Рекомендації.

Коли не можна не призначати терапію з потенційною взаємодією з циклоспорином, треба дотримуватися таких рекомендацій:

під час застосування ліків, які, можливо, спричинюють нефротоксичний синергізм, треба уважно моніторувати показники функції нирок (рівень креатиніну). У випадку недостатньої функції нирок дозу препарату, що призначається одночасно з циклоспорином, треба негайно відкоригувати або відмінити з подальшим призначенням альтернативного лікування;

препарати, які зменшують або збільшують біоаккумуляцію циклоспорину, що спостерігається у хворих з трансплантацією (вимір рівня циклоспорину у сироватці), негайно відмінюються або коригується доза циклоспорину під контролем показників функції нирок;

нестероїдні протизапальні препарати з вираженим ефектом “першого проходження” через печінку (наприклад, диклофенак) повинні призначатися в менших дозах, ніж хворим, які не одержують циклоспорин;

у випадку призначення дигоксину, колхіцину або інгібіторами HMG-CoA – статинів (ловастатин, симвастатин, аторвастатин або правастатин) одночасно з циклоспорином треба контролювати клінічне виникнення показників токсичних проявів цих препаратів та адекватно зменшувати їх дозування або відмінити у випадку цих токсичних проявів.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Циклоспорин (відомий як циклоспорин А) являє собою циклічний поліпептид, до складу якого входять 11 амінокислот. Циклоспорин є сильнодіючим імуносупресивним препаратом, який у тварин збільшує час життя алогенних трансплантатів шкіри, серця, нирок, підшлункової залози, кісткового мозку, тонкого кишечника, легенів. Циклоспорин пригнічує розвиток реакцій клітинного типу, включаючи імунітет відносно алотрансплантата, шкірну чутливість сповільненого типу, експериментальний алергічний енцефаломієліт, артрит, зумовлений ад'ювантом Фройнда, хворобу "трансплантат проти хазяїна" (ХТПХ) і залежне від Т-лімфоцитів утворення антитіл. На клітинному рівні він пригнічує утворення і вивільнення лімфокінів, включаючи інтерлейкін 2 (фактор росту Т-лімфоцитів). Циклоспорин блокує лімфоцити у стані спокою у фазі G₀ або G₁ клітинного циклу і пригнічує антигензалежне вивільнення лімфокінів активованими Т-лімфоцитами. Всі отримані дані свідчать про те, що циклоспорин діє на лімфоцити специфічно і оборотно. На відміну від цитостатиків, він не пригнічує гемопоез і не впливає на функцію фагоцитів. Пацієнти, які отримують Сандіmun, меншою мірою схильні до інфекцій, ніж пацієнти, які отримують інші імуносупресивні препарати.

Були проведені успішні операції з пересадки кісткового мозку і солідних органів у людини із застосуванням Сандімуну для запобігання і лікування відторгнення і ХТПХ. Позитивні ефекти

Сандімуну також були продемонстровані при лікуванні різних станів, які за своєю природою є автоімунними або можуть розглядатися як такі.

Фармакокінетика.

Сандімун Неорал - лікарська форма, заснована на мікроемulsionній принципі дії, тому при її застосуванні спостерігається виражена прямо пропорційна залежність ефектів циклоспорину від його дози, більш постійний профіль абсорбції і менш виражений вплив з боку супровідного прийому їжі і добових біоритмів. Розчин являє собою мікроемulsionний прекоцентрат, який, як було доведено дослідженнями фармакокінетичних властивостей та результатами клінічних досліджень, забезпечує значно більшу виражену кореляцію між базальною концентрацією циклоспорину та його дією. Крім того, при проведенні підтримуючої терапії Сандімуном Неоралом забезпечується більш постійний вплив циклоспорину протягом дня, а також протягом усього лікування.

Циклоспорин розподіляється більшою мірою поза кров'яним руслом. У крові 33 - 47% циклоспорину знаходяться у плазмі, 4 - 9% - у лімфоцитах, 5 - 12% - у гранулоцитах і 41 - 58% - в еритроцитах. Зв'язування з білками плазми (переважно ліпопротеїнами) досягає приблизно 90%.

Циклоспорин значною мірою зазнає біотрансформації, внаслідок чого утворюються приблизно 15 метаболітів. Не існує будь-якого одного головного шляху метаболізму. Препарат виводиться переважно з жовчю і тільки 6% введеної перорально дози виводиться із сечею (причому у незмінному стані виводиться лише 0,1%).

Величини кінцевого періоду напіввиведення циклоспорину досить варіабельні, що залежить від застосованого методу визначення і досліджуваного контингенту хворих. Значення кінцевого періоду напіввиведення коливаються від 6,3 години у здорових добровольців до 20,4 години у пацієнтів з тяжкими захворюваннями печінки.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: м'які желатинові капсули

жовто-білого кольору з надписом червоного кольору «NVR 10» для капсул 10 мг;

сіро-голубого кольору з надписом червоного кольору «NVR 25 mg» для капсул 25 мг;

жовто-білого кольору з надписом червоного кольору «NVR 50 mg» для капсул 50 мг;

сіро-голубого кольору з надписом червоного кольору «NVR 100 mg» для капсул 100 мг;

Термін придатності. 3 роки.

Препарат не слід застосовувати після терміну, відзначеного EXP на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Капсули по 10 мг № 60, по 25 мг № 50, по 50 мг № 50, по 100 мг № 50 в блістері у коробці з картоном.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Р.П. Шерер ГмбХ та Ко. КГ, (Німеччина) / R.P.Scherer GmbH & Co. KG, (Germany).

Місцезнаходження. Р.П. Шерер ГмбХ та Ко КГ, 69412 Ебербах / Баден, Німеччина.

Виробник. Новартіс Фарма Штейн АГ.

Місцезнаходження. Шаффхаузерштрассе СН - 4332, Штейн, Швейцарія.