ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

САНДІМУН НЕОРАЛ®

(SANDIMMUN NEORAL®)

Склад:

діюча речовина: ciclosporin;

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

допоміжні речовини: олія рицинова поліетоксильована, гідрогенізована; моно- та ди-тригліцериди кукурудзяної олії; етанол безводний; пропіленгліколь; α-токоферол;

оболонка капсул: желатин, пропіленгліколь, гліцерин (85 %), залишкові розчинники, титану діоксид (Е 171), заліза оксид чорний (Е 172) – тільки для капсул 25 мг та 100 мг;

чорнило червоне харчове: кислота кармінова (Е 120), алюмінію хлорид гексагідрат, натрію гідроксид, пропіленгліколь, гіпромелоза, спирт ізопропіловий, вода очищена.

Лікарська форма. Капсули м’які.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули 10 мг – овальні м’які желатинові капсули жовто-білого кольору з надписом червоного кольору NVR 10;

капсули 25 мг – овальні м’які желатинові капсули сіро-голубого кольору з надписом червоного кольору NVR 25 mg;

капсули 50 мг – продовгуваті м’які желатинові капсули жовто-білого кольору з надписом червоного кольору NVR 50 mg;

капсули 100 мг – продовгуваті м’які желатинові капсули сіро-голубого кольору з надписом червоного кольору NVR 100 mg.

Вміст капсул:

прозора, від жовтого до блідо-жовтого кольору або від коричнювато-жовтого до блідого коричнювато-жовтого кольору рідина.

Рідина містить маслянисті компоненти натурального походження, які можуть тверднути при низькій температурі. Желеподібні утворення можуть спостерігатися при температурі нижче 20 °С, які зникають при температурах вище 30 °С. Незначні пластівці або легкий осад можуть ще спостерігатися. Це не впливає на якість капсул.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби. Імуносупресанти. Інгібітори кальциневрину. Циклоспорин.

Код АТХ L04A D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Циклоспорин (також відомий як циклоспорин А) являє собою циклічний поліпептид, до складу якого входять 11 амінокислот. Це сильнодіючий імуносупресивний препарат, який у тварин збільшує час життя алотрансплантатів шкіри, серця, нирок, підшлункової залози, кісткового мозку, тонкого кишечнику і легень.

Дослідження демонструють, що циклоспорин пригнічує розвиток клітинно-опосередкованих реакцій, включаючи імунітет відносно алотрансплантата, шкірну чутливість уповільненого типу, експериментальний алергічний енцефаломієліт, артрит, зумовлений ад'ювантом Фрейнда, реакцію «трансплантат проти хазяїна» (РТПХ) та залежне від Т-лімфоцитів утворення антитіл. Циклоспорин блокує лімфоцити у стані спокою у фазі G_0 або на ранній G_1 фазі клітинного циклу, інгібує антигензалежне вивільнення лімфокінів активованими Т-лімфоцитами і пригнічує на клітинному рівні продукування та вивільнення лімфокінів, у тому числі інтерлейкіну 2 (фактора росту Т-клітин, TCGF). Усі наявні дані свідчать про специфічну та оборотну дію циклоспорину на лімфоцити. Він не спричиняє порушень гемопоезу та не впливає на функцію фагоцитів, на відміну від цитостатиків. Таким чином, пацієнти, які приймають циклоспорин після трансплантації, менш схильні до інфекційних захворювань, ніж ті, хто приймає інші імуносупресивні препарати.

Проведено успішні алогенні трансплантації солідних органів та кісткового мозку із застосуванням циклоспорину для профілактики і лікування відторгнення трансплантата та хвороби «трансплантат проти хазяїна» у людей. Циклоспорин застосовувався як позитивним на вірус гепатиту С (HVC), так і HVC-негативним реципієнтам трансплантатів печінки. Позитивні ефекти терапії циклоспорином також відзначені при лікуванні низки патологій, що мали встановлену або можливу аутоімунну природу.

Сандімун Неорал® є преконцентратом мікроемульсії; справжня мікроемульсія, що утворюється відразу після контакту розчину з водою (у вигляді напоїв або шлункового соку), зменшує змінність фармакокінетичних параметрів; забезпечується лінійна залежність між дозою та експозицією циклоспорину.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Після перорального прийому препарату Сандімун Неорал® пікова концентрація циклоспорину у крові досягається через 1–2 години. Абсолютна пероральна біодоступність циклоспорину при

застосуванні препарату Сандімун Неорал® становить 20–50 %. При прийомі препарату Сандімун Неорал® з їжею з високим вмістом жирів спостерігається зниження значень AUC та C_{max} приблизно на 13 % та 33 %. Залежність між призначеною дозою та експозицією (AUC) циклоспорину у межах діапазону терапевтичних доз лінійна. Міжсуб'єктна та інтрасуб'єктна варіабельність значень AUC та C_{max} становить приблизно 10–20 %. При застосуванні препарату Сандімун Неорал® значення C_{max} зростають приблизно на 59 %, а біодоступність збільшується приблизно на 29 % порівняно з відповідними показниками при застосуванні препарату Сандімун. Наявні дані показують, що після переходу з прийому препарату Сандімун, м'яких желатинових капсул, на прийом препарату Сандімун Неорал® у співвідношенні доз 1:1 мінімальні концентрації у цільній крові є порівнянними і залишаються у межах цільового терапевтичного діапазону. Застосування препарату Сандімун Неорал® забезпечує більш виражену лінійну залежність між дозою та експозицією циклоспорину (AUC_B). Цей лікарський засіб порівняно із Сандімуном забезпечує більш стабільний профіль всмоктування, меншою мірою залежний від сумісного вживання їжі та добового ритму.

Розподіл

Циклоспорин розподіляється переважно в екстраваскулярному просторі, середній уявний об'єм розподілу становить 3,5 л/кг. У крові 33–47 % препарату знаходиться у плазмі крові, 4–9 % – у лімфоцитах, 5–12 % – у гранулоцитах та 41–58 % – в еритроцитах. У плазмі крові приблизно 90 % циклоспорину зв'язується з білками, переважно з ліпопротеїдами.

Біотрансформація

Циклоспорин активно біотрансформується з утворенням приблизно 15 метаболітів. Біотрансформація загалом відбувається у печінці під дією цитохрому P450 3A4 (CYP3A4), а основними шляхами метаболізму є моно-, дигідроксилювання та N-деметилювання різних ділянок молекули. Усі виявлені на даний час метаболіти містять повну пептидну структуру початкової сполуки; деякі з них мають слабку імуносупресивну активність (до однієї десятої активності лікарського засобу у незміненому вигляді).

Виведення

Виводиться препарат переважно з жовчю, і тільки 6 % прийнятої внутрішньо дози екскретується з сечею, з них 0,1 % дози виводиться із сечею у вигляді незміненого препарату.

Відзначається висока варіабельність даних щодо кінцевого періоду напіввиведення циклоспорину залежно від застосованого методу аналізу та цільової популяції. Кінцевий період напіввиведення знаходиться у діапазоні від 6,3 години у здорових добровольців до 20,4 години у пацієнтів із тяжкими захворюваннями печінки. Період напіввиведення у пацієнтів після трансплантації нирок становив приблизно 11 годин, значення варіювали від 4 до 25 годин.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції нирок

У дослідженні з участю пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності системний кліренс лікарського засобу становив приблизно дві третини від середнього системного кліренсу у пацієнтів із нормальною функцією нирок. За допомогою діалізу виводиться менше 1 % прийнятої дози.

Пацієнти з порушенням функції печінки

У пацієнтів з порушенням функції печінки можливе дво- або триразове підвищення експозиції циклоспорину. У дослідженні з участю пацієнтів із тяжкими захворюваннями печінки та підтвердженим біопсією цирозом кінцевий період напіввиведення становив 20,4 години (значення варіювали від 10,8 до 48 годин) порівняно з 7,4–11 годинами у здорових добровольців.

Діти

Дані фармакокінетики лікарського засобу Сандімун Неорал® при застосуванні дітям дуже обмежені. У 15 пацієнтів після трансплантації нирок віком 3–16 років кліренс циклоспорину з цільної крові після внутрішньовенного введення Сандімуну становив 10,6 ± 3,7 мл/хв/кг (метод визначення – PIA Cyclo-trac). У дослідженні з участю 7 пацієнтів після трансплантації нирок віком 2–16 років кліренс циклоспорину становив 9,8–15,5 мл/хв/кг. У 9 пацієнтів після трансплантації печінки віком 0,65–6 років кліренс становив 9,3 ± 5,4 мл/хв/кг (метод визначення – ВЕРХ). Відмінності у біодоступності між препаратами Сандімун Неорал® та Сандімун у дітей подібні до відмінностей, що спостерігалися у дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Показання при трансплантаціях

Трансплантація солідних органів:

- запобігання відторгненню трансплантатів солідних органів;

- лікування відторгнення трансплантата у пацієнтів, які раніше отримували лікування іншими імуносупресивними препаратами.

Трансплантація кісткового мозку:

- запобігання відторгненню алогенного трансплантата кісткового мозку та трансплантата стовбурових клітин;

- запобігання та лікування реакції «трансплантат проти хазяїна».

Показання, не пов’язані з трансплантацією

Ендогенний увеїт:

- активний середній або задній увеїт, що загрожує втратою зору, неінфекційної етіології у випадках, коли альтернативне лікування виявилося неефективним або неприйнятним через побічні реакції;

- увеїт при захворюванні Бехчета з повторними загостреннями запалення із залученням сітківки ока без неврологічної симптоматики.

Нефротичний синдром:

- стероїдозалежний або стероїдорезистентний нефротичний синдром внаслідок мінімальних змін при первинному гломерулонефриті, фокальний сегментарний гломерулосклероз або мембранозний гломерулонефрит.

Індукція або підтримання ремісії:

- підтримання ремісії, спричиненої кортикостероїдами, що уможливлює їх відміну.

Ревматоїдний артрит:

- лікування тяжких форм активного ревматоїдного артриту.

Псоріаз:

- тяжкі форми псоріазу, коли стандартне лікування виявилося неефективним або неприйнятним.

Атопічний дерматит:

- лікування тяжких форм атопічного дерматиту при необхідності системної терапії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до циклоспорину або до будь-яких з допоміжних речовин препарату. Одночасне застосування з лікарськими засобами, що містять *Hypericum perforatum* (звіробій звичайний) через ризик зниження концентрації циклоспорину у крові і, таким чином, зниження терапевтичного ефекту.

Одночасне застосування з лікарськими засобами, що є субстратами мультилікарського ефлюксного переносника Р-глікопротеїну (Pgp) або органічних аніонів транспортних білків (ОАТБ), підвищення концентрації у плазмі крові яких пов’язане з розвитком серйозних побічних реакцій та/або побічних реакцій, що загрожують життю, наприклад з бозентаном, дабігатрану етексилатом та аліскіреном.

Також можливі такі протипоказання:

- Ниркова недостатність, за винятком хворих з нефротичним синдромом та помірно підвищеними вихідними концентраціями креатиніну максимум до 200 мкмоль/л у дорослих та 140 мкмоль/л у дітей. При нефротичному синдромі дозволяється обережне лікування із застосуванням доз не вище 2,5 мг/кг/добу, лише в тому випадку, коли застосування циклоспорину сприяє нормалізації показників креатиніну, підвищених внаслідок захворювання.

- Недостатньо контрольована гіпертензія.

- Недостатньо контрольована інфекція.

Наявність в анамнезі відомих або діагностованих злоякісних новоутворень будь-якого виду, за винятком передракового стану або злоякісних уражень шкіри після лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Харчові взаємодії

При супутньому застосуванні грейпфрутів або грейпфрутового соку було виявлено зростання біодоступності циклоспорину.

Лікарські взаємодії

Нижче зазначено препарати, для яких взаємодії добре задокументовані і вважаються клінічно значущими.

Як відомо, ряд препаратів збільшує або зменшує концентрацію циклоспорину у плазмі крові або цільній крові шляхом інгібування або індукції дії ферментів, особливо CYP3A4, що беруть участь у метаболізмі циклоспорину. Також циклоспорин є інгібітором CYP3A4, мультилікарського ефлюксного переносника Р-глікопротеїну або органічних аніонів транспортних білків. Це може підвищувати плазмові концентрації одночасно застосовуваних медичних препаратів, що є субстратами CYP3A4 та/або цих переносників.

Лікарські засоби, що знижують або підвищують біодоступність циклоспорину
Часті визначення рівня циклоспорину в крові слід проводити у реципієнтів трансплантатів, особливо на початку та в кінці лікування іншим препаратом, а дозування препарату Сандімун Неорал® слід коригувати у разі необхідності.

У пацієнтів, які проходять лікування за показаннями, не пов’язаними із трансплантацією, взаємозв’язок між концентрацією у крові та клінічними ефектами менш вивчений. При одночасному застосуванні лікарських засобів, що підвищують концентрацію циклоспорину, більш доцільним, ніж вимірювання рівня у крові, може бути часте проведення оцінки функції нирок та ретельний моніторинг пов’язаних із застосуванням циклоспорину побічних ефектів.

Препарати, що знижують концентрації циклоспорину

Очікується, що всі індуктори CYP3A4 та/або Р-глікопротеїну будуть знижувати концентрацію циклоспорину.

Приклади лікарських засобів, що знижують концентрацію циклоспорину: барбітурати, карбамазепін, окскарбазепін, фенітоїн, нафцилін, сульфадимідин внутрішньовенно, рифампіцин, октреотид, орлістат, пробукол, триметоприм внутрішньовенно, препарати, що містять звіробій звичайний, тиклопідин, сульфінпіразон, тербінафін, бозентан.

Рифампіцин є індуктором метаболізму циклоспорину у кишечнику та печінці. Тому при сумісному застосуванні може виникнути необхідність у збільшенні дози циклоспорину у 3–5 разів.

Октреотид знижує пероральне всмоктування циклоспорину, внаслідок чого може знадобитися збільшення дози циклоспорину на 50 % або перехід на лікарську форму для внутрішньовенного введення.

Препарати, що збільшують концентрації циклоспорину

Усі інгібітори CYP3A4 та/або Р-глікопротеїну можуть підвищувати концентрацію циклоспорину. Приклади таких лікарських засобів: хлорохін, нікардипін, метоклопрамід, пероральні контрацептиви, метилпреднізолон (високі дози), алопуринол, холієва кислота та її похідні,

інгібітори протеази, іматиніб, колхіцин, нефазодон.

Антибіотики групи макролідів: еритроміцин може підвищувати експозицію циклоспорину у 4–7 разів, що інколи є причиною нефротоксичності. Повідомлялося, що *кларитроміцин* удвічі підвищує експозицію циклоспорину. *Азитроміцин* підвищує концентрацію циклоспорину приблизно на 20 %.

Антибіотики групи азолів: кетоконазол, флуконазол, ітраконазол та вориконазол здатні підвищувати експозицію циклоспорину більше ніж удвічі.

Верапаміл підвищує концентрацію циклоспорину у крові у 2–3 рази.

Одночасне призначення з *телапревіром* призводило до підвищення нормалізованого значення експозиції (AUC) циклоспорину приблизно у 4,64 раза.

Аміодарон значно підвищує концентрацію циклоспорину у плазмі крові одночасно з підвищенням концентрації сироваткового креатиніну. Така взаємодія можлива через тривалий проміжок часу після відміни аміодарону завдяки дуже довгому періоду напіввиведення цього лікарського засобу (близько 50 діб).

Повідомлялося, що *даназол* підвищує концентрацію циклоспорину у крові приблизно на 50 %.

Дилтіазем (у дозі 90 мг на добу) здатний призводити до підвищення плазмової концентрації циклоспорину на 50 %.

Іматиніб може посилювати експозицію циклоспорину та підвищувати C_{max} цього лікарського засобу приблизно на 20 %.

Комбінації з підвищеним ризиком нефротоксичності

Необхідна обережність при одночасному застосуванні циклоспорину з іншими препаратами, що чинять нефротоксичну синергічну дію, такими як аміноглікозиди (включаючи гентаміцин та тобраміцин), амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкоміцин, триметоприм (сульфаметоксазол), похідні фібрової кислоти (наприклад безафібрат, фенофібрат), нестероїдні протизапальні препарати (включаючи диклофенак, індометацин, напроксен та суліндак), мелфалан, антагоністи гістамінових H_2-рецепторів (наприклад циметидин, ранітидин), метотрексат, такролімус.

Рекомендації

Якщо спільного прийому лікарських засобів, про які повідомляється, що вони взаємодіють із препаратом Сандімун Неорал®, неможливо уникнути, слід дотримуватися таких основних рекомендацій:

При одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що можуть проявляти нефротоксичну синергічну дію, необхідно проводити ретельний моніторинг функції нирок. При виникненні вираженого порушення функції нирок слід зменшити дозу сумісно застосовуваного лікарського засобу або розглянути можливості альтернативної терапії.

У реципієнтів трансплантатів спостерігалися поодинокі випадки значної, але оборотної ниркової дисфункції (із відповідним збільшенням креатиніну в сироватці крові) після одночасного застосування фібратів (наприклад безафібрату, фенофібрату). Тому ниркову

функцію потрібно ретельно контролювати у таких пацієнтів. У разі значної ниркової дисфункції сумісне застосування препаратів слід відмінити.

Слід уникати супутнього застосування такролімусу через підвищення ризику розвитку нефротоксичності та фармакокінетичну взаємодію із залученням CYP3A4 та/або P-gp.

Вплив циклоспорину на інші лікарські засоби

Циклоспорин може знижувати кліренс дигоксину, колхіцину, преднізолону, інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів), етопозиду, аліскірену, бозентану та дабігатрану.

Сильна інтоксикація наперстянкою спостерігалася протягом кількох днів після початку терапії циклоспорином у деяких пацієнтів, які отримували дигоксин. Повідомлялося про потенціал циклоспорину посилювати токсичні ефекти колхіцину, такі як міопатія та нейропатія, особливо у пацієнтів з нирковою дисфункцією.

У медичних публікаціях та постмаркетингових дослідженнях описано випадки міотоксичності, включаючи м'язовий біль та слабкість, міозит та рабдоміоліз, у пацієнтів, що приймали циклоспорин одночасно з ловастатином, симвастатином, аторвастатином, правастатином, а також флувастатином (у рідких випадках). При одночасному застосуванні з циклоспорином дозу вказаних статинів потрібно зменшити відповідно до вказівок, наведених в інформації про призначення. Терапію статинами можна тимчасово відмінити пацієнтам із симптомами міопатії або пацієнтам із факторами ризику розвитку тяжких порушень функції нирок, включаючи вторинну ниркову недостатність, що розвинулася внаслідок рабдоміолізу.

Одночасне застосування *ніфедипіну* з циклоспорином може призвести до збільшення частоти гіперплазії ясен порівняно з такою у разі прийому тільки циклоспорину.

Після сумісного призначення циклоспорину та *лерканідипіну* значення AUC останнього збільшувалося у 3 рази, а значення AUC циклоспорину підвищувалося на 21 %. Тому слід уникати одночасного застосування циклоспорину з лерканідипіном. Прийом циклоспорину через 3 години після лерканідипіну не призводив до змін AUC останнього, але значення AUC циклоспорину підвищувалося на 27 %. Тому дану комбінацію слід застосовувати з обережністю з інтервалом між прийомом лікарських засобів щонайменше у 3 години.

Перевагу слід віддати антигіпертензивному засобу, який не має фармакокінетичних взаємодій з циклоспорином.

Після одночасного введення циклоспорину та аліскірену спостерігалося зростання C_{max} аліскірену, субстрату P-gp, приблизно у 2,5 раза та зростання AUC приблизно у 5 разів. Однак фармакокінетичний профіль циклоспорину не зазнавав суттєвих змін.

Одночасне застосування дабігатрану екстексилату також не рекомендоване через інгібуючу активність циклоспорину відносно P-gp. Дабігатран має вузький терапевтичний індекс, а підвищення концентрації в плазмі крові супроводжується підвищеним ризиком кровотечі.

Встановлено, що одночасне застосування диклофенаку та циклоспорину призводить до значного зростання біодоступності диклофенаку з можливим розвитком ниркової недостатності, що має оборотний характер. Найбільш вірогідно, що це зростання спричинене зниженням високого ефекту «першого проходження» диклофенаку. Одночасне застосування циклоспорину та НПЗП, що мають низький ефект «першого проходження» (таких як ацетилсаліцилова кислота), як правило, не пов'язане зі зростанням їх біодоступності.

Підвищення сироваткового креатиніну спостерігалося під час досліджень при одночасному застосуванні еверолімусу або сиролімусу та повних доз циклоспорину у вигляді мікроемульсії. Цей ефект часто має оборотний характер при зменшенні доз циклоспорину. Еверолімус та сиролімус лише незначним чином впливають на фармакокінетику циклоспорину. Одночасне застосування циклоспорину значно збільшує концентрацію еверолімусу та сиролімусу у крові.

З обережністю потрібно призначати циклоспорин та калійзберігаючі препарати (наприклад калійзберігаючі діуретики, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II) або препарати, що містять калій, тому що це може призвести до значного збільшення рівня калію у сироватці крові.

Циклоспорин також може збільшувати плазмові рівні репаглініду, тим самим збільшуючи ризик виникнення гіпоглікемії.

Сумісне призначення *бозентану* з циклоспорином здоровим добровольцям на 35 % знижує експозицію циклоспорину, при цьому експозиція бозентану збільшується приблизно в 2 рази. Тому не рекомендується сумісно призначати циклоспорин з бозентаном.

Застосування повторних доз *амбрізентану* та циклоспорину здоровим добровольцям призводило до підвищення експозиції амбрізентану приблизно у 2 рази, тоді як експозиція циклоспорину посилювалася незначно (приблизно на 10 %).

В онкологічних хворих при сумісному застосуванні внутрішньовенних форм *антрациклінових антибіотиків (наприклад доксорубіцину, мітоксантрону, даунорубіцину)* та дуже високих доз циклоспорину спостерігалося значне підвищення експозиції антрациклінових антибіотиків.

Дигоксин, колхіцин, інгібітори ГМГ-КоА-редуктази. Якщо будь-який із цих лікарських засобів призначається одночасно з препаратом Сандімун Неорал®, необхідний ретельний клінічний моніторинг, щоб здійснити раннє виявлення токсичних ефектів та подальше зменшення дози або відміни препарату.

Взаємодія лікарських препаратів частіше спостерігається у пацієнтів літнього віку.

Під час терапії циклоспорином ефективність вакцинації може бути знижена. Слід уникати застосування живих ослаблених вакцин.

Діти

Дослідження лікарської взаємодії проводили з участю винятково дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Сандімун Неорал® призначають лише лікарі, які мають досвід проведення імуносупресивної терапії і можуть забезпечити проведення необхідних додаткових обстежень (регулярне повне об’єктивне дослідження, контроль артеріального тиску, лабораторні дослідження). Пацієнти, які перенесли трансплантацію і приймають Сандімун Неорал®, повинні перебувати тільки у тих медичних закладах, що забезпечені необхідним лабораторним та медичним устаткуванням. Лікарю, відповідальному за проведення підтримуючої терапії, слід надати всю інформацію, необхідну для правильного догляду за пацієнтом.

Всмоктування інгібіторів кальциневрину може порушуватись у пацієнтів з цистичним фіброзом.

Подібно до інших імуносупресантів, циклоспорин підвищує ризик розвитку лімфом та інших

злоякісних пухлин, зокрема пухлин шкіри. Необхідно проводити регулярні обстеження пацієнтів, які тривалий час отримують Сандімун Неорал®, для забезпечення ранньої діагностики. Лікування необхідно відмінити, якщо діагностовано передраковий стан або пухлину. Є підстави вважати, що підвищений ризик пов'язаний зі ступенем та тривалістю імуносупресії, а не із застосуванням конкретних засобів.

Тому лікування згідно з режимом, що включає кілька імуносупресантів (у тому числі циклоспорин), слід застосовувати з обережністю, оскільки це може призвести до розвитку лімфопроліферативних розладів та пухлин солідних органів, інколи з летальним наслідком.

З огляду на потенційний ризик злоякісних новоутворень шкіри пацієнтам, які приймають Сандімун Неорал®, зокрема тим, хто лікується з приводу псоріазу чи атопічного дерматиту, необхідно рекомендувати уникати надмірного впливу сонячного проміння без належного захисту і не приймати одночасно опромінення ультрафіолетовими променями В чи PUVA-фотохіміотерапії.

Інфекції

Як і у разі застосування інших імуносупресантів застосування циклоспорину призводить до розвитку різних бактеріальних, грибкових, паразитарних та вірусних інфекцій, часто з участю опортуністичних патогенів. У пацієнтів, які отримують циклоспорин, було виявлено активацію латентної інфекції поліомавірусу, що може призвести до виникнення нефропатії, пов'язаної з поліомавірусом (PVAN), зокрема ВК-вірусної нефропатії (BKVN) або прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії, пов'язаної з JC-вірусом (PML). Ці проблеми часто вторинні відносно високої імуносупресії і їх слід розглядати у диференційній діагностиці імуносупресивних пацієнтів із погіршенням функції нирок або неврологічними симптомами. Повідомлялося про серйозні та/або летальні наслідки. Потрібно використовувати ефективні профілактичні та терапевтичні стратегії, особливо пацієнтам, які потребують багаторазової довготривалої імуносупресивної терапії. Слід зменшити загальну імуносупресію у пацієнтів з PVAN або PML, але знижена імуносупресія також може поставити під загрозу трансплантат.

Токсичний вплив на нирки

Протягом перших декількох тижнів лікування препаратом Сандімун Неорал® частим та потенційно серйозним ускладненням є підвищення рівнів сироваткового креатиніну та сечовини. Ці функціональні зміни залежать від дози і мають оборотний характер, зазвичай показники повертаються до нормальних значень зі зниженням дози. У деяких пацієнтів довготривале застосування препарату може призвести до появи структурних змін у нирках (наприклад до інтерстиціального фіброзу), які слід відрізняти від ознак хронічного відторгнення у пацієнтів із трансплантованою ниркою. Таким чином, необхідним є частий моніторинг функції нирок згідно з місцевими рекомендаціями та з урахуванням конкретних показань до призначення лікарського засобу.

Гепатотоксичність

Сандімун Неорал® також може спричинити дозозалежне оборотне підвищення рівня білірубіну у сироватці крові, іноді – підвищення рівнів ферментів печінки. Існують запитані та спонтанні повідомлення про гепатотоксичність та ураження печінки, включаючи холестаз, жовтяницю, гепатит та печінкову недостатність, у пацієнтів, які отримували лікування циклоспорином. Більшість повідомлень стосувалися пацієнтів із суттєвими супутніми захворюваннями, основними патологічними станами та іншими одночасно діючими факторами, у тому числі інфекційними ускладненнями та супутнім медикаментозним лікуванням з потенціалом

гепатотоксичності. У деяких випадках, переважно у пацієнтів із трансплантатами, повідомлялося про летальні наслідки.

Потрібно проводити регулярний контроль відповідних показників функції печінки, якщо необхідно, зменшити дозу у разі відхилень цих показників від норми.

Пацієнти літнього віку (від 65 років)

Необхідно особливо ретельно контролювати функцію нирок у пацієнтів літнього віку.

Моніторинг рівнів циклоспорину

При застосуванні препарату Сандімун Неорал® пацієнтам після трансплантації важливим заходом безпеки є систематичний моніторинг концентрації циклоспорину у крові. Рівні циклоспорину у крові найкраще визначати з використанням специфічних моноклональних антитіл (визначення кількості незміненого препарату). Проте можна використовувати і високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) (також для визначення кількості незміненого препарату). При кількісному визначенні у плазмі крові або сироватці потрібно застосовувати стандартний метод розділення (час і температура).

У реципієнтів з трансплантованою печінкою контроль рівнів у крові на початку лікування потрібно проводити або за допомогою тільки специфічних моноклональних антитіл, або за допомогою паралельних визначень з використанням специфічних і неспецифічних моноклональних антитіл для того, щоб забезпечити відповідний ступінь імуносупресії.

Також потрібно пам’ятати, що рівень циклоспорину у крові, плазмі або сироватці є тільки одним із багатьох чинників, що впливають на клінічний стан пацієнта. Тому результати слід розглядати лише в контексті цілого ряду інших клінічних і біохімічних показників.

Моніторинг артеріального тиску

Протягом лікування препаратом Сандімун Неорал® необхідно регулярно контролювати показники артеріального тиску. Якщо виявиться наявність артеріальної гіпертензії, слід провести відповідне лікування для зниження артеріального тиску. Перевагу слід надавати антигіпертензивним лікарським засобам, що не впливають на фармакокінетику циклоспорину, наприклад ісрадипіну

Підвищення рівнів ліпідів у крові

Були окремі повідомлення щодо лікування препаратом Сандімун Неорал®, пов’язані з незначним підвищенням ліпідів у крові, яке мало оборотний характер; рівні ліпідів необхідно вимірювати до та через 1 місяць після початку лікування. У разі виявлення підвищеного рівня ліпідів слід зменшити частку жирів у раціоні та, якщо необхідно, зменшити дозу.

Гіперкаліємія

При прийомі циклоспорину зростає ризик виникнення гіперкаліємії, особливо у пацієнтів із нирковою дисфункцією. З обережністю призначати циклоспорин у комбінації з калійзберігаючими препаратами (наприклад з калійзберігаючими діуретиками, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту, антагоністами рецепторів ангіотензину II) або препаратами, що містять калій, або пацієнтам, які перебувають на дієті, багатій на вміст калію. У таких випадках рекомендовано контролювати рівні калію.

Гіпомагніємія

Прийом циклоспорину підвищує екскрецію магнію, що може призвести до розвитку симптоматичної гіпомагніємії, насамперед у перитрансплантаційний період. Протягом перитрансплантаційного періоду рекомендовано проводити контроль рівня магнію у сироватці крові, насамперед якщо спостерігаються неврологічні симптоми. Якщо це буде визнано за необхідне, додатково слід призначити препарати магнію.

Гіперурикемія

При лікуванні хворих з гіперурикемією необхідна обережність.

Живі атенуйовані вакцини

Під час лікування циклоспорином вакцинація може виявитися менш ефективною, а також необхідно уникати застосування живих атенуйованих вакцин.

Взаємодії

Слід з обережністю призначати циклоспорин одночасно з лікарськими засобами, що значно підвищують або знижують концентрацію циклоспорину у плазмі крові через інгібування або індукцію CYP3A4 та/або Р-глікопротеїну (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно проводити моніторинг щодо нефротоксичності при призначенні циклоспорину разом з активними речовинами, що підвищують концентрацію циклоспорину або проявляють синергізм у розвитку нефротоксичного ефекту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Слід уникати одночасного застосування циклоспорину і такролімусу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Циклоспорин є інгібітором CYP3A4, мультилікарського ефлюксного переносника Р-глікопротеїну та органічних аніонів транспортних білків (ОАТБ) і може підвищувати плазмові концентрації одночасно призначених лікарських засобів, що є субстратами даного ферменту та/або переносника, таких як дабігатран, аліскірен та бозентан. Слід бути обережним при одночасному застосуванні циклоспорину з такими лікарськими засобами або уникати їх сумісного призначення (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Циклоспорин посилює експозицію інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази (статинів). При одночасному застосуванні з циклоспорином дозу статинів слід зменшувати; сумісного застосування з деякими статинами слід уникати згідно з рекомендаціями, зазначеними в інструкціях для медичного застосування цих лікарських засобів. Терапію статинами необхідно тимчасово або остаточно припинити пацієнтам з ознаками та симптомами міопатії або наявністю факторів ризику розвитку тяжкого ураження нирок, включаючи ниркову недостатність на тлі рабдоміолізу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти із псоріазом повинні уникати одночасного застосування бета-адреноблокаторів або діуретиків.

Особливі допоміжні речовини

Сандімун Неорал® містить гідрогенізовану рицинову олію «Поліоксил 40», що може

спричинити шлункові розлади та діарею.

Пероральні лікарські форми препарату Сандімун Неорал® містять приблизно 12 % (об.) етанолу. Доза 500 мг препарату Сандімун Неорал® містить 500 мг етанолу, що є еквівалентом приблизно 15 мл пива чи 5 мл вина. Це може зашкодити залежним від алкоголю пацієнтам і потребує врахування при лікуванні вагітних та жінок, які годують груддю, пацієнтів із печінковими захворюваннями чи епілепсією, а також при застосуванні препарату дітям.

Додаткові запобіжні заходи при не пов'язаних з трансплантатами показаннях

Пацієнтам із порушенням функції нирок (за винятком пацієнтів із нефротичним синдромом із прийнятним ступенем ниркової недостатності), неконтрольованою артеріальною гіпертензією, неконтрольованими інфекціями або злоякісними пухлинами будь-якого типу не слід приймати циклоспорин.

До початку лікування слід провести надійну оцінку початкової функції нирок шляхом щонайменше двох вимірювань розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ). Часте проведення оцінки функції нирок під час терапії необхідне для правильного корегування доз.

Додаткові запобіжні заходи при ендогенному увеїті

Повідомлялося про можливий зв'язок між циклоспорином та неврологічними проявами синдрому Бехчета. Сандімун Неорал® слід з обережністю призначати пацієнтам із синдромом Бехчета при наявності неврологічних проявів. Слід проводити ретельний моніторинг неврологічного статусу таких осіб.

Додаткові запобіжні заходи при нефротичному синдромі

Пацієнтам із порушенням функції нирок на початковому рівні спочатку слід призначити дозу 2,5 мг/кг на добу і здійснювати дуже ретельний моніторинг.

У деяких пацієнтів можуть виникнути труднощі з визначенням індукованої препаратом Сандімун Неорал® ниркової дисфункції через зміни функції нирок, спричинені власне нефротичним синдромом. Цим пояснюється, чому у рідкісних випадках асоційовані з препаратом Сандімун Неорал® структуральні зміни у нирках спостерігаються без підвищення рівня креатиніну у сироватці крові. Слід розглянути можливість проведення біопсії нирок у пацієнтів зі стероїдзалежною нефропатією з мінімальними змінами, в яких терапія препаратом Сандімун Неорал® тривала більше 1 року.

Час від часу надходили повідомлення про виникнення злоякісних пухлин (включаючи ходжкінську лімфому) у пацієнтів із нефротичним синдромом, які отримували лікування імуносупресантами (включаючи циклоспорин).

Додаткові запобіжні заходи при ревматоїдному артриті

Після 6 місяців терапії функцію нирок потрібно визначати кожні 4–8 тижнів залежно від стабільності захворювання, одночасного медикаментозного лікування та супутніх захворювань. Частіші дослідження необхідні при підвищенні дози препарату Сандімун Неорал® або після початку одночасного лікування нестероїдними протизапальними препаратами чи у разі підвищення їх доз.

Відміна препарату також може бути необхідною, якщо артеріальна гіпертензія, що виникла на тлі терапії препаратом Сандімун Неорал®, не піддається контролю за допомогою відповідної

антигіпертензивної терапії.

Як і при тривалому застосуванні інших імуносупресивних лікарських засобів, слід враховувати підвищений ризик лімфопроліферативних розладів. Особливої обережності вимагає застосування препарату Сандімун Неорал® у комбінації з метотрексатом через синергічну нефротоксичну дію.

Додаткові запобіжні заходи при псоріазі

Припинення терапії препаратом Сандімун Неорал® рекомендується, якщо артеріальну гіпертензію, що виникла на тлі лікування препаратом Сандімун Неорал®, не вдається контролювати за допомогою відповідної терапії.

Лікування пацієнтів літнього віку слід проводити винятково при наявності інвалідизуючих форм псоріазу та за умови особливо ретельного моніторингу функції нирок.

Повідомлялося про розвиток злоякісних новоутворень (зокрема шкіри) у пацієнтів з псоріазом, які приймали циклоспорин як стандартний імуносупресивний терапевтичний засіб. Нетипові для псоріазу шкірні вогнища, підозрілі на злоякісні або передракові зміни, підлягають біопсії до початку лікування препаратом Сандімун Неорал®. Пацієнти зі злоякісними чи передраковими змінами шкіри повинні приймати препарат Сандімун Неорал® тільки після відповідного лікування шкірних вогнищ і якщо інші варіанти успішної терапії відсутні.

У деяких пацієнтів з псоріазом, які приймали препарат Сандімун Неорал®, виникли лімфопроліферативні розлади. Вони минали після швидкої відміни препарату.

Пацієнти, які приймають препарат Сандімун Неорал®, не повинні одночасно приймати опромінення ультрафіолетовими променями В або PUVA-фотохіміотерапію.

Додаткові запобіжні заходи при атопічному дерматиті

Припинення терапії препаратом Сандімун Неорал® рекомендується, якщо артеріальну гіпертензію, що виникла на тлі лікування препаратом Сандімун Неорал®, не вдається контролювати за допомогою відповідної терапії.

Лікування пацієнтів літнього віку слід проводити виключно при наявності інвалідизуючих форм атопічного дерматиту та за умови особливо ретельного моніторингу функції нирок.

Доброякісна лімфаденопатія часто асоціюється із загостреннями при атопічному дерматиті і завжди минає спонтанно або при загальному полегшенні захворювання.

Лімфаденопатія, що спостерігається на тлі лікування циклоспорином, вимагає регулярного моніторингу.

Якщо лімфаденопатія зберігається, незважаючи на зменшення активності захворювання, необхідно провести біопсію як запобіжний захід для підтвердження відсутності лімфоми.

Перед тим як розпочинати лікування препаратом Сандімун Неорал®, слід дати хворому одужати від спричиненої вірусом простого герпесу активної інфекції, але така інфекція не обов’язково вимагає відміни препарату, якщо виникає на тлі лікування (окрім тяжких інфекцій).

Інфекції шкіри, спричинені *Staphylococcus aureus*, не становлять абсолютного протипоказання

до терапії препаратом Сандімун Неорал®, але вимагають лікування відповідними антибактеріальними засобами. Слід уникати перорального застосування еритроміцину, що, як відомо, має здатність підвищувати концентрацію циклоспорину у крові, а у разі відсутності альтернативи рекомендується ретельний моніторинг рівнів циклоспорину у крові, функції нирок та побічних ефектів циклоспорину.

Пацієнтам, які приймають препарат Сандімун Неорал®, необхідно рекомендувати уникати надмірного впливу сонячного проміння без належного захисту, не слід одночасно приймати опромінення ультрафіолетовими променями В або PUVA-фотохіміотерапію.

Застосування препарату в педіатрії при не пов'язаних з трансплантацією показаннях

За винятком лікування нефротичного синдрому, адекватний досвід застосування препарату Сандімун Неорал® відсутній; його застосування дітям віком до 16 років за не пов'язаними з трансплантацією показаннями, крім нефротичного синдрому, не може бути рекомендованим.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність у щурів та кролів.

Досвід застосування препарату Сандімун Неорал® вагітним жінкам обмежений. У вагітних жінок, які застосовують імуносупресанти після перенесеної трансплантації, у тому числі циклоспорин, або яким призначено схеми лікування, до складу яких входить циклоспорин, існує підвищений ризик передчасних пологів (< 37 тижнів).

Була проведена обмежена кількість спостережень за дітьми віком до 7 років, які піддавалися впливу циклоспорину *in utero.* Ці діти мали нормальну функцію нирок та артеріальний тиск.

Проте за участю вагітних жінок не проводилися дослідження, контрольовані належним чином. Сандімун Неорал® не застосовувати у період вагітності, окрім випадків, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Під час застосування у період вагітності також слід враховувати наявність етанолу у лікарських формах препарату Сандімун Неорал®.

Циклоспорин проникає у грудне молоко. Слід враховувати наявність етанолу у лікарських формах препарату Сандімун Неорал® жінкам у період годування груддю. Жінки, які застосовують Сандімун Неорал®, не повинні годувати груддю через імовірність розвитку серйозних небажаних реакцій, спричинених препаратом, у новонароджених/немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні. Слід прийняти рішення щодо відмови від годування груддю чи прийому лікарського засобу залежно від важливості застосування останнього для матері.

Дані щодо впливу препарату Сандімун Неорал® на фертильність людини обмежені.

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

Дані щодо впливу препарату Сандімун Неорал® на здатність керувати транспортними засобами

або працювати з іншими механізмами відсутні.

Спосіб застосування та дози.

Наведені діапазони доз для перорального застосування слід розглядати лише як рекомендовані. Добову дозу препарату Сандімун Неорал® завжди слід ділити на 2 прийоми з рівними проміжками часу між прийомами. Рекомендовано застосовувати Сандімун Неорал® за чітким графіком з урахуванням часу доби та режиму харчування. Якщо прописаний режим дозування неможливо забезпечити за допомогою капсул, зокрема для пацієнтів з низькою масою тіла, рекомендовано застосовувати оральний розчин.

Сандімун Неорал® може призначати лише лікар, який має досвід проведення імуносупресивної терапії та/або трансплантації органів.

Показання при трансплантації

Необхідний регулярний моніторинг рівнів циклоспорину в крові за допомогою радіоімунного аналізу із застосуванням моноклональних антитіл. Отримані результати є підставою для визначення дози, необхідної для досягнення цільових концентрацій.

Трансплантація солідних органів

Початкова доза становить 10–15 мг/кг маси тіла, яку розподіляють на 2 прийоми і застосовують максимум за 12 годин до трансплантації. Протягом 1–2 тижнів після операції препарат застосовують щоденно у такій самій дозі, після чого дозу поступово знижують під контролем концентрації циклоспорину у крові згідно з місцевим протоколом проведення імуносупресивної терапії до досягнення підтримуючої дози 2–6 мг/кг/добу (за 2 прийоми).

Сандімун Неорал® можна застосовувати у комбінації з іншими імуносупресантами/кортикостероїдами, а також у складі комбінованої трикомпонентної або чотирикомпонентної терапії. На початку лікування можна застосовувати нижчі дози (наприклад пероральну дозу 3–6 мг/кг на добу, розподілену на 2 прийоми).

Трансплантація кісткового мозку/ профілактика та лікування реакції «трансплантат проти хазяїна»

На початку терапії рекомендовану дозу застосовувати за 1 добу перед трансплантацією.

Препарату Сандімун, концентрату для приготування розчину для інфузій, зазвичай віддається перевага на початку терапії. Рекомендована доза для внутрішньовенного введення становить 3–5 мг/кг на добу. Інфузійне введення у даній дозі продовжувати протягом раннього посттрансплантаційного періоду тривалістю до 2 тижнів, після чого переходити на пероральну підтримуючу терапію препаратом Сандімун Неорал® у добовій дозі приблизно 12,5 мг/кг, розподіленій на 2 прийоми.

Підтримуючу дозу слід застосовувати протягом 3–6 (переважно 6) місяців. Дозу поступово зменшують до нульової протягом року після трансплантації. Якщо препарат Сандімун Неорал® застосовують на початку терапії, рекомендована доза становить 12,5–15 мг/кг на добу за 2 прийоми, розпочинаючи з дня перед трансплантацією.

При наявності захворювань шлунково-кишкового тракту, що призводять до зниження всмоктування, можуть знадобитися вищі дози капсул чи концентрату для внутрішньовенної інфузії (Сандімун).

У деяких пацієнтів після відміни препарату Сандімун Неорал® може виникнути реакція «трансплантат проти хазяїна» (РТПХ), що зазвичай минає після поновлення терапії. У таких випадках слід призначати початкову пероральну навантажувальну дозу 10–12,5 мг/кг з наступним проведенням пероральної підтримуючої терапії у дозі, ефективній під час попереднього лікування. Для лікування цього стану при його хронічному перебігу у слабко вираженій формі слід застосовувати Сандімун Неорал® у низьких дозах.

Показання, не пов'язані з трансплантацією

При застосуванні препарату Сандімун Неорал® за будь-якими затвердженими показаннями, не пов'язаними з трансплантацією, слід дотримуватися нижчезазначених загальних правил.

До початку лікування слід встановити об'єктивний початковий рівень функції нирок за результатами хоча б двох вимірювань. Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ), визначена за формулою MDRD, може бути використана для оцінки функції нирок у дорослих. Для оцінки рШКФ у дітей слід застосовувати відповідну формулу. З огляду на те, що Сандімун Неорал® може порушувати функцію нирок, необхідно часто проводити її оцінку. Якщо рШКФ знижується більш ніж на 25 % порівняно з початковим рівнем при більш ніж одному вимірюванні, дозу препарату Сандімун Неорал® слід зменшити на 25–50 %. Якщо зниження рШКФ порівняно з початковим рівнем перевищує 35 %, слід розглянути подальше зменшення дози препарату Сандімун Неорал®. Ці рекомендації є актуальними, навіть якщо отримані значення потрапляють у діапазон нормальних лабораторних значень. Якщо зменшення дози не призводить до відновлення рШКФ протягом 1 місяця, слід припинити терапію препаратом Сандімун Неорал®.

Необхідним є постійний моніторинг артеріального тиску.

До початку терапії слід визначати концентрацію білірубіну та інші параметри оцінки функції печінки. Протягом лікування рекомендується проводити ретельний моніторинг цих показників.

Концентрацію ліпідів сироватки крові, калію, магнію та сечової кислоти рекомендується визначати до початку терапії та періодично під час лікування.

Періодичний моніторинг концентрації циклоспорину у крові може бути доцільним при застосуванні за показаннями, не пов'язаними з трансплантацією, наприклад у разі, коли препарат Сандімун Неорал® призначають сумісно з лікарськими засобами, що можуть впливати на фармакокінетику циклоспорину, або у випадках незвичної клінічної відповіді (наприклад, недостатня ефективність чи підвищена чутливість до лікарського засобу, виражена у порушенні функції нирок).

Нормальним шляхом введення препарату є пероральний. При застосуванні концентрату для розчину для інфузій слід провести ретельні розрахунки для підбору адекватної дози для внутрішньовенного введення, що відповідала б пероральній. Рекомендується консультація з лікарем, який має досвід застосування циклоспорину.

Загальна добова доза не повинна перевищувати 5 мг/кг, за винятком застосування пацієнтам з ендогенним увеїтом, що становить загрозу для зору, та дітям з нефротичним синдромом.

Для проведення підтримуючої терапії слід застосовувати індивідуально визначену найнижчу ефективну та переносиму дозу.

Терапію препаратом Сандімун Неорал® слід припинити пацієнтам, у яких протягом встановленого проміжку часу (для отримання детальної інформації див. нижче) не досягається адекватна відповідь на лікування або ефективна доза не відповідає встановленим рекомендаціям безпеки.

Ендогенний увеїт

Для сприяння ремісії рекомендованою початковою дозою є 5 мг/кг на добу перорально за 2 прийоми до ремісії активного увеального запалення та покращення гостроти зору. У рефрактерних випадках дозу можна на нетривалий період збільшити до 7 мг/кг на добу.

Для досягнення початкової ремісії або протидії загостренню запалення ока, коли неможливий достатній контроль ситуації монотерапією препаратом Сандімун Неорал®, можливе сумісне застосування з системним кортикостероїдом, наприклад з преднізоном у дозі 0,2–0,6 мг/кг або еквівалентним лікарським засобом. Після 3 місяців лікування дозу кортикостероїду можна зменшити до найменшої ефективної дози.

Необхідно відмінити прийом препарату Сандімун Неорал®, якщо після трьох місяців лікування не спостерігається покращення.

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

Перед застосуванням імуносупресивних лікарських засобів слід виключити інфекційну причину увеїту.

Добову дозу необхідно зменшити на 25–50 %, якщо концентрація креатиніну в плазмі крові перевищує вихідний рівень більше ніж на 30 % у більше ніж одному вимірюванні, навіть якщо ця концентрація знаходиться в межах норми.

Нефротичний синдром

Для сприяння ремісії рекомендована добова доза становить 5 мг/кг для дорослих і 6 мг/кг для дітей, розподілена на 2 прийоми, за умови якщо, за винятком протеїнурії, ниркова функція є нормальною. Для пацієнтів із порушенням функції нирок початкова доза препарату не повинна перевищувати 2,5 мг/кг/добу внутрішньо.

При незадовільній монотерапії препаратом Сандімун Неорал®, особливо у стероїдрезистентних пацієнтів, може бути корисною комбінація препарату Сандімун Неорал® та низьких доз пероральних кортикостероїдів.

Час до покращення становить від 3 до 6 місяців, залежно від типу гломерулопатії. Якщо протягом цього періоду покращення не спостерігається, терапію препаратом Сандімун Неорал® слід припинити.

Дози слід підбирати індивідуально, зважаючи на ефективність (протеїнурія) та безпеку, вони не повинні перевищувати 5 мг/кг на добу для дорослих та 6 мг/кг на добу для дітей.

Для підтримуючої терапії дози слід поступово індивідуально зменшити до найнижчого ефективного рівня.

Ревматоїдний артрит

Протягом перших 6 тижнів лікування рекомендована доза становить 3 мг/кг на добу внутрішньо, яку розподіляють на 2 прийоми. У разі недостатнього ефекту добову дозу можна поступово збільшити, якщо дозволяє переносимість, але не перевищуючи 5 мг/кг на добу. Для досягнення максимальної ефективності лікування препаратом Сандімун Неорал® можна продовжувати до 12 тижнів.

Для підтримуючої терапії дозу слід титрувати індивідуально до досягнення найнижчої ефективної дози залежно від переносимості.

Сандімун Неорал® можна призначати у поєднанні з низькими дозами кортикостероїдів та/або нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП).

Сандімун Неорал® також можна застосовувати у комбінації з низькими дозами метотрексату щотижня у разі неефективності монотерапії останнім. У такому випадку Сандімун Неорал® призначають у початковій дозі 2,5 мг/кг/добу, яку розподіляють на 2 прийоми, з можливістю збільшення дози у межах переносимості.

Псоріаз

Лікування препаратом Сандімун Неорал® повинен розпочинати лікар з досвідом діагностики та лікування псоріазу. З огляду на варіабельність цього захворювання лікування має бути індивідуалізованим. Для індукції ремісії рекомендована початкова доза становить 2,5 мг/кг/добу, розподілена на 2 прийоми; якщо через 1 місяць лікування не спостерігається покращення, дозу поступово збільшують максимум до 5 мг/кг/добу. Лікування необхідно відмінити, якщо протягом одного місяця щоденного прийому 5 мг/кг на добу не досягнуто достатньої відповіді або якщо ефективна доза несумісна зі встановленими рекомендаціями з безпеки.

Для пацієнтів, стан яких потребує особливо швидкого поліпшення, початкова доза 5 мг/кг/добу є виправданою. Існує можливість відміни лікування препаратом Сандімун Неорал® після досягнення задовільної відповіді і його поновлення із застосуванням попередньої ефективної дози препарату Сандімун Неорал® у разі настання рецидиву. Деяким пацієнтам може бути необхідною постійна підтримуюча терапія.

Для *підтримуючої терапії* дозу потрібно підбирати індивідуально, на мінімальному ефективному рівні, і вона не повинна перевищувати 5 мг/кг/добу.

Застосування препарату Сандімун Неорал® необхідно поступово припинити, якщо період ремісії зберігається більше 6 місяців. Однак ризик рецидиву після відміни препарату є дуже високим.

Атопічний дерматит

Лікування препаратом Сандімун Неорал® повинен розпочинати лікар з досвідом діагностики та лікування атопічного дерматиту. З огляду на варіабельність цього захворювання лікування має бути індивідуально підібраним. Для дорослих та підлітків віком від 16 років рекомендована доза становить 2,5–5 мг/кг/добу, яку розподіляють на 2 прийоми.

Якщо через 2 тижні реакція на лікування при початковій дозі 2,5 мг/кг/добу не є задовільною, добову дозу можна швидко збільшити до максимальної дози 5 мг/кг. У дуже тяжких випадках швидкого та адекватного контролю захворювання можна досягти, застосовуючи початкову

дозу 5 мг/кг/добу.

Лікування необхідно припинити, якщо у пацієнтів з атопічним дерматитом не спостерігається достатнє покращення після одного місяця застосування препарату Сандімун Неорал® у дозі 5 мг/кг/добу.

Наявні на сьогодні дані щодо застосування препарату Сандімун Неорал® для довготривалого лікування атопічного дерматиту обмежені, тому рекомендована тривалість індивідуальних циклів лікування – не більше 8 тижнів.

Переведення пацієнтів з прийому препарату Сандімун на прийом препарату Сандімун Неорал®

Доступні дані підтверджують, що після переведення з Сандімуну на Сандімун Неорал® у співвідношенні 1:1 досягаються порівнянні мінімальні концентрації циклоспорину у цільній крові. У багатьох пацієнтів можуть спостерігатися вищі максимальні (пікові) концентрації (C_{max}) та підвищення експозиції препарату (AUC). У невеликого відсотка пацієнтів ці зміни можуть бути більш вираженими і набувати клінічного значення. Крім цього, всмоктування циклоспорину з препарату Сандімун Неорал® має меншу варіабельність, а кореляція між найнижчими концентраціями циклоспорину та його експозицією (вираженою як AUC) сильніша, ніж при застосуванні Сандімуну.

З огляду на те, що перехід з Сандімуну на Сандімун Неорал® може призвести до підвищення експозиції циклоспорину, слід дотримуватися нижчезазначених правил.

У пацієнтів після трансплантації лікування препаратом Сандімун Неорал® слід розпочинати у такій самій добовій дозі, як і при попередньому застосовуванні Сандімуну. Початковий моніторинг найнижчих концентрацій циклоспорину у крові слід здійснювати через 4–7 діб після переходу на Сандімун Неорал®. Крім цього, протягом перших 2 місяців після переходу слід проводити моніторинг клінічних параметрів безпеки, таких як функція нирок та артеріальний тиск. Якщо найнижчі концентрації циклоспорину у крові виходять за діапазон терапевтичних значень та/або відзначається погіршення клінічних параметрів безпеки, слід вдаватися до відповідного коригування дози.

У разі лікування за показаннями, не пов’язаними з трансплантацією, Сандімун Неорал® слід призначати у такій самій добовій дозі, як і Сандімун. Через 2, 4 та 8 тижнів після переходу слід проводити моніторинг функції нирок та вимірювання артеріального тиску. Якщо результат більше одного вимірювання артеріального тиску значно перевищує рівень до переходу або рШКФ знижується більш ніж на 25 % порівняно зі значенням, виміряним до початку терапії Сандімуном, дозу слід зменшити. У разі виникнення непередбачуваних токсичних ефектів чи неефективності циклоспорину слід також проводити моніторинг найнижчих концентрацій циклоспорину у крові.

Перехід з однієї лікарської форми циклоспорину для прийому внутрішньо на іншу

Перехід з однієї лікарської форми циклоспорину для прийому внутрішньо на іншу слід здійснювати з обережністю та під наглядом спеціаліста. Введення нової лікарської форми повинно супроводжуватися моніторингом рівнів циклоспорину у крові для пацієнтів після трансплантації.

Застосування

М’які желатинові капсули слід ковтати цілими, не розжовуючи. У разі необхідності призначення циклоспорину у дозі менше 10 мг слід застосовувати препарат у відповідному дозуванні або лікарській формі.

Особливі популяції

Пацієнти з порушенням функції нирок

Всі показання

Циклоспорин майже не виводиться нирками, фармакокінетика даного лікарського засобу не залежить значним чином від порушення функції нирок. Однак через нефротоксичний потенціал рекомендується проводити ретельний моніторинг функції нирок.

Показання, не пов’язані із трансплантацією

Пацієнтам із порушенням функції нирок не слід призначати циклоспорин. Виключення становлять особи, які проходять лікування нефротичного синдрому. Пацієнтам із нефротичним синдромом та порушенням функції нирок початкова доза не повинна перевищувати 2,5 мг/кг на добу.

Пацієнти з порушенням функції печінки

Циклоспорин інтенсивно метаболізується у печінці. У пацієнтів із порушенням функції печінки можливе приблизно дво- або триразове зростання експозиції циклоспорину. У разі тяжкого порушення функції печінки для підтримання концентрації лікарського засобу у крові у рекомендованому цільовому діапазоні може виникнути потреба у зменшенні дози. У такому випадку рекомендується здійснювати моніторинг концентрації циклоспорину у крові до досягнення стабільних значень.

Пацієнтам з тяжким порушенням функцій печінки необхідний регулярний моніторинг показників креатиніну в плазмі крові і, якщо можливо, рівнів циклоспорину з корекцією доз у разі потреби.

Пацієнти літнього віку

Досвід застосування препарату Сандімун Неорал® пацієнтам літнього віку обмежений.

При проведенні клінічних досліджень щодо застосування циклоспорину при ревматоїдному артриті пацієнти, вік яких становив від 65 років, після 3–4 місяців терапії були більш схильні до розвитку систолічної гіпертензії та показали підвищення рівня креатиніну у сироватці крові, що перевищує значення базової величини на 50 % або більше.

Загалом, вибір дози для пацієнтів літнього віку потрібно проводити з обережністю, беручи до уваги більш високу частоту зниження функції печінки, нирок або серця, наявність супутнього захворювання або супутньої терапії, що підвищують чутливість до розвитку інфекцій. Лікування зазвичай слід розпочинати із застосування дози, що знаходиться на нижній межі діапазону доз.

Діти.

Проведені клінічні дослідження з участю дітей віком від 1 року. У кількох дослідженнях

пацієнти педіатричної популяції потребували призначення та добре переносили вищі дози циклоспорину на одиницю маси тіла, ніж ті, що застосовували дорослим.

За винятком лікування нефротичного синдрому, адекватний досвід застосування препарату Сандімун Неорал® відсутній; його застосування дітям віком до 16 років за не пов'язаними з трансплантацією показаннями, крім нефротичного синдрому, не може бути рекомендованим.

Передозування.

LD_{50} циклоспорину при застосуванні внутрішньо становить 2,329 мг/кг у мишей, 1,48 мг/кг у щурів та > 1000 мг/кг у кролів. LD_{50} циклоспорину при внутрішньовенному застосуванні становить 148 мг/кг у мишей, 104 мг/кг у щурів та 46 мг/кг у кролів.

Симптоми

Дані щодо гострого передозування циклоспорину обмежені. Пероральний прийом доз до 10 г (приблизно 150 мг/кг) призводив до відносно незначних клінічних наслідків, таких як блювання, сонливість, головний біль, тахікардія, та у деяких пацієнтів – до відносно значних оборотних порушень функції нирок. Проте випадкове парентеральне передозування препарату у недоношених немовлят призводило до тяжкої інтоксикації.

Лікування

В усіх випадках передозування слід провести симптоматичне лікування та загальні підтримуючі заходи. У перші години після передозування може бути корисним викликати блювання та провести промивання шлунка. Препарат практично не виводиться при гемодіалізі і недостатньо виводиться при гемоперфузії із застосуванням активованого вугілля.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

До основних небажаних реакцій, відзначених у ході клінічних досліджень та пов'язаних із застосуванням циклоспорину, належать порушення функції нирок, тремор, гірсутизм, артеріальна гіпертензія, діарея, анорексія, нудота та блювання.

Багато побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням циклоспорину, залежать від режиму дозування і мають оборотний характер при зниженні дози. Діапазон побічних реакцій загалом однаковий при різних показаннях, хоча існують відмінності щодо частоти та тяжкості. У хворих, які перенесли трансплантацію, внаслідок необхідності застосування вищої початкової дози і більшої тривалості підтримуючої терапії побічні ефекти спостерігаються частіше і зазвичай більш виражені, ніж у хворих з іншими показаннями до застосування.

Інфекції та інвазії.

У пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію, у тому числі циклоспорин, або яким призначено схеми лікування, до яких включено циклоспорин, зростає ризик розвитку вірусних, бактеріальних, грибкових та паразитарних інфекцій. Можливий розвиток генералізованих та локальних інфекцій, а також загострення інфекційних захворювань, що спостерігалися до

початку лікування. Реактивація поліомавірусних інфекцій може призвести до розвитку нефропатії (PVAN), пов’язаної з поліомавірусом, або прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії, пов’язаної з JC-вірусом (PML). Повідомлялося про серйозні та/або летальні випадки.

Новоутворення доброякісні, злоякісні та невизначеної етіології (включаючи кісти та поліпи).

У пацієнтів, які застосовують імуносупресивні препарати, у тому числі циклоспорин, або яким призначені схеми лікування, до яких включено циклоспорин, зростає ризик розвитку лімфом або лімфопроліферативних розладів та інших злоякісних новоутворень, особливо шкіри. Частота розвитку злоякісних новоутворень зростає зі зростанням інтенсивності та тривалості терапії. Деякі злоякісні пухлини можуть бути летальними.

Резюме побічних реакцій, що спостерігалися у клінічних дослідженнях

Виявлені у ході клінічних досліджень небажані реакції згруповані за класами систем органів згідно з MedDRA. У межах кожної групи за частотою небажані реакції представлені у порядку зменшення серйозності. Небажані ефекти наведені згідно з частотою їх виникнення (починаючи з тих, які зустрічаються найчастіше): дуже часто (³ 1/10); часто (від ³ 1/100 до < 1/10); нечасто (від ³ 1/1000 до < 1/100); рідко (від ³ 1/10000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000), включаючи окремі повідомлення.

З боку крові та лімфатичної системи:

часто: лейкопенія;

нечасто: анемія, тромбоцитопенія;

рідко*: тромботична мікроангіопатія (включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру, мікроангіопатичну гемолітичну анемію, гемолітичний уремічний синдром).

З боку обміну речовин та харчування:

дуже часто: гіперліпідемія;

часто: анорексія, гіперурикемія, гіперкаліємія, гіпомагніємія;

рідко: гіперглікемія.

З боку нервової системи:

дуже часто: тремор (10–20 %), головний біль, включаючи мігрень (до 15 %);

часто: парестезія;

нечасто: ознаки енцефалопатії, включаючи синдром оборотної задньої енцефалопатії, такі як судоми, сплутаність свідомості, дезорієнтація, уповільненість реакцій, збудження, безсоння, зорові розлади, кіркова сліпота, кома, парези, атаксія мозочка;

рідко: моторна полінейропатія;

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

З боку серцево-судинної системи:

дуже часто: артеріальна гіпертензія (15–40 %);

часто: припливи.

З боку шлунково-кишкового тракту:

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

часто: пептична виразка;

рідко: панкреатит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів:

часто: порушення функції печінки;

невідомо*: гепатотоксичність та ураження печінки, включаючи холестаз; жовтяниця, гепатит, печінкова недостатність, інколи – з летальним наслідком.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

дуже часто: гірсутизм;

часто: висипання, акне;

нечасто: алергічні висипання.

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

часто: м'язові спазми, міалгія;

рідко: м'язова слабкість, міопатія, біль у кінцівках.

З боку нирок та сечовивідних шляхів:

дуже часто: порушення функції нирок.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз:

рідко: порушення менструального циклу, гінекомастія.

Загальні розлади:

часто: підвищена втомлюваність, набряки, пірексія;

нечасто: збільшення маси тіла.

*Побічні реакції, виявлені під час постмаркетингового спостереження, частота яких невідома через відсутність точного значення чисельності популяції.

Інші небажані побічні реакції за даними післяреєстраційного спостереження

Надходили запитані та спонтанні повідомлення про випадки гепатотоксичності та ураження печінки, у тому числі холестазу, жовтяниці, гепатиту та печінкової недостатності, у пацієнтів, які приймали циклоспорин. У більшості повідомлень йшлося про пацієнтів, які мали суттєві супутні захворювання, основні патологічні стани та інші фактори ризику, включаючи інфекційні ускладнення та одночасне лікування препаратами з гепатотоксичним потенціалом. У деяких випадках, переважно у пацієнтів із трансплантатами, повідомлялося про летальні наслідки.

Гостра та хронічна нефротоксичність

У пацієнтів, які застосовують інгібітори кальциневрину, включаючи циклоспорин, та схеми лікування, що містять циклоспорин, підвищений ризик виникнення гострої або хронічної нефротоксичності. Такі повідомлення надходили при проведенні клінічних випробувань та післяреєстаційного застосування препарату Сандімун Неорал®. Повідомлялося про порушення іонного гемостазу, такі як гіперкаліємія, гіпомагнезіємія, гіпоурикемія. У деяких випадках повідомлялося про виникнення хронічних морфологічних змін, таких як артеріолярний гіаліноз, тубулярна атрофія, інтерстиціальний фіброз.

Діти

Клінічні дослідження включали дітей віком від 1 року, у яких при застосуванні стандартних доз циклоспорину виявлений профіль безпеки був подібним до такого у дорослих.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Капсули 10 мг – по 10 капсул у блістері; по 6 блістерів у картонній коробці.

Капсули 25 мг, 50 мг, 100 мг – по 5 капсул у блістері; по 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

1. Лек Фармасьютикалс д.д., виробнича дільниця Лендава / Lek Pharmaceuticals d.d., PE Proizvodnja Lendava *(первинне та вторинне пакування, випуск серії)*.

2. Новартіс Фармасьютика, С.А. / Novartis Farmaceutica, S.A. *(випуск серії)*.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Трімліні 2Д, Лендава/лендва, 9220, Словенія / Trimlini 2d, Lendava/lendva, 9220, Slovenia.

2. Гран Віа де лес Кортс Каталанес 764, Барселона, 08013, Іспанія / Gran Via de les Corts Catalanes 764, Barcelona, 08013, Spain.