Сандиммун Неорал



Код АТХ:

- L04AD01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Циклоспорин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Капсулы мягкие желатиновые, овальные, желтовато-белого цвета, с маркировкой красного цвета в виде логотипа Сандоза (S в треугольнике) и кодом "10 mg".

	1 капс.
циклоспорин	10 мг

Вспомогательные вещества: D,L-α-токоферол - 0.1 мг, этанол - 10 мг, пропиленгликоль - 10 мг, моно-, ди- и триглицериды кукурузного масла - 34.4 мг, полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла - 40.5 мг.

Состав оболочки капсулы: титана диоксид (E171), глицерол 85%, пропиленгликоль, желатин.

10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.

Капсулы мягкие желатиновые, овальные, серо-голубого цвета, с маркировкой красного цвета в виде логотипа Сандоза (S в треугольнике) и кодом "25 mg".

	1 капс.
циклоспорин	25 мг

Вспомогательные вещества: D,L-α-токоферол - 0.25 мг, этанол - 25 мг, пропиленгликоль - 25 мг, моно-, ди- и триглицериды кукурузного масла - 86 мг, полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла - 101.25 мг.

Состав оболочки капсулы: железа оксид черный, титана диоксид (E171), глицерол 85%, пропиленгликоль, желатин.

5 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.

Капсулы мягкие желатиновые, продолговатые, желтовато-белого цвета, с маркировкой красного цвета в виде логотипа Сандоза (S в треугольнике) и кодом "50 mg".

	1 капс.
циклоспорин	50 мг

Вспомогательные вещества: D,L-α-токоферол - 0.5 мг, этанолт - 50 мг, пропиленгликоль - 50 мг, моно-, ди- и триглицериды кукурузного масла - 172 мг, полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла - 202.5 мг.

Состав оболочки капсулы: титана диоксид (E171), глицерол 85%, пропиленгликоль, желатин.

5 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.

Капсулы мягкие желатиновые, продолговатые, серо-голубого цвета, с маркировкой красного цвета в виде логотипа Сандоза (S в треугольнике) и кодом "100 mg".

	1 капс.
циклоспорин	100 мг

Вспомогательные вещества: D,L-α-токоферол - 1 мг, этанол - 100 мг, пропиленгликоль - 100 мг, моно-, ди- и триглицериды кукурузного масла - 344 мг, полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла - 405 мг.

Состав оболочки капсулы: железа оксид черный, титана диоксид (Е171), глицерол 85%, пропиленгликоль, желатин.

5 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.

Раствор для приема внутрь прозрачный, от желтого до светло-желтого или соответственно от коричневато-желтого до светло-коричневато-желтого цвета, со специфическим запахом масла и этанола.

	1 мл
циклоспорин	100 мг

Вспомогательные вещества: D,L-α-токоферол - 1.05 мг, этанол абсолютный - 94.7 мг, пропиленгликоль - 94.7 мг, моно-, ди- и триглицериды кукурузного масла - 318.85 мг, полиоксил 40 гидрогенизированного касторового масла - 383.7 мг.

50 мл - флаконы темного стекла (1) в комплекте с набором для дозирования (шприцем мерным и трубкой для забора раствора из флакона) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Иммунотропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Иммунодепрессивный препарат, является циклическим полипептидом, состоящим из 11 аминокислот. Циклоспорин представляет собой селективный иммунодепрессант, ингибирующий активацию кальцийневрина лимфоцитов в фазе G_0 или G_1 клеточного цикла. Таким образом, предотвращается активация Т-лимфоцитов и, на клеточном уровне, антиген-зависимое высвобождение лимфокинов, включая интерлейкин-2 (фактор роста Т-лимфоцитов). Циклоспорин действует на лимфоциты специфично и обратимо. В отличие от цитостатиков он не подавляет гемопоэз и не влияет на функцию фагоцитов.

Циклоспорин увеличивает время жизни аллогенных трансплантатов кожи, сердца, почек, поджелудочной железы, костного мозга, тонкой кишки, легких. Циклоспорин также подавляет развитие клеточных реакций в отношении аллотрансплантата, кожных реакций гиперчувствительности замедленного типа, экспериментального аллергического энцефаломиелита, артрита, обусловленного адъювантом Фройнда, болезни “трансплантат против хозяина” (БТПХ) и зависимое от Т-лимфоцитов образование антител. Была показана эффективность применения Сандиммуна Неорала при пересадке костного мозга и солидных органов у человека для предупреждения и лечения отторжения и БТПХ, а также при лечении различных состояний, которые по своей природе являются аутоиммунными или могут рассматриваться как таковые.

Лекарственные формы препарата Сандиммун Неорал (раствор для приема внутрь и мягкие капсулы, в которые также заключен раствор) имеют следующую особенность. Раствор представляет собой микроэмульсионный преконцентрат, который образует микроэмульсию в присутствии жидкости (жидкости, с которой смешивают раствор для приема внутрь перед приемом или в присутствии жидкостей в желудке при приеме препарата в форме капсул). За счет этого уменьшается вариабельность фармакокинетических параметров и обеспечивается линейная зависимость между дозой и эффектом циклоспорина с более равномерным профилем абсорбции и меньшей зависимостью от одновременного приема пищи. При изучении микроэмульсионного преконцентрата было показано, что корреляция между базальной концентрацией циклоспорина и его действием более выражена при применении Сандиммуна Неорала, чем Сандиммуна.

Фармакокинетика

Всасывание

При приеме Сандиммуна Неорала обеспечивается более четкая линейная зависимость между дозой и эффектом циклоспорина (AUC_B), более постоянный профиль абсорбции и меньшая зависимость от одновременного приема пищи и суточного ритма, которая характерна для Сандиммуна. Этими свойствами в совокупности обусловлены низкая вариабельность фармакокинетики циклоспорина у одного и того же пациента и более выраженная корреляция между базальной концентрацией и биодоступностью (AUC_B). Вследствие указанных дополнительных преимуществ в режиме дозирования Сандиммуна Неорала больше нет необходимости учитывать время приема пищи. Кроме того, при применении Сандиммуна Неорала обеспечивается более равномерное воздействие циклоспорина как в течение суток, так и в течение курса поддерживающей терапии.

Мягкие желатиновые капсулы и раствор для приема внутрь биоэквивалентны.

Абсолютная биодоступность циклоспорина варьирует у разных популяций пациентов.

T_{max} составляет 1.5-2 ч, абсорбция Сандиммуна Неорала происходит быстро, среднее значение C_{max} в плазме больше на 59% и биодоступность выше на 29% в сравнении с Сандиммуном.

Распределение

Циклоспорин распределяется большей частью вне кровяного русла. В крови 33-47% циклоспорина находится в плазме, 4-9% - в лимфоцитах, 5-12% - в гранулоцитах и 41-58% - в эритроцитах. Связывание с белками плазмы (преимущественно липопротеинами) составляет примерно 90%.

Метаболизм

Циклоспорин в значительной степени подвергается биотрансформации изоферментом CYP3A4, и, в меньшей степени, в ЖКТ и почках, с образованием примерно 15 метаболитов. Не существует какого-либо одного главного пути метаболизма.

Выведение

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

Величины конечного $T_{1/2}$ циклоспорина весьма вариабельны, что зависит от применяемого метода определения и обследуемого контингента больных. Конечный $T_{1/2}$ при неизмененной функции печени составляет приблизительно 6.3 ч; у больных с тяжелыми заболеваниями печени - приблизительно 20.4 ч.

Показания к применению:

Трансплантация

— трансплантация солидных органов: предупреждение отторжения аллотрансплантатов почки, печени, сердца, легкого, поджелудочной железы, а также комбинированного сердечно-легочного трансплантата; лечение отторжения трансплантата у больных, ранее получавших другие иммунодепрессанты;

— трансплантация костного мозга: предупреждение отторжения трансплантата после пересадки костного мозга; предупреждение и лечение болезни "трансплантат против хозяина".

Показания, не связанные с трансплантацией

— эндогенный увеит: активный угрожающий зрению средний или задний увеит неинфекционной этиологии в случаях, когда традиционное лечение не оказало эффекта или в случаях развития тяжелых побочных эффектов; увеит Бехчета с повторными приступами воспаления с вовлечением сетчатки;

— нефротический синдром: стероидозависимый и стероидорезистентный нефротический синдром у взрослых и детей, обусловленный патологией клубочков, такой как нефропатия минимальных изменений, очаговый и сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит. Сандиммун Неорал может использоваться для индукции и поддержания ремиссии и для поддержания ремиссии, вызванной глюкокортикостероидами, что позволяет их отменить;

— лечение тяжелых форм активного ревматоидного артрита;

— лечение тяжелых форм псориаза, когда традиционная терапия неэффективна или невозможна;

— тяжелые формы атопического дерматита, когда требуется системная терапия.

Относится к болезням:

- Артрит
- Артроз
- Воспаление
- Дерматит
- Нефрит
- Псориаз
- Увеит

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к циклоспорину и другим компонентам препарата.

Для показаний, не связанных с трансплантацией

Не следует назначать циклоспорин больным с нарушениями функции почек (за исключением больных нефротическим синдромом с допустимой степенью этих нарушений), неконтролируемой артериальной гипертензией, злокачественными новообразованиями, инфекционными заболеваниями, не поддающимися адекватной терапии.

Способ применения и дозы:

Препарат назначают внутрь, независимо от приема пищи.

Суточную дозу Сандиммуна Неорала всегда следует делить на 2 приема.

Переход с препарата Сандиммун на Сандиммун Неорал

Имеющиеся данные показывают, что при переходе с приема Сандиммуна на прием Сандиммуна Неорала при сохранении соотношения доз 1:1 значения базальных концентраций циклоспорина, определяемые в цельной крови, являются сопоставимыми. У многих пациентов, однако, могут наблюдаться более высокие значения максимальной концентрации и увеличение продолжительности воздействия препарата (AUC). У небольшого процента пациентов эти изменения более заметны и могут быть клинически значимыми. Их величина зависит в значительной степени от индивидуальных различий абсорбции циклоспорина из первоначально используемого Сандиммуна, биодоступность которого характеризуется высокой вариабельностью. У пациентов с вариабельными значениями базальных концентраций или получающих Сандиммун в очень высоких дозах (в т.ч. у больных с цистическим фиброзом, пациентов с пересаженной печенью с сопутствующим холестазом или плохой секрецией желчи, у детей или некоторых пациентов с пересаженной почкой) абсорбция циклоспорина может быть низкой или непостоянной, однако при переходе на Сандиммун Неорал возможно улучшение абсорбции. Вследствие этого в данной популяции пациентов после перехода с приема Сандиммуна на прием Сандиммуна Неорала при сохранении соотношения доз 1:1 увеличение биодоступности циклоспорина может быть более выраженным, чем наблюдается обычно. Учитывая это, дозу Сандиммуна Неорала следует уменьшить путем индивидуального подбора в зависимости от диапазона базальных концентраций и соответствующих показаний.

Абсорбция циклоспорина из Сандиммуна Неорала менее вариабельна и корреляция между базальной концентрацией и биодоступностью (по значениям AUC) является намного более выраженной, чем при применении Сандиммуна. Это делает базальный уровень концентрации циклоспорина в крови более четким и надежным параметром для терапевтического контроля препарата.

Т.к. переход с Сандиммуна на Сандиммун Неорал может привести к увеличению экспозиции препарата, следует соблюдать следующие правила.

У *пациентов после трансплантации* лечение Сандиммуном Неоралом следует начинать с той же суточной дозы, которая была при предшествующем применении Сандиммуна. Базальную концентрацию циклоспорина в цельной крови следует контролировать в течение 4-7 дней после перехода на Сандиммун Неорал. Кроме того, параметры клинической безопасности, такие как сывороточный креатинин и АД следует контролировать в течение первых 2 мес после перехода. Если базальная концентрация циклоспорина в крови находится вне терапевтического диапазона и/или наблюдается ухудшение параметров клинической безопасности, дозу следует соответственно корректировать.

У *пациентов, леченных по поводу показаний, не связанных с трансплантацией,* лечение Сандиммуном Неоралом следут начинать с той же дозы, которая была при применении Сандиммуна. Через 2, 4 и 8 недель после перехода следует контролировать концентрацию креатинина в сыворотке и АД. Если значения концентрации креатинина в сыворотке или уровень АД заметно повышаются по сравнению с таковыми до перехода, или если значения концентрации креатинина возросли более чем на 30% по сравнению с показателями до лечения Сандиммуном в более чем одном измерении, то дозу следует уменьшить на 25-50%. Если концентрация в сыворотке возрастает более чем на 50%, то необходимо снизить дозу на 50%. В случае развития токсического действия или при неэффективности препарата следует также контролировать базальные концентрации циклоспорина в крови.

Приведенные ниже диапазоны доз для приема внутрь следует рассматривать лишь как рекомендации. Следует проводить общепринятый контроль концентрации циклоспорина в крови, для чего может быть применен радиоиммунологический метод, основанный на использовании моноклональных антител. На основании полученных результатов определяют величину дозы, необходимую для достижения нужной концентрации циклоспорина у различных пациентов.

Трансплантация

При *трансплантации солидных органов* лечение Сандиммуном Неоралом должно быть начато за 12 ч до операции в дозе от 10 до 15 мг/кг массы тела, разделенной на 2 приема. В течение 1-2 недель после операции препарат назначают ежедневно в той же дозе, после чего дозу постепенно снижают (под контролем концентрации циклоспорина в крови) до достижения поддерживающей дозы 2-6 мг/кг/сут (в 2 приема).

Сандиммун Неорал назначают в комбинации с другими иммунодепрессантами, в т.ч. с ГКС, а также в составе комбинированной трехкомпонентной (Сандиммун Неорал + ГКС + азатиоприн) или четырехкомпонентной (Сандиммун Неорал + ГКС + азатиоприн + препараты моно- или поликлональных антител) терапии.

Четырехкомпонентная схема применяется у больных с высоким риском развития отторжения. В случае применения Сандиммуна Неорала в составе схем комбинированной терапии его доза может быть уменьшена уже на начальном этапе терапии (3-6 мг/кг/сут в 2 приема) или скорректирована в процессе лечения с учетом концентрации циклоспорина в плазме крови и динамики показателей безопасности (концентрация мочевины, креатинина в сыворотке, АД).

При *трансплантации костного мозга* начальную дозу следует вводить в день, предшествующий пересадке. В большинстве случаев предпочтительным является в/в введение; рекомендуемая доза составляет 3-5 мг/кг/сут. Инфузионное введение в этой же дозе продолжают в течение 2 недель после пересадки, затем переходят на пероральную поддерживающую терапию Сандиммуном Неоралом в суточной дозе около 12.5 мг/кг, разделенной на 2 приема. Поддерживающую терапию проводят не менее 3 мес (предпочтительно 6 мес), после чего дозу постепенно снижают до нуля в течение 1 года после трансплантации. Если Сандиммун Неорал назначается и для начального этапа терапии, то рекомендованная суточная доза составляет 12.5-15 мг/кг (в 2 приема) начиная со дня, предшествующего пересадке.

При наличии заболеваний ЖКТ, приводящих к снижению всасывания, могут потребоваться более высокие дозы Сандиммуна Неорала или в некоторых случаях применение в/в инфузий Сандиммуна.

После прекращения введения Сандиммуна у некоторых больных может развиться болезнь БТПХ, которая обычно регрессирует после возобновления терапии. Для лечения этого состояния при его хроническом течении в слабовыраженной форме следует использовать Сандиммун Неорал в низких дозах.

Показания, не связанные с трансплантацией

При *эндогенном увеите* для *индукции ремиссии* препарат назначают в начальной суточной дозе 5 мг/кг внутрь в 2 приема до исчезновения признаков активного воспаления и улучшения остроты зрения. В случаях, трудно поддающихся лечению, доза может быть увеличена до 7 мг/кг/сут на непродолжительный период.

Если не удается контролировать ситуацию с помощью одного Сандиммуна Неорала, то для достижения начальной ремиссии или для купирования приступа воспаления можно присоединить системные ГКС (преднизолон в суточной дозе 0.2-0.6 мг/кг или другой глюкокортикостероид в эквивалентной дозе).

В ходе *поддерживающей терапии* дозу следует медленно снижать до достижения наименьшей эффективной дозы, которая в период ремиссии заболевания не должна превышать 5 мг/кг/сут.

При *нефротическом синдроме* для *индукции ремиссии* рекомендуемая суточная доза для **взрослых** составляет 5 мг/кг, для **детей** - 6 мг/кг (в 2 приема) при условии нормальной функции почек, не считая протеинурию. У **больных с нарушением функции почек** начальная доза не должна превышать 2.5 мг/кг/сут.

Если при применении одного Сандиммуна Неорала не удается достичь удовлетворительного эффекта, особенно у стероидорезистентных больных, то рекомендуется его комбинирование с пероральными ГКС в низких дозах. Если после 3 мес лечения не удалось достичь улучшения, Сандиммун Неорал следует отменить.

Дозы должны быть подобраны индивидуально, с учетом показателей эффективности (протеинурия) и безопасности (концентрация креатинина в сыворотке), но не следует превышать дозу 5 мг/кг/сут для взрослых и 6 мг/кг/сут для детей.

Для *поддерживающей терапии* дозу следует постепенно уменьшить до минимальной эффективной.

При *ревматоидном артрите* в *течение первых 6 недель лечения* рекомендованная доза составляет 3 мг/кг/сут в 2 приема. В случае недостаточного эффекта суточная доза может быть постепенно увеличена, если позволяет переносимость, но она не должна превышать 5 мг/кг. Для достижения полной эффективности может потребоваться до 12 недель терапии Сандиммуном Неоралом.

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

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

При *псориазе* режим дозирования следует подбирать индивидуально. Для *индукции ремиссии* рекомендуемая начальная доза составляет 2.5 мг/кг/сут в 2 приема. При отсутствии улучшения после 1 мес терапии суточная доза может быть постепенно увеличена, но не должна превышать 5 мг/кг. Лечение должно быть прекращено, если не был достигнут удовлетворительный ответ со стороны проявлений псориаза после 6 недель лечения дозой 5 мг/кг/сут или если эффективная доза не отвечает установленным параметрам безопасности.

Применение более высокой начальной дозы 5 мг/кг/сут может быть оправдано у больных, состояние которых требует скорейшего улучшения. Если удовлетворительный ответ достигнут, то Сандиммун Неорал можно отменить, а последующий рецидив лечить повторным назначением Сандиммуна Неорала в предыдущей эффективной дозе. Некоторым больным может потребоваться длительная поддерживающая терапия.

Для *поддерживающей терапии* дозы должны быть подобраны индивидуально на минимальном эффективном уровне

и не должны превышать 5 мг/кг/сут.

При *атопическом дерматите* режим дозирования следует подбирать индивидуально. Рекомендуемая начальная доза составляет 2.5-5 мг/кг/сут в 2 приема. Если начальная доза 2.5 мг/кг/сут не позволяет достичь удовлетворительного ответа в течение 2 недель, то суточную дозу можно быстро увеличить до максимальной - 5 мг/кг. В очень тяжелых случаях быстрый и адекватный контроль заболевания можно достичь, применяя изначально дозу 5 мг/кг/сут. При достижении удовлетворительного ответа доза должна быть постепенно снижена, и если возможно, то Сандиммун Неорал следует отменить. В случае возникновения рецидива может быть проведен повторный курс Сандиммуна Неорала.

Несмотря на то, что курс лечения продолжительностью 8 недель может быть достаточным для очищения кожных покровов, было показано, что терапия длительностью до 1 года эффективна и хорошо переносится при условии обязательного мониторирования всех необходимых показателей.

Опыт применения Сандиммуна Неорала у **пожилых пациентов** ограничен.

В клинических исследованиях по применению циклоспорина для лечения ревматоидного артрита доля пациентов в возрасте 65 лет и старше составляла 17.5%. Было показано, что у этих пациентов более вероятно развитие систолической гипертензии, а также более вероятно увеличение концентрации креатинина в сыворотке более чем на 50% выше исходного после 3-4 месяцев терапии циклоспорином.

Количество пациентов в возрасте 65 лет и старше, включенных в клинические исследования Сандиммуна Неорала у пациентов с трансплантатами, а также у больных псориазом, не было достаточным для того, чтобы определить, отличается ли ответ на лечение у данной категории больных от ответа на лечение у более молодых пациентов. На основании другой имеющейся информации о применении циклоспорина в клинической практике можно сделать вывод о том, что ответ на лечение у пожилых и более молодых больных не отличается.

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

Дополнительные указания по режиму дозирования при эндогенном увеите, псориазе и атопическом дерматите

Поскольку Сандиммун Неорал может нарушать функцию почек, то должна быть установлена достоверная исходная концентрация креатинина сыворотки в как минимум двух измерениях, предшествующих лечению. Концентрацию креатинина следует контролировать с 2-недельными интервалами на протяжении первых трех месяцев терапии. В дальнейшем, если концентрация креатинина остается стабильной, измерения следует проводить ежемесячно. Если концентрация креатинина в сыворотке повышается и остается повышенной более чем на 30% от исходных значений более, чем в одном измерении, то необходимо снизить дозу на 25-50%. Эти рекомендации следует выполнять, даже если значения концентрации креатинина продолжают оставаться в пределах лабораторной нормы. Если сокращение дозы не приводит к снижению концентрации креатинина в течение одного месяца, то лечение Сандиммуном Неоралом должно быть прекращено.

Прекращение лечения необходимо и в том случае, когда во время лечения Сандиммуном Неоралом возникает неконтролируемое повышение АД.

Дополнительные указания по режиму дозирования при нефротическом синдроме

Поскольку Сандиммун Неорал может вызывать нарушения функции почек, необходимо часто ее контролировать. Если концентрация креатинина в сыворотке остается повышенной более чем на 30% от исходных значений и более чем в одном измерении, то требуется снижение дозы Сандиммуна Неорала на 25-50%. Для больных с исходно нарушенной функцией почек начальная доза должна составлять 2.5 мг/кг/сут. Необходимо обеспечить тщательный контроль состояния этих больных.

Дополнительные указания по режиму дозирования при ревматоидном артрите

Поскольку Сандиммун Неорал может нарушать функцию почек, то должна быть установлена достоверная исходная концентрация креатинина в сыворотке как минимум в двух измерениях, предшествующих лечению. Концентрацию креатинина следует контролировать с 2-недельными интервалами на протяжении первых трех месяцев терапии и в дальнейшем - ежемесячно. После 6 месяцев терапии концентрацию креатинина в сыворотке нужно определять каждые 4-8 недель в зависимости от стабильности основного заболевания, одновременно применяемой терапии и сопутствующих заболеваний. Более частый контроль необходим при повышении дозы Сандиммуна Неорала, при присоединении сопутствующей терапии НПВС или повышении их дозы.

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

Прекращение лечения необходимо и в том случае, когда во время лечения Сандиммуном Неоралом возникает неконтролируемое повышение АД.

Правила применения и хранения препарата Сандиммун Неорал

Инструкция по использованию препарата в форме мягких капсул

Мягкие капсулы следует оставлять в блистерной упаковке до тех пор, пока они не понадобятся. После вскрытия блистерной упаковки ощущается характерный запах. Это нормальное явление.

Капсулы следует проглатывать целиком.

Инструкция по использованию препарата в форме раствора для приема внутрь

При начальном использовании:

1. Снять пластиковую крышку.

2. Полностью оторвать запечатывающее кольцо.

3. Удалить черную пробку и выбросить ее.

4. Протолкнуть с усилием трубку с белой пробкой в горлышко флакона.

5. Ввести мерный шприц в белую пробку.

6. Набрать в мерный шприц объем раствора, соответствующий назначенной дозе.

7. Изгнать все крупные пузыри, передвигая поршень несколько раз вперед и назад, перед тем как разъединить шприц, содержащий объем раствора в соответствии с назначенной дозой, и флакон. Наличие нескольких очень маленьких пузырьков не имеет значения и никаким образом не влияет на дозу.

8. После использования следует протереть мерный шприц снаружи только сухой тканью и поместить его в защитный футляр. Белая пробка и трубка должны остаться во флаконе. Закрыть флакон крышкой.

При последующем использовании раствора следует начинать с п.5.

Непосредственно перед приемом раствор Сандиммуна Неорала следует взять из флакона при помощи мерного шприца (как указано выше), перенести в стакан или чашку и смешать с апельсиновым или яблочным соком. Также можно использовать и другие безалкогольные напитки (в соответствии с индивидуальным вкусом). Добавленный напиток и раствор следует хорошо перемешать. Для разбавления не следует использовать грейпфрутовый сок, учитывая возможность его взаимодействия с Р450-зависимой ферментной системой. Не допускать контакта мерного шприца с напитком для смешивания. Не следует промывать шприц водой или любой другой жидкостью.

Сандиммун Неорал раствор для приема внутрь следует использовать в течение 2 мес с момента вскрытия флакона и хранить при температуре от 15° до 30°С, предпочтительно при температуре не ниже 20°С при длительных периодах хранения, поскольку препарат содержит масляные компоненты натурального происхождения, которые склонны к отвердению при низкой температуре. При температуре ниже 20°С возможен переход в желеобразное состояние, которое вновь сменяется жидким при повышении температуры до 30°С. При этом может оставаться небольшой осадок или хлопья. Эти явления не влияют на эффективность и безопасность препарата и точность дозирования с помощью мерного шприца.

Побочное действие:

Многие побочные эффекты, связанные с применением циклоспорина, дозозависимы и обратимы при уменьшении дозы. Спектр побочных эффектов в целом одинаков при различных показаниях, хотя частота и тяжесть побочных эффектов может варьировать. У больных, перенесших трансплантацию, из-за более высокой дозы и большей продолжительности лечения побочные эффекты встречаются чаще и обычно более выражены, чем у больных с другими показаниями.

При в/в введении циклоспорина отмечались случаи развития анафилактоидных реакций. У пациентов, получающих иммуносупрессивное лечение циклоспорином или комбинированную терапию, включающую циклоспорин, повышается риск развития локальных и генерализованных инфекций (вирусной, бактериальной, грибковой этиологии) и паразитарных инвазий. Также возможно обострение имевшихся ранее инфекционных заболеваний. Сообщалось о случаях развития инфекционных поражений с летальным исходом.

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

Частота развития нежелательных явлений оценивалась следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100; <1/10), иногда (≥1/1000; <1/100), редко (≥1/10 000; <1/1000), очень редко (<1/10 000), включая отдельные сообщения.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто - нарушение функции почек.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - повышение АД.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: очень часто - тремор, головная боль; часто - парестезии; иногда - признаки энцефалопатии, например судороги, заторможенность, дезориентация, замедленность реакций, возбуждение, нарушение сна, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия; редко - моторная полиневропатия; очень редко - отек диска зрительного нерва (включая сосок зрительного нерва), вторичный по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии.

Со стороны пищеварительной системы: часто - анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, диарея, гиперплазия десен, нарушение функции печени; редко - панкреатит.

Со стороны обмена веществ: очень часто - гиперлипидемия; часто - гиперурикемия, гиперкалиемия, гипомагниемия; редко - гипергликемия.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - мышечные спазмы, миалгии; редко - мышечная слабость, миопатия.

Со стороны системы кроветворения: иногда - анемия, тромбоцитопения; редко - микроангиопатическая гемолитическая анемия, гемолитический уремический синдром.

Дерматологические реакции: часто - гипертрихоз; иногда - аллергическая сыпь.

Со стороны организма в целом: часто - утомляемость; иногда - отеки, увеличение массы тела.

Со стороны эндокринной системы: редко - нарушение менструального цикла, гинекомастия.

Передозировка:

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

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

Применение при беременности и кормлении грудью:

Опыт применения Сандиммуна Неорала у беременных женщин ограничен. У беременных женщин, перенесших трансплантацию органа и получающих иммуносупрессивное лечение циклоспорином или комбинированную терапию, включающую циклоспорин, существует риск преждевременных родов (наступивших при сроке беременности до 37 недель). Имеется ограниченное количество наблюдений за детьми (вплоть до достижения ими возраста до 7 лет), подверженных действию циклоспорина в период внутриутробного развития. Функция почек и АД у этих детей были нормальными. Однако адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, поэтому не следует применять препарат при беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

В *экспериментальных исследованиях* показано токсическое действие препарата на репродуктивную функцию.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

Различные препараты могут повышать или снижать концентрации циклоспорина в плазме или крови за счет подавления или индукции ферментов, принимающих участие в метаболизме циклоспорина, в частности изоферментов цитохрома CYP3A4. Поскольку циклоспорин является ингибитором цитохрома CYP3A4 и мембранного переносчика молекул Р-гликопротеина, при одновременном применении с Сандиммуном Неоралом возможно

повышение концентрации препаратов, являющихся субстратами цитохрома CYP3A4 и/или мембранного переносчика P-гликопротеина.

Препараты, снижающие концентрацию циклоспорина: барбитураты, карбамазепин, фенитоин; нафциллин, сульфадимидин при его в/в введении; рифампицин; октреотид; пробукол; орлистат; препараты, содержащие зверобой продырявленный (Hypericum perforatum); тиклопидин, сульфинпиразон, тербинафин, бозентан.

Препараты, повышающие концентрацию циклоспорина: некоторые антибиотики-макролиды (в основном эритромицин и кларитромицин); кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол; дилтиазем, никардипин, верапамил; метоклопрамид; пероральные контрацептивы; даназол; метилпреднизолон (высокие дозы); аллопуринол; амиодарон; холиевая кислота и ее производные; ингибиторы протеаз, иматиниб, колхицин; нефазодон.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении Сандиммуна Неорала и препаратов, обладающих нефротоксическими эффектами, например аминогликозидов (в т.ч. гентамицин, тобрамицин), амфотерицина B, ципрофлоксацина, ванкомицина, триметоприма (+сульфаметоксазол); НПВС (в т.ч. диклофенак, напроксен, сулиндак); мелфалана, блокаторов гистаминовых H_2-рецепторов (в т.ч. циметидин, ранитидин), метотрексата.

Следует избегать совместного применения циклоспорина с такролимусом, т.к. это может приводить к повышению риска развития нефротоксичности.

Сочетанное применение нифедипина и циклоспорина может приводить к более выраженной гиперплазии десен, чем при монотерапии циклоспорином.

При одновременном назначении циклоспорина и лерканидипина отмечается повышение AUC лерканидипина в 3 раза и AUC циклоспорина на 21%. Следует соблюдать осторожность при сочетанном применении циклоспорина и лерканидипина.

Обнаружено, что сочетанное применение диклофенака и циклоспорина может значительно увеличивать биодоступность диклофенака с возможным развитием обратимого нарушения функции почек. Увеличение биодоступности диклофенака вероятнее всего связано со снижением его метаболизма при "первом прохождении" через печень. При применении совместно с циклоспорином НПВС с менее выраженным эффектом "первого прохождения" (например, ацетилсалициловая кислота) увеличения их биодоступности не ожидается.

Циклоспорин может снижать клиренс дигоксина, колхицина, преднизолона и ингибиторов ГМГ- КоА-редуктазы (статины) и этопозида.

Сообщалось о нескольких случаях развития тяжелой гликозидной интоксикации в течение нескольких дней после начала лечения циклоспорином у пациентов, получающих дигоксин.

Также имеются сообщения о том, что циклоспорин может усиливать токсические эффекты колхицина, например, развитие миопатии или невропатии, особенно у пациентов с нарушением функции почек.

При одновременном применении циклоспорина с дигоксином или колхицином необходимо тщательное клиническое наблюдение для своевременного выявления токсических эффектов этих препаратов и для решения вопроса об уменьшении дозы или отмене лечения.

При применении циклоспорина в клинической практике, а также по литературным данным, сообщалось о случаях развития мышечной токсичности, включая мышечные боли, слабость, миозит и рабдомиолиз на фоне одновременного применения циклоспорина с ловастатином, симвастатином, аторвастатином, правастатином и, в редких случаях, с флувастатином. При необходимости применения вышеуказанных лекарственных средств одновременно с циклоспорином необходимо уменьшение их дозы. Терапию статинами следует временно прекратить или отменить совсем у пациентов с симптомами миопатии, а также у больных, имеющих факторы предрасположенности к тяжелым нарушениям функции почек, включая почечную недостаточность, развившуюся вследствие рабдомиолиза.

Увеличение концентрации креатинина наблюдалось в исследованиях, в которых изучалось совместное применение иверолимуса или сиролимуса с высокими дозами циклоспорина в форме микроэмульсии. Этот эффект часто является обратимым после снижения дозы циклоспорина. Эверолимус и сиролимус оказывают незначительное воздействие на фармакокинетические параметры циклоспорина. Совместное применение циклоспорина с эверолимусом или сиролимусом приводит к существенному увеличению концентрации последних в плазме крови.

Следует соблюдать осторожность при назначении циклоспорина вместе с калийсберегающими препаратами (калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензина II) или препаратами калия, т.к. при одновременном применении циклоспорина с вышеуказанными препаратами возможно развитие выраженной гиперкалиемии.

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

При сочетании циклоспорина с препаратами, обладающими нефротоксическими эффектами, необходим тщательный контроль функции почек (в частности, концентрации креатинина в плазме). При выявлении выраженного нарушения функции почек доза этих препаратов должна быть снижена или следует рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Имеются отдельные сообщения о развитии существенного, но обратимого нарушения функции почек (с

соответствующим повышением концентрации креатинина) у больных, перенесших трансплантацию, при одновременном применении циклоспорина с производными фиброевой кислоты (например, безафибрат, фенофибрат). Поэтому у этой категории пациентов необходимо мониторировать функцию почек. В случае развития выраженных нарушений функции почек совместное применение вышеуказанных лекарственных средств следует прекратить.

При сочетании циклоспорина с препаратами, снижающими или повышающими его биодоступность, у больных, перенесших трансплантацию, необходимо частое определение концентрации циклоспорина и, при необходимости, изменение дозы циклоспорина, особенно на начальном этапе сопутствующего лечения или в период его отмены. У больных без трансплантата наблюдение за концентрацией циклоспорина не имеет такого существенного значения, т.к. для этих больных взаимосвязь концентрации в крови и клинических эффектов не доказана с полной очевидностью.

При сочетанном назначении циклоспорина и препаратов, повышающих его концентрацию, частый контроль функции почек и наблюдение за побочными эффектами циклоспорина имеют более важное значение, чем определение концентрации циклоспорина в плазме.

У больных с гиперплазией десен на фоне терапии циклоспорином следует избегать сочетанного применения нифедипина.

НПВС с выраженным эффектом "первого прохождения" через печень (например, диклофенак) должны назначаться в меньших дозах, чем у больных, не получающих циклоспорин.

При одновременном применении циклоспорина с дигоксином, колхицином или ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) необходимо тщательное клиническое наблюдение для своевременного выявления токсических эффектов этих препаратов и для решения вопроса об уменьшении дозы или отмене лечения.

Имеются сообщения о том, что грейпфрутовый сок увеличивает биодоступность циклоспорина.

Особые указания и меры предосторожности:

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

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

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

Применение циклоспорина, как и других иммунодепрессантов, предрасполагает к развитию различных бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекций, причем часто с участием условно-патогенных возбудителей. Учитывая потенциальную опасность этих инфекций для жизни больного, следует применять эффективную систему профилактических и лечебных мероприятий, особенно в случаях длительного применения комбинированного иммуносупрессивного лечения.

В течение первых нескольких недель терапии Сандиммуном Неоралом может появиться частое и потенциально опасное осложнение - повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке. Эти функциональные изменения обратимы и дозозависимы, нормализуются при снижении дозы. При длительном лечении у некоторых больных возможно развитие в почках структурных изменений (например, интерстициального фиброза), которые у пациентов с почечными трансплантатами следует дифференцировать с изменениями при хроническом отторжении. Сандиммун Неорал может также вызывать дозозависимое обратимое повышение билирубина сыворотки и, редко, ферментов печени. В этих случаях требуется тщательное наблюдение за показателями функции почек и печени. В случае отклонений этих показателей от нормы может потребоваться снижение дозы.

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

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

специфических и неспецифических моноклональных антител, чтобы добиться дозы, обеспечивающей адекватную иммуносупрессию.

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

При лечении Сандиммуном Неоралом требуется регулярный контроль АД. При повышении АД должна быть назначена соответствующая антигипертензивная терапия.

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

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

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

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

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

Дополнительные меры предосторожности при показаниях, не связанных с трансплантацией

Дополнительные указания для применения при нефротическом синдроме

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

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

Дополнительные указания для применения при ревматоидном артрите

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

Дополнительные указания для применения при псориазе

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

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

Опыт применения Сандиммуна Неорала у детей с псориазом ограничен.

Дополнительные указания для применения при атопическом дерматите

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

Доброкачественная лимфаденопатия обычно связана с внезапными обострениями атопического дерматита. Она проходит либо самостоятельно, либо на фоне общего улучшения течения заболевания. Лимфаденопатию, появившуюся на фоне лечения циклоспорином, следует регулярно контролировать. Лимфаденопатия,

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

Случаи простого герпеса активного течения следует вылечить перед началом лечения Сандиммуном Неоралом, но появление простого герпеса, не является причиной для отмены препарата, если лечение уже начато, за исключением тяжелых случаев.

Кожные инфекционные заболевания, вызванные Staphylococcus aureus, не являются абсолютным противопоказанием для терапии Сандиммуном Неоралом, но должны контролироваться применением соответствующих антибактериальных препаратов.

Опыт применения Сандиммуна Неорала у детей с атопическим дерматитом ограничен.

Дополнительные указания для применения при эндогенном увеите

Опыт применения Сандиммуна Неорала у детей с эндогенным увеитом ограничен.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

В настоящее время нет данных о влиянии Сандиммуна Неорала на способность водить автомобиль и работать с механизмами.

При нарушениях функции почек

Не следует назначать циклоспорин больным с нарушениями функции почек (за исключением больных нефротическим синдромом с допустимой степенью этих нарушений).

У **больных с нарушением функции почек** начальная доза не должна превышать 2.5 мг/кг/сут.

Применение в пожилом возрасте

Опыт применения Сандиммуна Неорала у **пожилых пациентов** ограничен.

Подбор дозы пожилым пациентам следует проводить осторожно; обычно лечение начинают с наименьшей дозы, с учетом большей частоты нарушений.

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

Условия хранения:

Список Б. Капсулы мягкие следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 25°С. Случайное повышение температуры до 30°С не влияет на качество препарата в форме капсул. Раствор для приема внутрь следует хранить при температуре не выше 30°С. Препарат не следует использовать после истечения срока годности.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Sandimmun_Neoral