

## **Состав**

*действующее вещество:* ciclosporin;

1 капсула содержит 50 микроэмульсии циклоспорина;

*вспомогательные вещества:* масло касторовое полиетоксильована, гидрогенизированное моно- и ди-триглицериды кукурузного масла; этанол; пропиленгликоль;  $\alpha$ -токоферол,

оболочка капсул: желатин, пропиленгликоль, глицерин (85%), остаточные растворители, титана диоксид (E 171);

чернила красное пищевое кислота карминовая (E 120), алюминия хлорид гексагидрат, натрия гидроксид, пропиленгликоль, гипромеллоза, спирт изопропиловый, вода очищенная.

## **Лекарственная форма**

Капсулы мягкие.

*Основные физико-химические свойства:*

капсулы 50 мг - продолговатые мягкие желатиновые капсулы желто-белого цвета с надписью красного цвета NVR 50 mg;

Содержимое капсул:

прозрачная, от желтого до бледно-желтого цвета или от коричневатого-желтого до бледного коричневатого-желтого цвета жидкость.

Жидкость содержит маслянистые компоненты натурального происхождения, которые могут твердеть при низкой температуре. Желеобразные образования могут наблюдаться при температуре ниже 20 ° C, которые исчезают при температурах выше 30 ° C. Незначительные хлопья или легкий осадок могут еще наблюдаться. Это не влияет на качество капсул.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Инсектициды и репелленты средства. Иммунодепрессанты. Ингибиторы кальциневрина. Циклоспорин.

Код АТХ L04A D01.

## **Фармакодинамика**

Циклоспорин (также известный как циклоспорин А) представляет собой циклический полипептид, в состав которого входят 11 аминокислот. Это сильнодействующий иммуносупрессивный препарат, который у животных увеличивает время жизни аллотрансплантатов кожи, сердца, почек, поджелудочной железы, костного мозга, тонкого кишечника и легких.

Исследования показывают, что циклоспорин подавляет развитие клеточно-опосредованных реакций, включая иммунитет в отношении аллотрансплантата, кожную чувствительность замедленного типа, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, артрит, обусловленный адъювантом Фрейнда, реакцию «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и зависимое от Т-лимфоцитов образование антител. Циклоспорин блокирует лимфоциты в состоянии покоя в фазе G0 или на ранней G1 фазе клеточного цикла, ингибирует антигензависимое высвобождение лимфокинов активированными Т-лимфоцитами и подавляет на клеточном уровне выработки и высвобождения лимфокинов, в том числе интерлейкина 2 (фактора роста Т-клеток, TCGF). Все имеющиеся данные свидетельствуют о специфической и оборотную действие циклоспорина на лимфоциты. Он не вызывает нарушений гемопоэза и не влияет на функцию фагоцитов, в отличие от цитостатиков. Таким образом, пациенты, которые принимают циклоспорин после трансплантации, менее подвержены инфекционным заболеваниям, чем те, кто принимает другие иммуносупрессивные препараты.

Проведены успешные аллогенные трансплантации солидных органов и костного мозга с применением циклоспорина для профилактики и лечения отторжения трансплантата и болезни «трансплантат против хозяина» у людей. Циклоспорин применялся как положительным на вирус гепатита С (HVC), так и HVC-отрицательным реципиентам трансплантатов печени. Положительные эффекты терапии циклоспорином также отмечены при лечении ряда патологий, имели установленную или возможную аутоиммунную природу.

Сандимун Неорал® является преконцентратом микроэмульсии; настоящая микроэмульсия, что образуется сразу после контакта раствора с водой (в виде напитков или желудочного сока), уменьшает изменчивость фармакокинетических параметров; обеспечивается линейная зависимость между дозой и экспозицией циклоспорина.

## **Фармакокинетика**

### *Всасывания*

После приема препарата Сандиммун Неорал® пиковая концентрация циклоспорина в крови достигается через 1-2 часа. Абсолютная пероральная биодоступность циклоспорина при применении препарата Сандиммун Неорал® составляет 20-50%. При приеме препарата Сандиммун Неорал® с пищей с высоким содержанием жиров наблюдается снижение значений AUC и C<sub>max</sub> примерно на 13% и 33%. Зависимость между назначенной дозой и экспозицией (AUC) циклоспорина в пределах диапазона терапевтических доз линейная. Межсубъектных и интрасубъектна вариабельность значений AUC и C<sub>max</sub> составляет примерно 10-20%. При применении препарата Сандиммун Неорал® значение C<sub>max</sub> растут примерно на 59%, а биодоступность увеличивается примерно на 29% по сравнению с соответствующими показателями при применении препарата Сандиммун. Имеющиеся данные показывают, что после перехода с приема препарата Сандиммун, мягких желатиновых капсул, на прием препарата Сандиммун Неорал® в соотношении доз 1: 1 минимальные концентрации в цельной крови сопоставимы и остаются в пределах целевого терапевтического диапазона. Применение препарата Сандиммун Неорал® обеспечивает более выраженную линейную зависимость между дозой и экспозицией циклоспорина (AUC<sub>0-12</sub>). Это лекарственное средство по сравнению с Сандиммуном обеспечивает более стабильный профиль всасывания, в меньшей степени зависим от совместного приема пищи и суточного ритма.

### *Распределение*

Циклоспорин распределяется преимущественно в экстраваскулярные пространстве, средний кажущийся объем распределения составляет 3,5 л / кг. В крови 33-47% препарата находится в плазме крови, 4-9% - в лимфоцитах, 5-12% - в гранулоцитах и 41-58% - в эритроцитах. В плазме крови приблизительно 90% циклоспорина связывается с белками, преимущественно с липопротеидов.

### *Метаболизм*

Циклоспорин активно метаболизируется с образованием примерно 15 метаболитов. Метаболизм в целом происходит в печени под действием цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), а основными путями метаболизма являются моно-, дигидроксилювания и N-деметилирования различных участков молекулы. Все выявленные в настоящее время метаболиты содержат полную пептидную структуру исходного соединения; некоторые из них имеют слабую иммуносупрессивную активность (до одной десятой активности лекарственного средства в неизменном виде).

### *Вывод*

Выводится препарат преимущественно с желчью, и только 6% принятой внутрь дозы выводится с мочой, из них 0,1% дозы выводится с мочой в неизмененном виде.

Отмечается высокая вариабельность данных по конечному периоду полувыведения циклоспорина в зависимости от применяемого метода анализа и целевой популяции. Конечный период полувыведения находится в диапазоне от 6,3 ч у здоровых добровольцев до 20,4 ч у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени. Период полувыведения у пациентов после трансплантации почек составляет приблизительно 11 часов, значение варьировали от 4 до 25 часов.

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

В исследовании с участием пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности системный клиренс лекарственного средства составляет приблизительно две трети от среднего системного клиренса у пациентов с нормальной функцией почек. С помощью диализа выводится менее 1% принятой дозы.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с нарушением функции печени возможно двух- или трехкратное повышение экспозиции циклоспорина. В исследовании с участием пациентов с тяжелыми заболеваниями печени и подтвержденным биопсией циррозом конечный период полувыведения составлял 20,4 часа (значение варьировали от 10,8 до 48 часов) по сравнению с 7,4-11 часами у здоровых добровольцев.

#### *Дети*

Данные фармакокинетики лекарственного средства Сандиммун Неорал® при применении детям очень ограничены. В 15 пациентов после трансплантации почек в возрасте 3-16 лет клиренс циклоспорина из цельной крови после введения Сандиммуна составил  $10,6 \pm 3,7$  мл / мин / кг (метод определения - РИА Cyclo-trac). В исследовании с участием 7 пациентов после трансплантации почек в возрасте 2-16 лет клиренс циклоспорина составлял 9,8-15,5 мл / мин / кг. В 9 пациентов после трансплантации печени в возрасте 0,65-6 лет клиренс составлял  $9,3 \pm 5,4$  мл / мин / кг (метод определения - ВЭЖХ). Различия в биодоступности между препаратами Сандиммун Неорал® и Сандиммун у детей подобные различий, которые наблюдались у взрослых.

### **Показания**

## Показания при трансплантациях

### Трансплантация солидных органов:

- предотвращения отторжения трансплантатов солидных органов;
- лечение отторжения трансплантата у пациентов, ранее получавших лечение другими иммуносупрессивными препаратами.

### Трансплантация костного мозга:

- предотвращения отторжения аллогенного трансплантата костного мозга и трансплантата стволовых клеток;
- предотвращение и лечение реакции «трансплантат против хозяина».

## Показания, не связанные с трансплантацией

### Эндогенный увеит:

- активный средний или задний увеит, угрожающий потерей зрения, неинфекционной этиологии в случаях, когда альтернативное лечение оказалось неэффективным или неприемлемым из-за побочных реакций;
- увеит при заболевании Бехчета с повторными обострениями воспаления с вовлечением сетчатки глаза без неврологической симптоматики.

### Нефротический синдром:

- стероидозависимыми или стероидорезистентный нефротический синдром вследствие минимальных изменений при первичном гломерулонефрите, фокальный сегментарный гломерулосклероз или мембранозных гломерулонефрит.

### Индукция или поддержания ремиссии:

- поддержания ремиссии, вызванной кортикостероидами, что делает их отмене.

### Ревматоидный артрит:

- лечение тяжелых форм активного ревматоидного артрита.

### Псориаз:

- тяжелые формы псориаза, когда стандартное лечение оказалось неэффективным или неприемлемым.

### Атопический дерматит:

- лечение тяжелых форм атопического дерматита при необходимости системной терапии.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к циклоспорину или к любым из вспомогательных веществ препарата. Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими *Hupericum perforatum* (зверобой продырявленный) из-за риска снижения концентрации циклоспорина в крови и, таким образом, снижение терапевтического эффекта.

Одновременное применение с лекарственными средствами, являются субстратами мультиликарского ефлюксного переносчика Р-гликопротеина (Pgp) или органических анионов транспортных белков (ОАТБ), повышение концентрации в плазме крови которых связано с развитием серьезных побочных реакций и / или побочных реакций, угрожающих жизни, например с бозентана, дабигатрана этексилат и алискиреном.

Также возможны такие противопоказания:

- почечная недостаточность, за исключением больных с нефротическим синдромом и умеренно повышенными исходными концентрациями креатинина максимум до 200 мкмоль / л у взрослых и 140 мкмоль / л у детей. При нефротическом синдроме разрешается осторожное лечение с применением доз не выше 2,5 мг / кг / сут, лишь в том случае, когда применение циклоспорина способствует нормализации показателей креатинина, повышенных в результате заболевания;
- недостаточно контролируемая гипертензия;
- недостаточно контролируемая инфекция.

Наличие в анамнезе известных или диагностированных злокачественных новообразований любого вида, за исключением предраковых состояний или злокачественных поражений кожи после лечения.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

### *Пищевые взаимодействия*

При одновременном применении грейпфрутов или грейпфрутового сока отмечен рост биодоступности циклоспорина.

### *Лекарственные взаимодействия*

Ниже указано препараты, для которых взаимодействия хорошо задокументированы и считаются клинически значимыми.

Как известно, ряд препаратов увеличивает или уменьшает концентрацию циклоспорина в плазме крови или цельной крови путем ингибирования или индукции действия ферментов, особенно CYP3A4, участвующих в метаболизме циклоспорина. Также циклоспорин является ингибитором CYP3A4, мультиликарского ефлюксного переносчика P-гликопротеина или органических анионов транспортных белков. Это может повышать плазменные концентрации одновременно применяемых медицинских препаратов, являющихся субстратами CYP3A4 и / или этих переносчиков.

#### *Лекарственные средства, понижающие или повышающие биодоступность циклоспорина*

Частые определения уровня циклоспорина в крови следует проводить у реципиентов трансплантатов, особенно в начале и в конце лечения другим препаратом, а дозировка препарата Сандимун Неорал® следует корректировать в случае необходимости.

У пациентов, проходящих лечение по показаниям, не связанным с трансплантацией, взаимосвязь между концентрацией в крови и клиническими эффектами менее изучен. При одновременном применении лекарственных средств, повышающих концентрацию циклоспорина, более целесообразным, чем измерения уровня в крови, может быть частое проведение оценки функции почек и тщательный мониторинг связанных с применением циклоспорина побочных эффектов.

#### *Препараты, снижающие концентрацию циклоспорина*

Ожидается, что все индукторы CYP3A4 и / или P-гликопротеина будут снижать концентрацию циклоспорина.

Примеры лекарственных средств, снижающих концентрацию циклоспорина: барбитураты, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, нафцилин, сульфадимидин внутривенно, рифампицин, октреотид, орлистат, пробукол, триметоприм внутривенно, препараты, содержащие зверобой продырявленный, тиклопидин, сульфинпиразон, тербинафин, бозентан.

Рифампицин является индуктором метаболизма циклоспорина в кишечнике и печени. Поэтому при совместном применении может возникнуть необходимость в увеличении дозы циклоспорина в 3-5 раз.

Октреотид снижает пероральное всасывание циклоспорина, вследствие чего может потребоваться увеличение дозы циклоспорина на 50% или переход на лекарственную форму для внутривенного введения.

#### *Препараты, увеличивающие концентрации циклоспорина*

Все ингибиторы СYP3A4 и / или P-гликопротеина могут повышать концентрацию циклоспорина. Примеры таких лекарственных средств: хлорохин, никардипин, метоклопрамид, пероральные контрацептивы, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, холиева кислота и ее производные, ингибиторы протеазы, иматиниб, колхицин, нефазодон.

*Антибиотики группы макролидов:* эритромицин может повышать экспозицию циклоспорина в 4-7 раз, иногда является причиной нефротоксичности. Сообщалось, что кларитромицин вдвое повышает экспозицию циклоспорина. Азитромицин повышает концентрацию циклоспорина примерно на 20%.

*Антибиотики группы азолов:* кетоконазол, флуконазол, итраконазол и вориконазол способны повышать экспозицию циклоспорина больше чем вдвое.

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

Одновременное назначение с теллапревиром приводило к повышению нормализованного значения экспозиции (AUC) циклоспорина примерно в 4,64 раза.

Амиодарон значительно повышает концентрацию циклоспорина в плазме крови одновременно с повышением концентрации сывороточного креатинина. Такое взаимодействие возможно через длительный промежуток времени после отмены амиодарона благодаря очень длинному периоду полувыведения этого лекарственного средства (около 50 суток).

Сообщалось, что даназол повышает концентрацию циклоспорина в крови на 50%.

Дилтиазем (в дозе 90 мг в сутки) способен приводить к повышению плазменной концентрации циклоспорина на 50%.

Иматиниб может усиливать экспозицию циклоспорина и повышать  $C_{max}$  этого лекарственного средства примерно на 20%.

#### *Комбинации с повышенным риском нефротоксичности*

Необходима осторожность при одновременном применении циклоспорина с другими препаратами, оказывающими нефротоксическое синергическое действие, такими как аминогликозиды (включая гентамицин и тобрамицин),



амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, триметоприм (+ сульфаметоксазол), производные фибровой кислоты (например Безафибрат, фенофибрат), нестероидные противовоспалительные препараты (включая диклофенак, индометацин, напроксен и сулиндак), мелфалан, антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов (например циметидин, ранитидин), метотрексат, такролимус.

### *Рекомендации*

Если совместного приема лекарственных средств, о которых сообщается, что они взаимодействуют с препаратом Сандиммун Неорал®, невозможно избежать, следует соблюдать следующие основные рекомендации:

При одновременном применении с лекарственными средствами, которые могут проявлять нефротоксическим синергическое действие, необходимо проводить тщательный мониторинг функции почек. При возникновении выраженного нарушения функции почек следует уменьшить дозу совместно применяемого лекарственного средства или рассмотреть возможности альтернативной терапии.

У реципиентов трансплантатов наблюдались единичные случаи значительного, но оборотной почечной дисфункции (с соответствующим увеличением креатинина в сыворотке крови) после одновременного применения фибратов (например безафибрат, фенофибрата). Поэтому функцию почек нужно тщательно контролировать у таких пациентов. В случае значительного почечной дисфункции совместное применение препаратов следует отменить.

Следует избегать совместного применения такролимуса из-за повышения риска развития нефротоксичности и фармакокинетическое взаимодействие с привлечением CYP3A4 и / или P-gp.

### *Влияние циклоспорина на другие лекарственные средства*

Циклоспорин может снижать клиренс дигоксина, колхицина, преднизолона, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), этопозида, алискиреном, бозентана и дабигатрана.

Сильная интоксикация наперстянкой наблюдалась в течение нескольких дней после начала терапии циклоспорином у некоторых пациентов, получавших дигоксин. Сообщалось о потенциале циклоспорина усиливать токсические эффекты колхицина, такие как миопатия и нейропатия, особенно у пациентов с почечной дисфункцией.

В медицинских публикациях и постмаркетинговых исследованиях описаны случаи миотоксичности, включая мышечную боль и слабость, миозит и рабдомиолиз, у пациентов, принимавших циклоспорин одновременно с

ловастатином, симвастатином, аторвастатином, правастатином, а также флувастатином (в редких случаях). При одновременном применении с циклоспорином дозу указанных статинов нужно уменьшить в соответствии с указаниями, приведенными в информации о назначении. Терапию статинами можно временно отменить пациентам с симптомами миопатии или пациентам с факторами риска развития тяжелых нарушений функции почек, включая вторичную почечную недостаточность, развившаяся вследствие рабдомиолиза.

Одновременное применение нифедипина с циклоспорином может привести к увеличению частоты гиперплазии десен по сравнению со при приеме только циклоспорина.

После совместного назначения циклоспорина и лерканидипина значение AUC последнего увеличивалось в 3 раза, а значение AUC циклоспорина повышалось на 21%. Поэтому следует избегать одновременного применения циклоспорина с лерканидипином. Прием циклоспорина через 3 часа после лерканидипина не приводил бы к изменениям AUC последнего, но значение AUC циклоспорина повышалось на 27%. Поэтому данную комбинацию следует применять с осторожностью с интервалом между приемом лекарственных средств минимум в 3 часа.

Предпочтение следует отдать антигипертензивном средства, не имеет фармакокинетических взаимодействий с циклоспорином.

После одновременного введения циклоспорина и алискиреном наблюдался рост C<sub>max</sub> алискиреном, субстрата P-gp, примерно в 2,5 раза и рост AUC примерно в 5 раз. Однако фармакокинетический профиль циклоспорина не претерпевал существенных изменений.

Одновременное применение дабигатрана екстексилату также не рекомендуется из-за ингибирующее активность циклоспорина относительно P-gp. Дабигатран имеет узкий терапевтический индекс, а повышение концентрации в плазме крови сопровождается повышенным риском кровотечения.

Установлено, что одновременное применение диклофенака и циклоспорина приводит к значительному росту биодоступности диклофенака с возможным развитием почечной недостаточности, имеет обратимый характер. Наиболее вероятно, что этот рост вызван снижением высокого эффекта «первого прохождения» диклофенака. Одновременное применение циклоспорина и НПВП, низкий эффект «первого прохождения» (таких как ацетилсалициловая кислота), как правило, не связано с ростом их биодоступности.

Повышение сывороточного креатинина наблюдалось во время исследований при одновременном применении эверолимуса или сиролимуса и полных доз циклоспорина в виде микроэмульсии. Этот эффект часто носит обратимый характер при уменьшении доз циклоспорина. Эверолимус и сиролимус лишь незначительно влияют на фармакокинетику циклоспорина. Одновременное применение циклоспорина значительно увеличивает концентрацию эверолимуса и сиролимуса в крови.

С осторожностью следует назначать циклоспорин и калийсберегающие препараты (например калийсберегающие диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II) или препараты, содержащие калий, так как это может привести к значительному увеличению уровня калия в сыворотке крови.

Циклоспорин также может увеличивать плазменные уровни репаглинида, тем самым увеличивая риск возникновения гипогликемии.

Совместное назначение бозентана с циклоспорином здоровым добровольцам на 35% снижает экспозицию циклоспорина, при этом экспозиция бозентана увеличивается примерно в 2 раза. Поэтому не рекомендуется совместно назначать циклоспорин с бозентана.

Применение повторных доз амбризентану и циклоспорина здоровым добровольцам приводило к повышению экспозиции амбризентану примерно в 2 раза, тогда как экспозиция циклоспорина усиливалась незначительно (примерно на 10%).

В онкологических больных при совместном применении внутривенных форм антрациклиновых антибиотиков (например доксорубицина, митоксантрона, даунорубицина) и очень высоких доз циклоспорина наблюдалось значительное повышение экспозиции антрациклиновых антибиотиков.

Дигоксин, колхицин, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы. Если любой из этих лекарственных средств назначается одновременно с препаратом Сандиммун Неорал®, необходим тщательный клинический мониторинг, чтобы осуществить раннее выявление токсических эффектов и дальнейшее уменьшение дозы или отмены препарата.

Взаимодействие лекарственных препаратов чаще наблюдается у пациентов пожилого возраста.

Во время терапии циклоспорином эффективность вакцинации может быть снижена. Следует избегать применения живых ослабленных вакцин.

## *Дети*

Исследования лекарственного взаимодействия проводили с участием исключительно взрослых пациентов.

## **Особенности применения**

Сандимун Неорал® назначают только врачи, имеющие опыт проведения иммуносупрессивной терапии и могут обеспечить проведение необходимых дополнительных обследований (регулярное полное объективное исследование, контроль артериального давления, лабораторные исследования). Пациенты, перенесшие трансплантацию и принимают Сандимун Неорал®, должны находиться только в тех медицинских учреждениях, обеспечены необходимым лабораторным и медицинским оборудованием. Доктор, ответственному за проведение поддерживающей для правильного ухода за пациентом.

Всасывания ингибиторов кальциневрина может нарушаться у пациентов с цистичным фиброзом.

Подобно другим иммуносупрессантам, циклоспорин повышает риск развития лимфом и других злокачественных опухолей, в частности опухолей кожи. Необходимо проводить регулярные обследования пациентов, длительно получающих Сандимун Неорал®, для обеспечения ранней диагностики. Лечение необходимо отменить, если диагностировано предраковое состояние или опухоль. Есть основания считать, что повышенный риск связан со степенью и длительностью иммуносупрессии, а не с применением конкретных средств.

Поэтому лечение согласно режиму, включающий несколько иммуносупрессантов (в том числе циклоспорин), следует применять с осторожностью, поскольку это может привести к развитию лимфопролиферативных расстройств и опухолей солидных органов, иногда с летальным исходом.

Учитывая потенциальный риск злокачественных новообразований кожи пациентам, принимающим Сандимун Неорал®, в частности тем, кто лечится по поводу псориаза или атопического дерматита, необходимо рекомендовать избегать чрезмерного воздействия солнечных лучей без надлежащей защиты и не принимать одновременно облучения ультрафиолетовыми лучами В или PUVA-фотохимиотерапии.

## *Инфекции*

Как и в случае применения других иммуносупрессантов применения циклоспорина приводит к развитию различных бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекций, часто с участием оппортунистических патогенов. У

пациентов, получающих циклоспорин, было обнаружено активацию латентной инфекции полиомавирусов, что может привести к возникновению нефропатии, связанной с полиомавирусов (PVAN), в том числе ВК-вирусной нефропатии (BKVN) или прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, связанной с JC-вирусом (PML). Эти проблемы часто вторичные относительно высокой иммуносупрессии и их следует рассматривать в дифференциальной диагностике иммуносупрессивных пациентов с ухудшением функции почек или неврологическими симптомами. Сообщалось о серьезных и / или летальный исход. Нужно использовать эффективные профилактические и терапевтические стратегии, особенно пациентам, которые нуждаются в многократной долгосрочной иммуносупрессивной терапии. Следует уменьшить общую иммуносупрессию у пациентов с PVAN или PML, но снижена иммуносупрессия также может поставить под угрозу трансплантат.

#### *Токсическое воздействие на почки*

В течение первых нескольких недель лечения Сандимун Неорал® частым и потенциально серьезным осложнением является повышение уровня сывороточного креатинина и мочевины. Эти функциональные изменения зависят от дозы и носят обратимый характер, обычно показатели возвращаются к нормальным значениям со снижением дозы. У некоторых пациентов длительное применение препарата может привести к появлению структурных изменений в почках (например к интерстициального фиброза), которые следует отличать от признаков хронического отторжения у пациентов с трансплантированной почкой. Таким образом, необходимо частый мониторинг функции почек в соответствии с местными рекомендациями и с учетом конкретных показаний к назначению препарата.

#### *Гепатотоксичность*

Сандимун Неорал® также может вызвать дозозависимое обратимое повышение уровня билирубина в сыворотке крови, иногда - повышение уровня ферментов печени. Существуют запрошенные и спонтанные сообщения о гепатотоксичности и поражения печени, включая холестаза, желтуха, гепатит и печеночную недостаточность у пациентов, получавших лечение циклоспорином. Большинство сообщений касались пациентов с существенными сопутствующими заболеваниями, основными патологическими состояниями и другими одновременно действующими факторами, в том числе инфекционными осложнениями и сопутствующим медикаментозным лечением с потенциалом гепатотоксичности. В некоторых случаях, преимущественно у пациентов с трансплантатами, сообщалось о летальных последствиях.

Нужно проводить регулярный контроль соответствующих показателей функции печени, при необходимости уменьшить дозу в случае отклонений этих показателей от нормы.

#### *Пациенты пожилого возраста (от 65 лет)*

Необходимо особенно тщательно контролировать функцию почек у пациентов пожилого возраста.

#### *Мониторинг уровня циклоспорина*

При применении препарата Сандиммун Неорал® пациентам после трансплантации важным мероприятием безопасности является систематический мониторинг концентрации циклоспорина в крови. Уровни циклоспорина в крови лучше всего определять с использованием специфических моноклональных антител (определение количества неизмененного препарата). Однако можно использовать и высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) (также для определения количества неизмененного препарата). При количественном определении в плазме крови или сыворотке нужно применять стандартный метод разделения (время и температура).

У реципиентов с трансплантированной печенью контроль уровня в крови в начале лечения нужно проводить или с помощью только специфических моноклональных антител, или с помощью параллельных определений с использованием специфических и неспецифических моноклональных антител для того, чтобы обеспечить соответствующую степень иммуносупрессии.

Также нужно помнить, что уровень циклоспорина в крови, плазме или сыворотке является только одним из многих факторов, влияющих на клиническое состояние пациента. Поэтому результаты следует рассматривать только в контексте целого ряда других клинических и биохимических показателей.

#### *Мониторинг артериального давления*

Во время лечения препаратом Сандиммун Неорал® необходимо регулярно контролировать показатели артериального давления. Если окажется наличие артериальной гипертензии, следует провести соответствующее лечение для снижения артериального давления. Предпочтение следует отдавать антигипертензивным лекарственным средствам, которые не влияют на фармакокинетику циклоспорина, например исрадипин.

#### *Повышение уровня липидов в крови*

Были отдельные сообщения о лечении Сандиммун Неорал®, связанные с незначительным повышением липидов в крови, которое должно обратимый характер; уровни липидов необходимо измерять в и через 1 месяц после начала лечения. В случае выявления повышенного уровня липидов следует уменьшить долю жиров в рационе и, если необходимо, уменьшить дозу.

### *Гиперкалиемия*

При приеме циклоспорина риск возникновения гиперкалиемии, особенно у пациентов с почечной дисфункцией. С осторожностью назначать циклоспорин в сочетании с калийсберегающими препаратами (например с калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II) или препаратами, содержащими калий, или пациентам, находящимся на диете, богатой содержанием калия. В таких случаях рекомендуется контролировать уровень калия.

### *Гипомагниемия*

Прием циклоспорина повышает выведение магния, что может привести к развитию симптоматической гипомагниемии, прежде всего в перитрансплантационный период. В течение перитрансплантационного периода рекомендуется контролировать уровень магния в сыворотке крови, прежде всего если наблюдаются неврологические симптомы. Если это будет признано необходимым, дополнительно следует назначить препараты магния.

### *Гиперурикемия*

При лечении больных с гиперурикемией необходима осторожность.

### *Живые аттенуированных вакцины*

Во время лечения циклоспорином вакцинация может оказаться менее эффективной, а также необходимо избегать применения живых аттенуированных вакцин.

### *Взаимодействия*

Следует с осторожностью назначать циклоспорин одновременно с лекарственными средствами, которые значительно повышают или снижают концентрацию циклоспорина в плазме крови через ингибирование или индукцию CYP3A4 и / или P-гликопротеина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Необходимо проводить мониторинг нефротоксичности при назначении циклоспорина вместе с активными веществами, повышающими концентрацию

циклоспорина или проявляют синергизм в развитии нефротоксического эффекта (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Следует избегать одновременного применения циклоспорина и такролимуса (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Циклоспорин является ингибитором CYP3A4, мультиликарского ефлюксного переносчика*

P-гликопротеина и органических анионов транспортных белков (ОАТБ) и может повышать плазменные концентрации одновременно назначенных лекарственных средств, являющихся субстратами данного фермента и / или переносчика, как дабигатран, алискирен и бозентан. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении циклоспорина с такими лекарственными средствами или избегать их совместного назначения (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Циклоспорин усиливает экспозицию ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов). При одновременном применении с циклоспорином дозу статинов следует уменьшать; совместного применения с некоторыми статинами следует избегать в соответствии с рекомендациями, указанными в инструкциях по медицинскому применению этих лекарственных средств. Терапию статинами необходимо временно или окончательно прекратить пациентам с признаками и симптомами миопатии или наличием факторов риска развития тяжелого поражения почек, включая почечную недостаточность на фоне рабдомиолиза (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациенты с псориазом следует избегать одновременного применения бета-адреноблокаторов или диуретиков.

*Особые вспомогательные вещества*

Сандимун Неорал® содержит гидрогенизированную касторовое масло «полиоксил 40», что может привести желудочные расстройства и диарею.

Пероральные лекарственные формы препарата Сандимун Неорал® содержат примерно 12% (об.) Этанолола. Доза 500 мг Сандимун Неорал® содержит 500 мг этанола, является эквивалентом примерно 15 мл пива или 5 мл вина. Это может повредить зависимым от алкоголя пациентам и требует учета при лечении беременных и кормящих грудью, пациентов с печеночными заболеваниями или эпилепсией, а также при применении препарата у детей.



### *Дополнительные меры при не связанных с трансплантатами показаниях*

Пациентам с нарушением функции почек (за исключением пациентов с нефротическим синдромом с приемлемым степенью почечной недостаточности), неконтролируемой артериальной гипертензией, неконтролируемыми инфекциями или злокачественными опухолями любого типа не следует принимать циклоспорин.

До начала лечения следует провести надежную оценку исходной функции почек путем менее двух измерений расчетной скорости клубочковой фильтрации (рШКФ). Частое проведение оценки функции почек при терапии необходимо для правильной корректировки доз.

### *Дополнительные меры предосторожности при эндогенном увеите*

Сообщалось о возможной связи между циклоспорином и неврологическими проявлениями синдрома Бехчета. Сандимун Неорал® следует с осторожностью назначать пациентам с синдромом Бехчета при наличии неврологических проявлений. Следует проводить тщательный мониторинг неврологического статуса таких лиц.

### *Дополнительные меры предосторожности при нефротическом синдроме*

Пациентам с нарушением функции почек на начальном уровне сначала следует назначить дозу 2,5 мг / кг в сутки и осуществлять очень тщательный мониторинг.

У некоторых пациентов могут возникнуть трудности с определением индуцированной препаратом Сандиммун Неорал® почечной дисфункции из-за изменений функции почек, вызванные собственно нефротическим синдромом. Этим объясняется, почему в редких случаях ассоциированные с препаратом Сандиммун Неорал® структуральными изменения в почках наблюдаются без повышения уровня креатинина в сыворотке крови. Следует рассмотреть возможность проведения биопсии почек у пациентов с стероидзалежной нефропатией с минимальными изменениями, в которых терапия препаратом Сандиммун Неорал® длилась более 1 года.

Время от времени поступали сообщения о возникновении злокачественных опухолей (включая ходжкинскую лимфому) у пациентов с нефротическим синдромом, получавших лечение иммуносупрессантами (включая циклоспорин).

### *Дополнительные меры предосторожности при ревматоидном артрите*

После 6 месяцев терапии функцию почек следует определять каждые 4-8 недель в зависимости от стабильности заболевания, одновременного медикаментозного

лечения и сопутствующих заболеваний. Чаще исследования необходимы при повышении дозы препарата Сандиммун Неорал® или после начала одновременного лечения НПВП или при повышении их доз.

Отмена препарата также может потребоваться, если артериальная гипертензия, возникшая на фоне терапии препаратом Сандиммун Неорал®, не поддается контролю с помощью соответствующей АД.

Как и при применении других иммуносупрессивных лекарственных средств, следует учитывать повышенный риск лимфопролиферативных расстройств. Особую осторожность требует применения препарата Сандиммун Неорал® в комбинации с метотрексатом через синергическое нефротоксическое действие.

#### *Дополнительные меры при псориазе*

Прекращение терапии препаратом Сандиммун Неорал® рекомендуется, если АГ, возникшей на фоне лечения препаратом Сандиммун Неорал®, не удастся контролировать с помощью соответствующей терапии.

Лечение пациентов пожилого возраста следует проводить исключительно при наличии инвалидизирующих форм псориаза и при особо тщательного мониторинга функции почек.

Сообщалось о развитии злокачественных новообразований (в том числе кожи) у пациентов с псориазом, которые принимали циклоспорин как стандартный иммуносупрессивным терапевтическое средство. Нетипичные для псориаза кожные очаги, подозрительные на злокачественные или предраковые изменения, подлежат биопсии до начала лечения препаратом Сандиммун Неорал®. Пациенты со злокачественными или предраковыми изменениями кожи должны принимать препарат Сандиммун Неорал® только после соответствующего лечения кожных очагов и если другие варианты успешной терапии отсутствуют.

У некоторых пациентов с псориазом, которые принимали препарат Сандиммун Неорал®, возникли лимфопролиферативными расстройства. Они проходили после быстрой отмены препарата.

Пациенты, принимающие препарат Сандиммун Неорал®, не должны одновременно принимать облучения ультрафиолетовыми лучами В или PUVA-Фотохимиотерапия.

#### *Дополнительные меры при атопическом дерматите*

Прекращение терапии препаратом Сандиммун Неорал® рекомендуется, если АГ, возникшей на фоне лечения препаратом Сандиммун Неорал®, не удается контролировать с помощью соответствующей терапии.

Лечение пациентов пожилого возраста следует проводить исключительно при наличии инвалидизирующих форм атопического дерматита при условии особо тщательного мониторинга функции почек.

Доброкачественная лимфаденопатия часто ассоциируется с обострениями при атопическом дерматите и всегда проходит спонтанно или при общем облегчении заболевания.

Лимфаденопатия, что наблюдается на фоне лечения циклоспорином, требует регулярного мониторинга.

Если лимфаденопатия сохраняется, несмотря на уменьшение активности заболевания, необходимо провести биопсию как меры пресечения для подтверждения отсутствия лимфомы.

Перед тем как начинать лечение препаратом Сандиммун Неорал®, следует дать больному выздороветь от вызванной вирусом простого герпеса активной инфекции, но такая инфекция не обязательно требует отмены препарата, если возникает на фоне лечения (кроме тяжелых инфекций).

Инфекции кожи, вызванные *Staphylococcus aureus*, не представляют абсолютного противопоказания к терапии препаратом Сандиммун Неорал®, но требуют лечения соответствующими антибактериальными средствами. Следует избегать приема внутрь эритромицина, что, как известно, обладает способностью повышать концентрацию циклоспорина в крови, а в случае отсутствия альтернативы рекомендуется тщательный мониторинг уровня циклоспорина в крови, функции почек и побочных эффектов циклоспорина.

Пациентам, принимающим препарат Сандиммун Неорал®, необходимо рекомендовать избегать чрезмерного воздействия солнечных лучей без надлежащей защиты, не следует одновременно принимать облучения ультрафиолетовыми лучами В или PUVA-Фотохимиотерапия.

*Применение препарата в педиатрии при не связанных с трансплантацией показаниях*

За исключением лечения нефротического синдрома, адекватный опыт применения препарата Сандиммун Неорал® отсутствует; его применения у детей в возрасте до 16 лет по не связанным с трансплантацией показаниям, кроме нефротического синдрома, не может быть заказным.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Данные о влиянии препарата Сандиммун Неорал® на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами отсутствуют.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Опыт применения препарата Сандиммун Неорал® беременным женщинам ограничен. У беременных женщин, которые применяют иммунодепрессанты после перенесенной трансплантации, в том числе циклоспорин, или которым суждено схемы лечения, в состав которых входит циклоспорин, существует повышенный риск преждевременных родов (<37 недель).

Была проведена ограниченное количество наблюдений за детьми в возрасте до 7 лет, подвергавшихся воздействию циклоспорина in utero. Эти дети имели нормальную функцию почек и артериальное давление.

Однако с участием беременных женщин не проводились исследования, контролируемые должным образом. Сандиммун Неорал® не применять в период беременности, кроме случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При применении в период беременности также следует учитывать наличие этанола в лекарственных формах препарата Сандиммун Неорал®.

Циклоспорин проникает в грудное молоко. Следует учитывать наличие этанола в лекарственных формах препарата Сандиммун Неорал® женщинам в период кормления грудью. Женщины, которые применяют Сандиммун Неорал®, не должны кормить грудью из-за вероятности развития серьезных нежелательных реакций, вызванных препаратом, у новорожденных / младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Следует принять решение об отказе от кормления грудью или приема лекарственного средства в зависимости от важности применения последнего для матери.

Данные о влиянии препарата Сандиммун Неорал® на фертильность человека ограничены.

### **Способ применения и дозы**

Приведенные диапазоны доз для перорального применения следует рассматривать только как рекомендуемые. Суточную дозу препарата Сандиммун

Неорал® всегда следует делить на 2 приема с равными промежутками времени между приемами. Рекомендуется применять Сандиммун Неорал® по четкому графику с учетом времени суток и режима питания. Если прописан режим дозирования невозможно обеспечить с помощью капсул, в частности для пациентов с низкой массой тела, рекомендуется применять оральный раствор.

Сандиммун Неорал® может назначать только врач, имеющий опыт проведения иммуносупрессивной терапии и / или трансплантации органов.

### *Показания при трансплантации*

Необходим регулярный мониторинг уровня циклоспорина в крови с помощью радиоиммунного анализа с применением моноклональных антител. Полученные результаты являются основанием для определения дозы, необходимой для достижения целевых концентраций.

### *Трансплантация солидных органов*

Начальная доза составляет 10-15 мг / кг массы тела, которую делят на 2 приема и применяют максимум за 12 часов до трансплантации. 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 согласно местным протоколом проведения иммуносупрессивной терапии до достижения поддерживающей дозы 2-6 мг / кг / сут (в 2 приема).

Сандиммун Неорал® можно применять в комбинации с другими иммуносупрессантами / ГКС, а также в составе комбинированной трехкомпонентной или четырехкомпонентной терапии. В начале лечения можно применять более низкие дозы (например перорально дозу 3-6 мг / кг в сутки, разделенную на 2 приема).

### *Трансплантация костного мозга / профилактика и лечение реакции «трансплантат против хозяина»*

В начале терапии рекомендованную дозу применять за 1 сутки перед трансплантацией.

Препарат Сандиммун, концентрата для приготовления раствора для инфузий, обычно отдается предпочтение в начале терапии. Рекомендуемая доза для внутривенного введения составляет 3-5 мг / кг в сутки. Инфузионная введение в данной дозе продолжать в течение раннего посттрансплантационного периода продолжительностью до 2 недель, после чего переходить на пероральную поддерживающую терапию препаратом Сандиммун Неорал® в суточной дозе примерно 12,5 мг / кг, разделенной на 2 приема.

Поддерживающую дозу следует применять в течение 3-6 (преимущественно 6) месяцев. Дозу постепенно снижают до нулевой течение года после трансплантации. Если препарат Сандиммун Неорал® применяют в начале терапии, рекомендуемая доза составляет 12,5-15 мг / кг в сутки в 2 приема, начиная со дня перед трансплантацией.

При наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта, приводящие к снижению всасывания, могут потребоваться более высокие дозы капсул или концентрата для инфузии (Сандиммун).

У некоторых пациентов после отмены препарата Сандиммун Неорал® может возникнуть реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ), что обычно проходит после возобновления терапии. В таких случаях следует назначать начальную перорально нагрузочную дозу 10-12,5 мг / кг с последующим проведением пероральной поддерживающей терапии в дозе, эффективной во время предыдущего лечения. Для лечения этого состояния при его хроническом течении в слабо выраженной форме следует применять Сандиммун Неорал® в низких дозах.

#### *Показания, не связанные с трансплантацией*

При применении препарата Сандиммун Неорал® по любым утвержденным показаниям, не связанным с трансплантацией, следует соблюдать нижеприведенных общих правил.

До начала лечения следует установить объективный начальный уровень функции почек по результатам хотя бы двух измерений. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рШКФ), определенная по формуле MDRD, может быть использована для оценки функции почек у взрослых. Для оценки рШКФ у детей следует применять соответствующую формулу. Учитывая то, что Сандиммун Неорал® может нарушать функцию почек, необходимо часто проводить ее оценку. Если рШКФ снижается более чем на 25% по сравнению с исходным уровнем при более чем одном измерении, дозу препарата Сандиммун Неорал® следует уменьшить на 25-50%. Если снижение рШКФ сравнению с исходным уровнем превышает 35%, следует рассмотреть дальнейшее уменьшение дозы препарата Сандиммун Неорал®. Эти рекомендации актуальны, даже если полученные значения попадают в диапазон нормальных лабораторных значений. Если уменьшение дозы не влечет к восстановлению рШКФ течение 1 месяца, следует прекратить терапию препаратом Сандиммун Неорал®.

Необходимо постоянный мониторинг артериального давления.

До начала терапии следует определять концентрацию билирубина и другие параметры оценки функции печени. Во время лечения рекомендуется проводить тщательный мониторинг этих показателей.

Концентрацию липидов сыворотки крови, калия, магния и мочевой кислоты рекомендуется определять до начала терапии и периодически во время лечения.

Периодический мониторинг концентрации циклоспорина в крови может быть целесообразным при применении по показаниям, не связанным с трансплантацией, например в случае, когда препарат Сандиммун Неорал® назначают совместно с лекарственными средствами, которые могут влиять на фармакокинетику циклоспорина, или в случаях необычного клинического ответа (например, недостаточная эффективность или повышенная чувствительность к лекарственному средству, выраженная в нарушении функции почек).

Нормальным путем введения препарата является пероральный. При применении концентрата для приготовления раствора для инфузий следует провести тщательные расчеты для подбора адекватной дозы для внутривенного введения, которая отвечала бы пероральной. Рекомендуется консультация с врачом, который имеет опыт применения циклоспорина.

Общая суточная доза не должна превышать 5 мг / кг, за исключением применения пациентам с эндогенным увеитом, что представляет угрозу для зрения, и детям с нефротическим синдромом.

Для проведения поддерживающей терапии следует применять индивидуально определенную низкую эффективную и переносимую дозу.

Терапию Сандиммун Неорал® следует прекратить пациентам, у которых в течение установленного промежутка времени (для получения детальной информации см. Ниже) не достигается адекватный ответ на лечение или эффективная доза не отвечает установленным рекомендациям безопасности.

### *Эндогенный увеит*

Для содействия ремиссии рекомендованной начальной дозой является 5 мг / кг в сутки на 2 приема в ремиссии активного увеального воспаления и улучшения остроты зрения. В рефрактерных случаях дозу можно на непродолжительный период увеличить до 7 мг / кг в сутки.

Для достижения начальной ремиссии или противодействия обострению воспаления глаза, когда невозможен достаточный контроль ситуации монотерапии препаратом Сандиммун Неорал®, возможно совместное применение с системным ГКС, например с преднизолоном в дозе 0,2-0,6 мг / кг или

эквивалентным лекарственным средством. После 3 месяцев лечения дозу ГКС можно уменьшить до наименьшей эффективной дозы.

Необходимо отменить прием препарата Сандиммун Неорал®, если после трех месяцев лечения не наблюдается улучшения.

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

Перед применением иммуносупрессивных лекарственных средств следует исключить инфекционную причину увеита.

Суточную дозу необходимо уменьшить на 25-50%, если концентрация креатинина в плазме крови превышает исходный уровень более чем на 30% в более чем одном измерении, даже если эта концентрация находится в пределах нормы.

#### *Нефротический синдром*

Для содействия ремиссии рекомендуемая суточная доза составляет 5 мг / кг для взрослых и 6 мг / кг для детей, в 2 приема, при условии если, кроме протеинурии, почечная функция является нормальной. Для пациентов с нарушением функции почек начальная доза не должна превышать 2,5 мг / кг / сут внутрь.

При неудовлетворительной монотерапии препаратом Сандиммун Неорал®, особенно в стероидрезистентных пациентов, может быть полезной комбинация препарата Сандиммун Неорал® и низких доз пероральных кортикостероидов.

Время к улучшению составляет от 3 до 6 месяцев, в зависимости от типа гломерулопатии. Если в течение этого периода улучшения не наблюдается, терапию препаратом Сандиммун Неорал® следует прекратить.

Дозы подбирают индивидуально, учитывая эффективность (протеинурия) и безопасности, они не должны превышать 5 мг / кг в сутки для взрослых и 6 мг / кг в сутки для детей.

Для поддерживающей терапии дозы следует постепенно индивидуально уменьшить до самого низкого эффективного уровня.

#### *Ревматоидный артрит*

В течение первых 6 недель лечения рекомендованная доза составляет 3 мг / кг в сутки внутрь которую распределяют на 2 приема. В случае недостаточного



эффекта суточную дозу можно постепенно увеличить, если позволяет переносимость, но не более 5 мг / кг в сутки. Для достижения максимальной эффективности лечения Сандиммун Неорал® можно продолжать до 12 недель.

Для поддерживающей терапии дозу следует титровать индивидуально до достижения минимальной эффективной дозы в зависимости от переносимости.

Сандиммун Неорал® можно назначать в сочетании с низкими дозами кортикостероидов и / или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Сандиммун Неорал® можно применять в комбинации с низкими дозами метотрексата еженедельно в случае неэффективности монотерапии последним. В таком случае Сандиммун Неорал® назначают в начальной дозе 2,5 мг / кг / сут, которую делят на 2 приема, с возможностью увеличения дозы в пределах переносимости.

### *Псориаз*

Лечение препаратом Сандиммун Неорал® должен начинать врач с опытом диагностики и лечения псориаза. Учитывая вариабельность этого заболевания лечение должно быть индивидуализированным. Для индукции ремиссии рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг / кг / сут, в 2 приема; если через 1 месяц лечения не наблюдается улучшения, дозу постепенно увеличивают максимум до 5 мг / кг / сут. Лечение необходимо отменить, если в течение одного месяца ежедневного приема 5 мг / кг в сутки не достигнуто достаточной ответа или если эффективная доза несовместима с установленными рекомендациями по безопасности.

Для пациентов, состояние которых требует особенно быстрого улучшения, начальная доза 5 мг / кг / сут оправдана. Существует возможность отмены лечения Сандиммун Неорал® по достижении удовлетворительного ответа и его обновления с применением предварительной эффективной дозы Сандиммун Неорал® в случае наступления рецидива. Некоторым пациентам может потребоваться постоянная поддерживающая терапия.

Для поддерживающей терапии дозу нужно подбирать индивидуально на минимальном эффективном уровне, и она не должна превышать 5 мг / кг / сут.

Применение препарата Сандиммун Неорал® необходимо постепенно прекратить, если период ремиссии сохраняется более 6 месяцев. Однако риск рецидива после отмены препарата является очень высоким.

### *Атопический дерматит*

Лечение препаратом Сандиммун Неорал® должен начинать врач с опытом диагностики и лечения атопического дерматита. Учитывая вариабельность этого заболевания лечение должно быть индивидуально подобранным. Для взрослых и подростков старше 16 лет рекомендуемая доза составляет 2,5-5 мг / кг / сут, которую распределяют на 2 приема.

Если через 2 недели реакция на лечение при начальной дозе 2,5 мг / кг / сут не является удовлетворительной, суточную дозу можно быстро увеличить до максимальной 5 мг / кг. В тяжелых случаях быстрого и адекватного контроля заболевания можно достичь, применяя начальную дозу 5 мг / кг / сут.

Лечение необходимо прекратить, если у пациентов с атопическим дерматитом не наблюдается достаточное улучшение после одного месяца применения препарата Сандиммун Неорал® в дозе 5 мг / кг / сут.

Имеющиеся на сегодня данные по применению препарата Сандиммун Неорал® для длительного лечения атопического дерматита ограничены, поэтому рекомендуемая продолжительность индивидуальных циклов лечения - не более 8 недель.

*Перевод пациентов с приема препарата Сандиммун на прием препарата Сандиммун Неорал®*

Доступные данные подтверждают, что после перевода из Сандиммуна на Сандиммун Неорал® в соотношении 1: 1 достигаются сравнимо минимальные концентрации циклоспорина в цельной крови. У многих пациентов могут наблюдаться более высокие максимальные (пиковые) концентрации (C<sub>max</sub>) и повышение экспозиции препарата (AUC). У небольшого процента пациентов эти изменения могут быть более выраженными и приобретать клинического значения. Кроме этого, всасывание циклоспорина из препарата Сандиммун Неорал® имеет меньшую вариабельность, а корреляция между низким концентрациями циклоспорина и его экспозицией (выраженной как AUC) сильнее, чем при применении Сандиммуна.

Учитывая то, что переход с Сандиммуна на Сандиммун Неорал® может привести к повышению экспозиции циклоспорина, следует соблюдать нижеприведенных правил.

У пациентов после трансплантации лечения Сандиммун Неорал® следует начинать в такой же дозе, как и при предыдущем применении Сандиммуна. Начальный мониторинг низких концентраций циклоспорина в крови следует осуществлять через 4-7 суток после перехода на Сандиммун Неорал®. Кроме этого, в течение первых 2 месяцев после перехода следует проводить мониторинг

клинических параметров безопасности, таких как функция почек и артериальное давление. Если низкие концентрации циклоспорина в крови выходят за диапазон терапевтических значений и / или отмечается ухудшение клинических параметров безопасности, следует прибегать к соответствующей корректировке дозы.

В случае лечения по показаниям, не связанным с трансплантацией, Сандиммун Неорал® следует назначать в такой же дозе, как и Сандиммун. Через 2, 4 и 8 недель после перехода следует проводить мониторинг функции почек и измерения артериального давления. Если результат больше одного измерения артериального давления значительно превышает уровень до перехода или рШКФ снижается более чем на 25% по сравнению со значением, измеренным до начала терапии Сандиммуном, дозу следует уменьшить. В случае возникновения непредвиденных токсических эффектов или неэффективности циклоспорина следует также проводить мониторинг низких концентраций циклоспорина в крови.

*Переход с одной лекарственной формы циклоспорина для приема внутрь на другую*

Переход с одной лекарственной формы циклоспорина для приема внутрь на другую следует осуществлять с осторожностью и под наблюдением специалиста. Введение новой лекарственной формы должно сопровождаться мониторингом уровня циклоспорина в крови у пациентов после трансплантации.

### Применение

Мягкие желатиновые капсулы следует глотать целиком, не разжевывая. В случае необходимости назначения циклоспорина в дозе менее 10 мг следует применять препарат в соответствующей дозировке или лекарственной форме.

### Особые популяции

*Пациенты с нарушением функции почек*

*Все показания*

Циклоспорин почти не выводится почками, фармакокинетика данного лекарственного средства не зависящий значительным образом от нарушения функции почек. Однако через нефротоксический потенциал рекомендуется проводить тщательный мониторинг функции почек.

*Показания, не связанные с трансплантацией*

Пациентам с нарушением функции почек не следует назначать циклоспорин. Исключения составляют лица, проходящие лечение нефротического синдрома. Пациентам с нефротическим синдромом и нарушением функции почек начальная доза не должна превышать 2,5 мг / кг в сутки.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Циклоспорин интенсивно метаболизируется в печени. У пациентов с нарушением функции печени возможно примерно двух- или трехкратный рост экспозиции циклоспорина. В случае тяжелого нарушения функции печени для поддержания концентрации лекарственного средства в крови в рекомендуемом целевом диапазоне может возникнуть необходимость в уменьшении дозы. В таком случае рекомендуется осуществлять мониторинг концентрации циклоспорина в крови до достижения стабильных значений.

Пациентам с тяжелым нарушением функции печени необходим регулярный мониторинг показателей креатинина в плазме крови и, если возможно, уровней циклоспорина с коррекцией доз в случае необходимости.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Опыт применения препарата Сандиммун Неорал® пациентам пожилого возраста ограничен.

При проведении клинических исследований по применению циклоспорина при ревматоидном артрите пациенты, возраст которых составлял 65 лет, после 3-4 месяцев терапии были более склонны к развитию систолической гипертензии и показали повышение уровня креатинина в сыворотке крови, что превышает значение базовой величины на 50% или больше.

В общем, выбор дозы для пациентов пожилого возраста нужно проводить с осторожностью, учитывая более высокую частоту снижения функции печени, почек или сердца, наличие сопутствующего заболевания или сопутствующей терапии, повышающие чувствительность к развитию инфекций. Лечение обычно следует начинать с применения дозы находится на нижней границе диапазона доз.

#### **Дети**

Проведенные клинические исследования с участием детей в возрасте от 1 года. В нескольких исследованиях пациенты педиатрической популяции требовали назначения и хорошо переносили высокие дозы циклоспорина на единицу массы тела, чем те, что применяли взрослым.

За исключением лечения нефротического синдрома, адекватный опыт применения препарата Сандиммун Неорал® отсутствует; его применения у детей в возрасте до 16 лет по не связанным с трансплантацией показаниям, кроме нефротического синдрома, не может быть заказным.

## **Передозировка**

LD50 циклоспорина при приеме внутрь составляет 2,329 мг / кг у мышей, 1,48 мг / кг у крыс и > 1000 мг / кг у кроликов. LD50 циклоспорина при внутривенном применении составляет 148 мг / кг у мышей, 104 мг / кг у крыс и 46 мг / кг у кроликов.

### *Симптомы*

Данные по острой передозировки циклоспорина ограничены. Пероральный прием доз до 10 г (примерно 150 мг / кг) приводил к относительно незначительных клинических последствий, таких как рвота, сонливость, головная боль, тахикардия, и у некоторых пациентов - до относительно больших обратных нарушений функции почек. Однако случайное парентеральное передозировки у недоношенных младенцев приводило к тяжелой интоксикации.

### *Лечение*

Во всех случаях передозировки следует провести симптоматическое лечение и общие поддерживающие мероприятия. В первые часы после передозировки может быть полезным вызвать рвоту и провести промывание желудка. Препарат практически не выводится при гемодиализе и недостаточно выводится при гемоперфузии с применением активированного угля.

## **Побочные реакции**

### *Резюме профиля безопасности*

К основным нежелательных реакций, отмеченных в ходе клинических исследований и связанных с применением циклоспорина, относятся нарушения функции почек, тремор, гирсутизм, артериальная гипертензия, диарея, анорексия, тошнота и рвота.

Много побочных реакций, связанных с применением циклоспорина, зависят от режима дозирования и носят обратимый характер при снижении дозы. Диапазон побочных реакций в целом одинаков при различных показаниях, хотя существуют различия по частоте и тяжести. У больных, перенесших трансплантацию, вследствие необходимости применения высшей начальной

дозы и большей продолжительности поддерживающей терапии побочные эффекты наблюдаются чаще и обычно более выражены, чем у больных с другими показаниями к применению.

### *Инфекции и инвазии*

У пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию, в том числе циклоспорин, или которым суждено схемы лечения, в которые включены циклоспорин, риск развития вирусных, бактериальных, грибковых и паразитарных инфекций. Возможно развитие генерализованных и локальных инфекций, а также обострение инфекционных заболеваний, которые наблюдались до начала лечения. Реактивация полиомавирусных инфекций может привести к развитию нефропатии (PVAN), связанной с полиомавирусами, или прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, связанной с JC-вирусом (PML). Сообщалось о серьезных и / или летальных случаях.

Новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределенной этиологии (включая кисты и полипы).

У пациентов, принимающих иммуносупрессивные препараты, в том числе циклоспорин, или которым назначены схемы лечения, в которые включены циклоспорин, риск развития лимфом или лимфопролиферативных расстройств и других злокачественных новообразований, особенно кожи. Частота развития злокачественных новообразований возрастает с ростом интенсивности и продолжительности терапии. Некоторые злокачественные опухоли могут быть летальными.

### *Резюме побочных реакций, которые наблюдались в клинических исследованиях*

Выявленные в ходе клинических исследований нежелательные реакции сгруппированы по классам систем органов согласно MedDRA. В пределах каждой группы по частоте побочные реакции представлены в порядке уменьшения серьезности. Побочные эффекты приведены по частоте их возникновения (начиная с тех, которые встречаются чаще всего): очень часто ( $\geq 1/10$ ) часто (от  $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ); редко (от  $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ); Очень редко ( $<1/10000$ ), включая отдельные сообщения.

### *Со стороны крови и лимфатической системы:*

часто: лейкопения

нечасто: анемия, тромбоцитопения

редко \*: тромботическая микроангиопатия (включая тромботической тромбоцитопенической пурпуре, микроангиопатической гемолитической анемии, гемолитический уремиический синдром).

*Со стороны обмена веществ и питания:*

очень часто: гиперлипидемия;

часто: анорексия, гиперурикемия, гиперкалиемия, гипомагниемия;

редко: гипергликемия.

*Со стороны нервной системы:*

очень часто: тремор (10-20%), головная боль, включая мигрень (до 15%);

часто: парестезии;

нечасто: признаки энцефалопатии, синдром оборотной задней энцефалопатии, такие как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, возбуждение, бессонница, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия;

редко: моторная полинейропатия;

очень редко: отек диска зрительного нерва, включая отек сосочка, с возможным снижением зрения вследствие доброкачественной внутричерепной гипертензии.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:*

очень часто: артериальная гипертензия (15-40%);

часто: приливы.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:*

очень часто: тошнота, рвота, дискомфорт в животе, боль в животе, диарея, гиперплазия десен;

часто: язвенная болезнь;

редко: панкреатит.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей:*

часто: нарушение функции печени

неизвестно \*: гепатотоксичность и поражения печени, включая холестаза, желтуха, гепатит, печеночная недостаточность, иногда - с летальным исходом.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:*

очень часто: гирсутизм;

часто: сыпь, акне;

нечасто: аллергические высыпания.

*Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:*

часто: мышечные спазмы, миалгия;

редко мышечная слабость, миопатия, боль в конечностях.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:*

очень часто: нарушение функции почек.

*Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:*

редко: нарушение менструального цикла, гинекомастия.

*Общие расстройства:*

часто: повышенная утомляемость, отеки, пирексия;

нечасто: увеличение массы тела.

\* Побочные реакции, выявленные во время постмаркетингового наблюдения, частота которых неизвестна из-за отсутствия точного значения численности популяции.

*Другие нежелательные побочные реакции по данным послерегистрационного наблюдения*

Поступали запрошенные и спонтанные сообщения о случаях гепатотоксичности и поражения печени, в том числе холестаза, желтухи, гепатита и печеночной недостаточности, у пациентов, принимавших циклоспорин. В большинстве сообщений речь шла о пациентах, которые имели существенные сопутствующие заболевания, основные патологические состояния и другие факторы риска, включая инфекционные осложнения и одновременное лечение препаратами из гепатотоксическим потенциалом. В некоторых случаях, преимущественно у пациентов с трансплантатами, сообщалось о летальных последствиях.



## *Острая и хроническая нефротоксичность*

У пациентов, принимающих ингибиторы кальциневрина, включая циклоспорин, и схемы лечения, содержащие циклоспорин, повышенный риск возникновения острой или хронической нефротоксичности. Такие сообщения поступали при проведении клинических испытаний и послереестрационного применения препарата Сандиммун Неорал®. Сообщалось о нарушении ионного гомостаза, такие как гиперкалиемия, гипомагниемия, гипоурикемия. В некоторых случаях сообщалось о возникновении хронических морфологических изменений, таких как артериолярную гиалиноз, тубулярная атрофия, интерстициальный фиброз.

## *Дети*

Клинические исследования включали детей от 1 года, у которых при применении стандартных доз циклоспорина обнаружен профиль безопасности был подобным таковому у взрослых.

## **Срок годности**

2 года.

## **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 ° C. Хранить в недоступном для детей месте.

## **Упаковка**

По 5 капсул в блистере, по 10 блистеров в картонной коробке.

## **Категория отпуска**

По рецепту.

## **Производитель**

Новартис Фарма Штейн АГ / Novartis Pharma Stein AG (первичное и вторичное упаковки, контроль качества, выпуск серии).

Новартис Фарма ГмбХ / Novartis Pharma GmbH (ответственный за выпуск серии).

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария.

Рунштрассе 25 и Обер Турнштрассе 8, Нюрнберг, 90429, Германия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).