

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Сандиммун Неорал, 100 мг/мл, раствор для приема внутрь

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: циклоспорин.

1 мл раствора для приема внутрь содержит 100 мг циклоспорина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол, масло касторовое полизетоксилированное гидрогенизированное (полиоксил 40 гидрогенированное касторовое масло) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Раствор для приема внутрь.

Прозрачная жидкость от желтого до светло-желтого или соответственно от коричневато-желтого до светло-коричневато-желтого цвета.

Раствор содержит маслянистые компоненты естественного происхождения, которые склонны к отвердению при низких температурах. При температуре ниже 20 °С возможен переход в желеобразное состояние, которое, однако, вновь сменяется жидким при температурах до 30 °С. Возможно образование небольшого осадка или хлопьев. Данные явления не влияют на эффективность и безопасность препарата, а также на точность его дозирования с помощью пипетки.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**Трансплантация

*Трансплантация солидных органов:*

- профилактика отторжения аллотрансплантатов почки, печени, сердца, легкого, поджелудочной железы, а также комбинированного сердечно-легочного трансплантата;
- лечение отторжения трансплантата у пациентов, ранее получавших другие иммунодепрессанты.

*Трансплантация костного мозга:*

- профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга;
- профилактика и лечение болезни «трансплантат против хозяина» (БТПХ).

Показания, не связанные с трансплантацией

*Эндогенныйuveit*

Активный, угрожающий зрению, средний или заднийuveit неинфекционной этиологии при неэффективности или непереносимости предшествующего лечения.

Uveit Бехчета с повторными приступами воспаления с вовлечением сетчатки.

*Нефротический синдром*

Стероидозависимый и стероидорезистентный нефротический синдром у взрослых и детей от 1 года, обусловленный патологией клубочков, такой как нефропатия минимальных изменений, очаговый и сегментарный гломерулосклероз, мембранный гломерулонефрит. Поддержание ремиссии, вызванной глюкокортикоидами с возможностью их отмены.

*Ревматоидный артрит*

Лечение тяжелых форм активного ревматоидного артрита у взрослых.

*Псориаз*

Лечение тяжелых форм псориаза при неэффективности или невозможности применения традиционной терапии.

*Атопический дерматит*

Тяжелые формы атопического дерматита при необходимости применения системной терапии.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

Препарат Сандиммун Неорал должен применяться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии и имеющими возможность обеспечить адекватное наблюдение за пациентом, включая регулярное полное физикальное обследование, измерение артериального давления (АД) и контроль лабораторных показателей безопасности терапии. Наблюдение за пациентами после трансплантации, получающими терапию препаратом, следует проводить только в учреждениях с наличием обученного медицинского персонала и адекватных лабораторных ресурсов.

Режим дозирования

Приведенные ниже диапазоны доз препарата следует рассматривать лишь как рекомендации. Следует проводить общепринятый контроль концентрации циклоспорина в крови с возможным применением радиоиммунного метода, основанного на использовании моноклональных антител. На основании полученных результатов определяют величину дозы, необходимую для достижения нужной концентрации циклоспорина в плазме крови у различных пациентов.

*Трансплантация*

### Трансплантация солидных органов

Лечение препаратом Сандиммун Неорал следует начинать за 12 часов до трансплантации в дозе от 10 до 15 мг/кг, разделенной на 2 приема. В течение 1-2 недель после операции препарат применяют ежедневно в той же дозе, после чего дозу постепенно уменьшают под контролем концентрации циклоспорина в крови до достижения поддерживающей дозы 2-6 мг/кг/сутки, разделенной на 2 приема.

В случае применения препарата Сандиммун Неорал в составе схем комбинированной терапии с другими иммунодепрессантами (например, с глюкокортикоидами в составе трехкомпонентной или четырехкомпонентной терапии) его доза может быть уменьшена (например, 3-6 мг/кг/сут в 2 приема).

### Трансплантация костного мозга

Начальную дозу следует вводить в день, предшествующий трансплантации. Терапию препаратом рекомендуется начинать в дозе 12,5-15 мг/кг/сут в 2 приема. Поддерживающую терапию проводят в течение не менее 3 месяцев (предпочтительно 6 месяцев), после чего дозу постепенно уменьшают до полной отмены препарата в течение 1 года после трансплантации. Пациентам с заболеваниями пищеварительной системы, сопровождающимися уменьшением всасывания, могут потребоваться более высокие дозы препарата Сандиммун Неорал или применение циклоспорина в виде внутривенных инфузий.

После прекращения применения препарата Сандиммун Неорал у некоторых пациентов может развиваться болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ), которая обычно регрессирует после возобновления терапии. В таких случаях следует применять препарат в начальной нагрузочной дозе 10-12,5 мг/кг, и в дальнейшем продолжить терапию препаратом в поддерживающей дозе, ранее расцененной как удовлетворительная. Для лечения этого состояния при его хроническом течении в слабо выраженной форме следует применять препарат Сандиммун Неорал в низких дозах.

### Показания, не связанные с трансплантацией

При применении препарата Сандиммун Неорал по любому из не связанных с трансплантацией показаний следует соблюдать нижеперечисленные общие правила.

- До начала терапии необходимо по меньшей мере двукратно определить исходную концентрацию креатинина в плазме крови, а также регулярно контролировать функцию почек.
- Допускается только прием внутрь (не следует применять раствор для проведения внутривенных инфузий), суточную дозу следует делить на 2 приема.
- За исключением пациентов с эндогеннымuveитом, угрожающим зрению, и детей с

нефротическим синдромом, общая суточная доза не должна превышать 5 мг/кг.

- Для поддерживающей терапии должна быть индивидуально подобрана наименьшая эффективная и хорошо переносимая доза препарата.
- В случаях, когда в течение определенного периода (в зависимости от показания) терапии препаратом не удается достигнуть клинической эффективности или достижение эффективной дозы не совместимо с безопасностью, лечение препаратом Сандиммун Неорал следует прекратить.

У пациентов, получающих циклоспорин по показаниям, не связанным с трансплантацией, контроль концентрации циклоспорина в плазме крови не имеет существенного значения. Исключение составляют случаи рецидива заболевания на фоне терапии циклоспорином, которые могут быть связаны со снижением концентрации циклоспорина в плазме крови в результате нарушения приверженности к лечению, с нарушением всасывания в желудочно-кишечном тракте или с фармакокинетическим взаимодействием.

*Эндогенныйuveit*

#### Достижение ремиссии

Для достижения ремиссии препарат применяют в начальной суточной дозе 5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема, до исчезновения признаков активного воспаления и улучшения остроты зрения. При недостаточной эффективности начальной дозы терапию препаратом можно проводить в дозе до 7 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема, в течение непродолжительного периода.

Для более быстрого достижения ремиссии (для уменьшения выраженности воспалительных реакций) и/или в случаях, когда монотерапия препаратом Сандиммун Неорал не является достаточно эффективной, возможна дополнительная терапия глюокортикоидами, например, преднизолоном в дозе 0,2 - 0,6 мг/кг/сут, или другим глюокортикоидным препаратом в эквивалентной дозе.

#### Поддержание ремиссии

В ходе поддерживающей терапии дозу препарата следует медленно снижать до достижения наименьшей эффективной дозы, которая в период ремиссии заболевания не должна превышать 5 мг/кг/сут в 2 приема.

*Псориаз*

#### Достижение ремиссии

Терапия псориаза должна носить индивидуальный характер в связи с различными вариантами течения заболевания. Для достижения ремиссии рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема. При отсутствии улучшения после 1 месяца терапии доза может быть постепенно увеличена на 0,5 – 1 мг/кг/сут, но не должна

превышать 5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема. Лечение препаратом Сандиммун Неорал следует прекратить, если через 6 недель применения максимальной дозы 5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема, не наблюдается достаточного клинического эффекта или если эффективная доза препарата не отвечает установленным параметрам безопасности.

#### Поддержание ремиссии

Для поддерживающей терапии препарат применяют в минимальной эффективной дозе, не превышающей 5 мг/кг/сут.

При поддержании ремиссии в течение 6 месяцев необходимо уменьшить дозу препарата Сандиммун Неорал вплоть до полной его отмены.

#### *Атопический дерматит*

#### Достижение ремиссии

В связи с различными вариантами течения заболевания, терапия должна носить индивидуальный характер. Рекомендованная доза составляет 2,5–5 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема. В случае, если через 2 недели лечения в стартовой дозе 2,5 мг/кг/сут не достигнут удовлетворительный ответ на лечение, дозу можно увеличить до максимальной 5 мг/кг/сут. В случае тяжелой степени заболевания более быстрый и адекватный контроль достигается при применении стартовой дозы 5 мг/кг/сут.

#### Поддержание ремиссии

При достижении удовлетворительного ответа на терапию дозу препарата следует постепенно уменьшить вплоть, если это возможно, до полной отмены. При развитии рецидива заболевания возможно повторное лечение препаратом последующим курсом.

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

Лечение препаратом Сандиммун Неорал следует прекратить, если через 4 недели применения максимальной дозы 5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема, не наблюдается достаточного клинического эффекта.

#### *Ревматоидный артрит*

#### Достижение ремиссии

В течение первых шести недель лечения рекомендованная доза составляет 3 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема. В случае недостаточного эффекта суточная доза может быть постепенно увеличена, если позволяет переносимость, но не должна превышать 5 мг/кг/сут. Для достижения удовлетворительного клинического ответа может потребоваться до 12 недель терапии препаратом Сандиммун Неорал.

### Поддержание ремиссии

Для поддерживающей терапии дозу следует подбирать индивидуально в зависимости от переносимости препарата, доза для поддерживающей терапии должна быть минимальной эффективной.

Препарат Сандиммун Неорал можно применять в сочетании с низкими дозами глюкокортикоидов и/или нестероидными противовоспалительными препаратами. Лечение препаратом Сандиммун Неорал можно также сочетать с недельным курсом метотрексата в низких дозах у пациентов с неудовлетворительным ответом на монотерапию метотрексатом. Начальная доза препарата Сандиммун Неорал составляет 2,5 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема, при этом дозу можно увеличивать до уровня, лимитируемого переносимостью.

### *Нефротический синдром*

### Достижение ремиссии

Для индукции ремиссии рекомендуемая доза составляет до 6 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема, для детей и до 5 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема, для взрослых пациентов с нормальной функцией почек, не считая протеинурию. У пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести (концентрация креатинина в плазме крови не более 200 микромоль/л для взрослых и 140 микромоль/л для детей) начальная доза не должна превышать 2,5 мг/кг/сут в 2 приема. Дозу необходимо подбирать индивидуально, с учетом показателей эффективности (протеинурия) и безопасности (концентрация креатинина в плазме крови), но не следует превышать дозу 5 мг/кг/сут, разделенную на 2 приема, для взрослых и 6 мг/кг/сут, разделенную на 2 приема, для детей.

### Поддержание ремиссии

Для поддерживающей терапии дозу следует постепенно уменьшить до минимальной эффективной.

Поскольку у пациентов данной категории при применении препарата Сандиммун Неорал возможно развитие или прогрессирование нарушения функции почек, при применении препарата следует с большей частотой контролировать показатели функции почек. При увеличении концентрации креатинина в плазме крови более чем на 30% по сравнению с исходными значениями дозу препарата Сандиммун Неорал следует уменьшить на 25 - 50%. Необходимо обеспечить тщательный контроль состояния данных пациентов.

Если после 3-х месяцев лечения не удалось достичь улучшения состояния пациента, препарат Сандиммун Неорал следует отменить.

Если при применении одного препарата Сандиммун Неорал не удается достичь удовлетворительного эффекта, особенно у стероидорезистентных пациентов,

рекомендуется комбинированная терапия с **низкими дозами тлюкокортикоидов** для применения внутрь.

В ряде случаев у пациентов с нефротическим синдромом, получающих препарат Сандиммун Неорал, затруднено выявление причины возникновения нарушений функции почек (поскольку причиной может являться как лечение препаратом, так и основное заболевание). В редких случаях у пациентов с нефротическим синдромом наблюдалось изменение структуры почечной ткани, вызванное применением препарата, и не сопровождающееся выраженным увеличением концентрации креатинина в плазме крови. Таким образом, у пациентов со стероидозависимой формой нефропатии с минимальными изменениями, получающих лечение препаратом дольше года, следует рассмотреть возможность проведения биопсии почек.

#### Особые группы пациентов

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

##### Все показания

Циклоспорин в минимальной степени выводится почками, и нарушение функции почек не влияет на его фармакокинетику. Вместе с тем, с учетом его возможной нефротоксичности, рекомендовано проведение тщательного контроля функции почек.

##### Показания, не связанные с трансплантацией

Пациенты с нарушением функции почек, за исключением нефротического синдрома, не должны получать циклоспорин. У пациентов с нефротическим синдромом и нарушением функции почек начальная доза препарата не должна превышать 2,5 мг/кг/сут.

При увеличении концентрации креатинина в плазме крови более чем на 50% по сравнению с исходным значением необходимо уменьшить дозу циклоспорина более чем на 50%.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Уменьшение дозы может потребоваться у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени для поддержания концентрации препарата в плазме крови в рекомендуемом диапазоне.

##### *Пациенты пожилого возраста*

Опыт применения препарата Сандиммун Неорал у пациентов данной категории ограничен, при применении препарата в рекомендованных дозах не выявлено нарушений, заслуживающих особого внимания. У пациентов с ревматоидным артритом в возрасте  $\geq 65$  лет при терапии циклоспорином в течение 3–4 месяцев чаще развивалась систолическая артериальная гипертензия и увеличение концентрации креатинина в плазме крови на  $\geq 50\%$  выше исходного значения.

Необходимо с осторожностью подбирать дозу циклоспорина для пациентов данной

возрастной категории, начиная с наименьшей, в связи с большей частотой нарушения функции печени, почек или сердца, а также развития патологических состояний вследствие наличия сопутствующих заболеваний и одновременного применения других лекарственных препаратов.

*Коррекция режима дозирования препарата при развитии нарушений функции почек у пациентов с эндогеннымuveитом, псориазом, атопическим дерматитом и ревматоидным артритом*

Поскольку при применении препарата Сандиммун Неорал возможно развитие нарушений функции почек, до начала применения препарата необходимо определить исходную концентрацию креатинина в плазме крови в как минимум при двух измерениях. Концентрацию креатинина в плазме крови следует определять с недельными интервалами на протяжении 2-х месяцев после начала терапии. В дальнейшем, если концентрация креатинина в плазме крови остается стабильной, определение следует проводить ежемесячно. Более частый контроль необходим при увеличении дозы препарата Сандиммун Неорал и при применении сопутствующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами или при увеличении их дозы.

При увеличении концентрации креатинина в плазме крови более чем на 30% по сравнению с исходными значениями в 2-х и более измерениях (даже если концентрация креатинина остается в пределах нормы) дозу препарата Сандиммун Неорал следует уменьшить на 25–50%. При увеличении концентрации креатинина более чем на 50% по сравнению с исходным следует рассмотреть возможность дальнейшего уменьшения дозы. Если уменьшение дозы препарата не приводит к уменьшению концентрации креатинина в плазме крови в течение одного месяца, лечение препаратом Сандиммун Неорал должно быть прекращено.

#### Дети

Безопасность и эффективность Сандиммун Неорал у детей в возрасте от 0 до 1 года не установлены. Данные отсутствуют. При применении препарата Сандиммун Неорал в рекомендованных дозах у детей в возрасте более 1 года профиль безопасности препарата был сходным с таковым у взрослых пациентов. В ряде исследований было установлено, что у пациентов данной категории для достижения необходимой концентрации циклоспорина в плазме крови возможно применение более высоких доз препарата (при расчете на массу тела).

У детей в возрасте до 18 лет препарат Сандиммун Неорал не следует применять по показаниям, не связанным с трансплантацией, за исключением нефротического синдрома.

#### Способ применения

Препарат применяют внутрь, вне зависимости от приема пищи. Суточную дозу препарата Сандиммун Неорал всегда следует делить на 2 приема: утром и вечером.

#### 4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к циклоспорину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

##### Контроль концентрации циклоспорина в плазме крови

Для обеспечения безопасности при применении препарата Сандиммун Неорал у пациентов после трансплантации важно контролировать концентрацию циклоспорина в крови.

Для контроля концентрации циклоспорина в крови (измерение количества неизмененного препарата) предпочтительно использование специфических моноклональных антител, а также метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). При использовании плазмы или сыворотки крови следует придерживаться стандартной методики разделения (время и температура). Начальное определение концентрации циклоспорина у пациентов с трансплантатом печени следует проводить с использованием специфических моноклональных антител или проводить параллельное определение с использованием как специфических, так и неспецифических моноклональных антител для достижения дозы, обеспечивающей адекватную иммуносупрессию.

У пациентов с муковисцидозом абсорбция ингибиторов кальциневрина может быть нарушена.

##### Нарушения функции почек и печени

В течение первых нескольких недель терапии препаратом Сандиммун Неорал может появиться частое и потенциально опасное осложнение - увеличение концентрации креатинина и мочевины в плазме крови. Эти функциональные изменения обратимы и дозозависимы, нормализуются при уменьшении дозы препарата. При длительном лечении у некоторых пациентов возможно развитие в почках структурных изменений (например, артериолярного гиалиноза, атрофии канальцев и интерстициального фиброза), которые у пациентов с трансплантатом почки следует дифференцировать с изменениями при хроническом отторжении. Требуется тщательный контроль функции почек. При выявлении нарушения функции почек может потребоваться уменьшение дозы препарата. Препарат Сандиммун Неорал может также вызывать дозозависимое обратимое увеличение концентрации билирубина и активности ферментов печени в плазме крови.

В пострегистрационном периоде отмечены случаи гепатотоксического воздействия

циклюспорина, включая холестаз, желтуху, гепатит и печеночную недостаточность.

Некоторые случаи закончились летальным исходом, в основном у пациентов после трансплантации. Как правило, эти пациенты имели сопутствующие заболевания, предрасполагающие состояния, другие факторы риска, включая инфекционные осложнения, или получали циклюспорин одновременно с другими препаратами, обладающими гепатотоксическим действием.

В этих случаях требуется тщательное наблюдение за показателями функции почек и печени. В случае отклонений указанных показателей от нормы может потребоваться уменьшение дозы.

#### Пожилые пациенты

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

#### Контроль артериального давления (АД)

При лечении препаратом Сандиммун Неорал требуется регулярный контроль артериального давления. При повышении АД должна быть применена соответствующая антигипертензивная терапия. Следует отдавать предпочтение гипотензивным препаратам, не влияющим на фармакокинетику циклюспорина.

#### Изменения биохимического состава крови

Поскольку имеются редкие сообщения о незначительной обратимой гиперлипидемии при проведении терапии циклюспорином, рекомендовано определение концентрации липидов в плазме крови до и через 1 месяц после начала лечения. В случае выявления гиперлипидемии следует рекомендовать диету с ограничением жиров и при необходимости уменьшить дозу препарата.

Циклюспорин увеличивает риск возникновения гиперкалиемии, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении циклюспорина с калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II и калийсодержащими препаратами, а также в случаях применения диеты, обогащенной калием. В этих случаях следует контролировать содержания калия в крови.

Циклюспорин увеличивает выведение магния, что может привести к симптоматической гипомагниемии, особенно в перитрансплантационном периоде. В связи с этим в этом периоде следует контролировать содержание магния в плазме крови, особенно при появлении неврологической симптоматики. В случае необходимости применяют препараты магния.

Следует с осторожностью проводить лечение препаратом у пациентов с гиперурикемией с

контролем концентрации мочевой кислоты в плазме крови, особенно у пациентов с предшествовавшей гиперурикемией.

Дополнительные указания при показаниях, не связанных с трансплантацией

Пациенты с нарушением функции почек (за исключением пациентов с нефротическим синдромом с концентрацией креатинина в плазме крови не более 200 микромоль/л у взрослых и 140 микромоль/л у детей), неконтролируемой гипертонией, неконтролируемыми инфекциями или любым видом злокачественного новообразования не должны получать циклоспорин.

Дополнительные указания для применения при эндогенномuveите

Препарат Сандиммун Неорал следует применять с осторожностью у пациентов с неврологическими проявлениями болезни Бехчета. Следует тщательно контролировать неврологический статус у пациентов данной категории.

Опыт применения препарата Сандиммун Неорал у детей с эндогеннымuveитом ограничен.

Дополнительные указания для применения при нефротическом синдроме

В ряде случаев у пациентов с нефротическим синдромом, получающих препарат Сандиммун Неорал, было затруднено выявление причин возникновения нарушений функции почек (поскольку причиной может являться как лечение препаратом, так и основное заболевание). В редких случаях у пациентов с нефротическим синдромом наблюдались изменения структуры почечной ткани, вызванные применением препарата и не сопровождающиеся выраженным увеличением концентрации креатинина в плазме крови. Таким образом, у пациентов со стероидозависимой формой нефропатии с минимальными изменениями, получающими лечение препаратом дольше года, следует рассмотреть возможность проведения биопсии почек.

В редких случаях у пациентов с нефротическим синдромом, получавших лечение иммунодепрессантами (в т. ч. препаратом Сандиммун Неорал), отмечалось развитие злокачественных новообразований (включая лимфому Ходжкина).

Дополнительные указания для применения при псориазе

У пациентов, получающих лечение циклоспорином, как и у пациентов, получающих терапию другими иммуносупрессивными препаратами, отмечались случаи развития лимфом и других злокачественных новообразований, в частности, со стороны кожи. Следует проводить биопсию образований кожи при подозрении на злокачествение. Применять препарат у пациентов данной категории следует только после проведения адекватной терапии, и только в случае отсутствия возможности проведения альтернативной успешной терапии.

Учитывая потенциальный риск развития злокачественных новообразований кожи,

пациентам, получающим лечение циклоспорином, следует избегать чрезмерного пребывания под прямыми солнечными лучами, воздействия ультрафиолетового УФ-В излучения, ПУВА-терапии (фотохимиотерапии).

#### Дополнительные указания для применения при атопическом дерматите

Добропачественная лимфаденопатия зачастую ассоциирована с периодами обострения атопического дерматита и, как правило, разрешается самостоятельно спонтанно или при снижении активности заболевания.

Следует тщательно наблюдать пациентов с лимфаденопатией, получающих лечение циклоспорином. При отсутствии уменьшения признаков лимфаденопатии, несмотря на снижение активности заболевания, следует произвести биопсию пораженных лимфатических узлов с целью исключения развития лимфомы.

Следует провести лечение активной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, до начала применения циклоспорина. Обострение этого заболевания, однако, не является причиной для отмены лечения циклоспорином, если оно уже начато, за исключением случаев тяжелого течения инфекции.

Наличие у пациента инфекции кожи, вызванной *Staphylococcus aureus*, не является противопоказанием для терапии препаратом Сандиммун Неорал, но требует адекватного лечения с применением соответствующей антибактериальной терапии. Следует избегать одновременного применения лекарственных форм эритромицина для приема внутрь и циклоспорина, в связи с увеличением концентрации в крови последнего. В случае невозможности применения альтернативной терапии, одновременное лечение данными препаратами следует проводить с тщательным контролем концентрации циклоспорина в плазме крови, и контролем функции почек и настороженностью в отношении развития НЯ циклоспорина.

#### Замена препарата Сандиммун Неорал другими пероральными лекарственными препаратами циклоспорина

Переход с препарата Сандиммун Неорал (в форме мягких желатиновых капсул или раствора для приема внутрь) на другой пероральный лекарственный препарат циклоспорина следует проводить с осторожностью под соответствующим врачебным контролем. Необходимо проводить общепринятый контроль концентрации циклоспорина в плазме крови для того, чтобы убедится, что после перехода концентрации циклоспорина в плазме крови соответствует таковой до перехода. Две лекарственные формы препарата Сандиммун Неорал, мягкие желатиновые капсулы и раствор для приема внутрь, биоэквивалентны.

#### Применение препарата Сандиммун Неорал с другими иммунодепрессантами

Следует иметь в виду, что при применении циклоспорина, равно как и других иммунодепрессантов, увеличивается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, чаще кожных покровов. Увеличение риска развития этого осложнения связано по большей части со степенью и длительностью иммуносупрессии, чем с применением какого-либо конкретного препарата. Таким образом, следует соблюдать осторожность при применении комбинированных режимов иммуносупрессивной терапии, помня о вероятности развития лимфопролиферативных заболеваний и солидных органных опухолей, нечасто приводящих к летальным исходам.

### Инфекции

Применение циклоспорина, как и других иммунодепрессантов, предрасполагает к возникновению различных бактериальных, грибковых, паразитарных и вирусных инфекций, часто ассоциированных с условно-патогенными возбудителями. У пациентов, получавших лечение циклоспорином, отмечалась реактивация полиомавирусной инфекции из латентного состояния, приводящая к развитию полиомавирусной нефропатии, особенно ассоциированной с ВК вирусом, или мультифокальной лейкоэнцефалопатии, обусловленной JC вирусом. Эти состояния обусловлены высокой общей нагрузкой иммунодепрессивными препаратами. Развитие таких состояний следует принимать во внимание при дифференциальной диагностике причин нарушений функции почек и нервной системы у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию. Учитывая потенциальную опасность этих инфекций для жизни пациента, следует применять эффективную систему профилактических и лечебных мероприятий, особенно в случаях длительного применения комбинированного иммуносупрессивного лечения.

### Лимфопролиферативные заболевания и солидные злокачественные новообразования

При длительном иммуносупрессивном лечении (включая терапию циклоспорином), увеличивается риск развития лимфопролиферативных заболеваний и солидных злокачественных новообразований. При применении препарата следует обеспечить соответствующее наблюдение за пациентами с целью выявления данных состояний на ранних стадиях. При выявлении лимфопролиферативных заболеваний, солидных злокачественных новообразований или предопухолевых состояний лечение препаратом необходимо отменить.

### Воздействие прямых солнечных лучей, УФ-В излучения и фотохимиотерапии

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

## Вакцинация

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

Необходим контроль лабораторных показателей у пациентов с кистозным фиброзом.

## Вспомогательные вещества

### Этанол

Сандиммун Неорал содержит 12 % об. этинала, то есть до 500 мг на дозу препарата при трансплантологических показаниях, что соответствует 12,6 мл пива или 5,3 мл вина на дозу. Вреден для лиц с алкоголизмом. Необходимо учитывать беременным и кормящим грудью женщинам, детям и таким группам высокого риска, как пациенты с заболеваниями печени и эпилепсией.

*Масло касторовое полиглицинированное гидрогенизированное (полиглицил 40 гидрогенизированное касторовое масло)*

Сандиммун Неорал содержит масло касторовое полиглицинированное гидрогенизированное, может вызывать расстройство желудка и диарею (понос).

## **4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

### Комбинации с циклоспорином, не рекомендуемые к применению

Во время лечения циклоспорином вакцинация может быть менее эффективной. Необходимо избегать применения живых аттенуированных вакцин.

### Комбинации с циклоспорином, требующие осторожности

Следует соблюдать осторожность при применении циклоспорина вместе с калийсберегающими препаратами (калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II) или препаратами, содержащими калий, так при их одновременном применении с циклоспорином возможно развитие выраженной гиперкалиемии.

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

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Сандиммун Неорал с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом в связи с риском увеличения суммарной нефротоксичности.

### Препараты, уменьшающие или увеличивающие концентрацию циклоспорина

Различные препараты могут увеличивать или уменьшать концентрацию циклоспорина в

плазме крови или цельной крови обычно за счет ингибиции или индукции ферментов печени, принимающих участие в метаболизме циклоспорина, в частности изофермента CYP3A4. Циклоспорин является субстратом для Р-гликопротеина, поэтому ингибиторы или индукторы Р-гликопротеина могут влиять на концентрацию циклоспорина.

При применении циклоспорина с препаратами, уменьшающими или увеличивающими его биодоступность у *пациентов после трансплантации*, необходимо проводить частое определение концентрации циклоспорина в плазме крови и, при необходимости, корректировать дозу циклоспорина, особенно на начальном этапе одновременной терапии или в период её отмены.

*У пациентов, получающих циклоспорин по показаниям, не связанным с трансплантацией*, контроль концентрации циклоспорина в плазме крови не имеет существенного значения, поскольку для пациентов данной категории взаимосвязь концентрации циклоспорина в крови и клинических эффектов четко не доказана. При применении циклоспорина с препаратами, увеличивающими его концентрацию в плазме крови, частый контроль функции почек и наблюдение за побочными эффектами циклоспорина имеют более важное значение, чем определение концентрации циклоспорина в плазме крови.

*Препараты, уменьшающие концентрацию циклоспорина в плазме крови:* барбитураты, карbamазепин, оксикарбазепин, фенитоин, нафциллин, сульфадимидин при его внутривенном (в/в) введении, орлистат, триметоприм при его в/в введении, рифампицин, октреотид, пробукол, препараты, содержащие Зверобой Продырявленный (*Hypericum perforatum*), тиклопидин, сульфинпиразон, тербинафин, бозентан.

*Препараты, увеличивающие концентрацию циклоспорина в плазме крови:* хлорохин, ряд антибиотиков-макролидов (например, эритромицин, азитромицин и кларитромицин), противогрибковые препараты (включая кетоконазол, и в меньшей степени флуконазол, итраконазол, вориконазол), дилтеазем, никардипин, верапамил, метоклопрамид, пероральные контрацептивы, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амиодарон; холевая кислота и ее производные, ингибиторы протеазы ВИЧ, иматиниб, колхицин, нефазодон.

#### Пищевое взаимодействие

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

#### Препараты, которые могут усиливать нефротоксическое действие циклоспорина

При одновременном применении циклоспорина с препаратами, которые могут усиливать его нефротоксическое действие, необходим тщательный контроль функции почек (в частности, концентрации креатинина в плазме крови). При выраженном нарушении

функции почек следует уменьшить дозу препарата или сменить схему терапии.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Сандиммун Неорал с препаратами, обладающими нефротоксическим действием: аминогликозидами (включая гентамицин, тобрамицин), амфотерицином В, ципрофлоксацином, маннитолом, мелфаланом, ко-тримоксазолом (триметоприм + сульфаметоксазол), ванкомицином, нестероидными противовоспалительными препаратами (включая диклофенак, индометацин, напроксен, сулиндак), блокаторами H2-гистаминовых рецепторов (включая циметидин, ранитидин), метотрексатом.

Следует избегать одновременного применения циклоспорина с тациролимусом, т.к. это может приводить к увеличению риска развития нефротоксичности.

Одновременное применение диклофенака и циклоспорина может значительно увеличивать биодоступность диклофенака, с возможным развитием обратимого нарушения функции почек. Увеличение биодоступности диклофенака, вероятнее всего, связано с замедлением его метаболизма при “первом прохождении” через печень. При применении одновременно с циклоспорином нестероидных противовоспалительных препаратов с менее выраженным эффектом “первого прохождения” (например, ацетилсалициловая кислота) увеличения их биодоступности не ожидается.

Нестероидные противовоспалительные препараты с выраженным эффектом “первого прохождения” через печень (например, диклофенак) следует применять в меньших дозах, чем у пациентов, не получающих циклоспорин.

Имеются отдельные сообщения о развитии существенного, но обратимого нарушения функции почек (с соответствующим увеличением концентрации креатинина в плазме крови) у пациентов после трансплантации, при одновременном применении циклоспорина с производными фиброевой кислоты (например, безафибрат, фенофибрат). Поэтому у этой категории пациентов необходимо контролировать функцию почек. В случае развития выраженных нарушений функции почек одновременное применение вышеуказанных лекарственных средств следует прекратить.

#### Взаимодействия, приводящие к гиперплазии десен

Одновременное применение нифедипина и циклоспорина может приводить к более выраженной гиперплазии десен, чем на фоне монотерапии циклоспорином.

У пациентов с гиперплазией десен, получающих терапию циклоспорином, следует избегать одновременного применения нифедипина.

#### Комбинации, увеличивающие концентрацию других препаратов

Поскольку циклоспорин является ингибитором изофермента CYP3A4 и мембранныго переносчика Р-гликопротеина, возможно увеличение плазменной концентрации

препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 и/или Р-гликопротеина, при их одновременном применении с циклоспорином.

Циклоспорин может замедлять клиренс дигоксина, колхицина, преднизолона, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины), этопозида, алискирена, бозентана или дабигатрана.

Сообщалось о нескольких случаях развития тяжелой гликозидной интоксикации в течение нескольких дней после начала лечения циклоспорином у пациентов, принимающих дигоксин. Также имеются сообщения о том, что циклоспорин может усиливать токсические эффекты колхицина, например, развитие миопатии или нейропатии, 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 флувастиатином. При необходимости применения вышеуказанных лекарственных средств одновременно с циклоспорином необходимо уменьшение их дозы. Терапию статинами следует временно прекратить или отменить у пациентов с симптомами миопатии, а также у пациентов с факторами риска развития нарушения функции почек тяжелой степени, включая почечную недостаточность, вторичную по отношению к рабдомиолизу.

При необходимости одновременного применения 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.

Увеличение концентрации креатинина наблюдалось в исследованиях одновременного применения эверолимуса или сиролимуса с высокими дозами циклоспорина в форме микроэмulsion. Этот эффект часто является обратимым после уменьшения дозы циклоспорина. Эверолимус и сиролимус оказывают незначительное воздействие на фармакокинетические параметры циклоспорина. Одновременное применение циклоспорина с эверолимусом или сиролимусом приводит к существенному увеличению концентрации последних в плазме крови.

Следует соблюдать осторожность при применении циклоспорина с калийсберегающими препаратами (калийсберегающими диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистами рецепторов ангиотензина II)

или препаратами калия, так как при одновременном применении циклоспорина с вышеуказанными препаратами возможно развитие выраженной гиперкалиемии.

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

У пациентов, получающих циклоспорин с бозентаном, возможно увеличение концентрации последнего в плазме крови.

При одновременном применении циклоспорина и алискирена отмечалось увеличение  $C_{max}$  и AUC алискирена в 2,5 и 5 раз соответственно. Изменение  $C_{max}$  циклоспорина не отмечалось. В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении циклоспорина и алискирена.

При одновременном применении дабигатрана и циклоспорина увеличивается концентрация первого в плазме крови в результате способности циклоспорина оказывать ингибирующее влияние на Р-гликопротеин. Поскольку дабигатран обладает узким терапевтическим индексом, увеличение его концентрации в плазме крови может приводить к увеличению риска развития кровотечений.

При одновременном продолжительном применении амбризентана и циклоспорина возможно увеличение концентрации обоих препаратов в плазме крови.

У пациентов с онкологическими заболеваниями при одновременном применении препарата в высоких дозах с антибиотиками антрациклического ряда (например, доксорубицин, митоксантрон, даунорубицин) отмечалось увеличение их концентрации в плазме крови при внутривенном введении.

#### Комбинации, понижающие концентрацию других препаратов

Совместное применение циклоспорина и микофенолата натрия/микофенолата мофетила у пациентов после трансплантации может понижать среднюю экспозицию микофеноловой кислоты на 20–50% по сравнению с другими иммунодепрессантами. Данную информацию следует принимать во внимание при совместном назначении этих препаратов.

Разовая доза циклоспорина (200 мг или 600 мг) совместно с разовой дозой элтромбопага (50 мг) уменьшает площадь под фармакокинетической кривой последнего на 18–24% и снижает максимальную концентрацию в плазме на 25–39 %. Данное снижение не оказывает клинически значимого воздействия.

#### Если нельзя избежать одновременного применения циклоспорина и препаратов, способных взаимодействовать с ним, необходимо соблюдать следующие рекомендации

При одновременном применении циклоспорина с препаратом, обладающим нефротоксическими эффектами, необходим тщательный контроль функции почек (в частности, концентрации креатинина в плазме крови). При выявлении выраженного

нарушения функции почек дозу одновременно применяемого препарата следует уменьшить или рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Вероятность развития лекарственных взаимодействий возрастает у пожилых пациентов.

#### 4.6 Фертильность, беременность и лактация

##### Беременность

Адекватных или хорошо контролируемых клинических исследований с участием беременных женщин, принимающих циклоспорин, не проводилось. Опыт применения циклоспорина у беременных женщин ограничен пострегистрационными данными, включая научные публикации. У беременных женщин, перенесших трансплантацию органа и получающих иммуносупрессивное лечение циклоспорином или комбинированную терапию, включающую циклоспорин, существует риск наступления преждевременных родов (при сроке беременности до 37 недель). Имеющиеся данные не продемонстрировали повышения частоты невынашивания, серьёзных врожденных пороков или событий со стороны беременной женщины по сравнению с основной популяцией.

Исследования токсического воздействия циклоспорина на развитие эмбриона и плода у крыс и кроликов показали эмбрио-фетальную токсичность в дозе ниже максимально рекомендованной для применения у человека, с учетом площади поверхности тела.

Опубликованы данные Национального регистра беременностей после трансплантации, которые описывают исходы беременности у женщин, получающих циклоспорин при трансплантации почки (482), печени (97) и сердца (43). Отмечается успешная беременность с уровнем рождения живого ребенка у 76%, 76,9% и 64% женщин после трансплантации почки, печени и сердца, соответственно. Преждевременное родоразрешение (ранее 37 недели беременности) было зафиксировано у 52%, 35% и 35% женщин после трансплантации почки, печени и сердца, соответственно.

Данный уровень невынашивания беременности и серьезных врожденных пороков сопоставим с таковым в основной популяции. С учетом ограничений, характерных для регистров и пострегистрационных сообщений по безопасности, нельзя напрямую установить влияние циклоспорина на частоту гипертензии, преэклампсии, инфекций или сахарного диабета у матери.

Имеется ограниченное количество наблюдений за детьми (вплоть до достижения ими семилетнего возраста), подвергшихся воздействию циклоспорина в период внутриутробного развития. Не отмечалось отклонения от нормы показателей функции почек и артериального давления у этих детей. Не следует применять препарат при

беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

#### Лактация

Циклоспорин проникает в грудное молоко. Следует учитывать наличие этанола в составе лекарственных форм препарата Сандиммун Неорал. Поскольку препарат Сандиммун Неорал может вызывать серьезные нежелательные реакции у детей таких пациенток, следует отказаться от грудного вскармливания или прекратить прием препарата, исходя из преимущества грудного вскармливания для ребенка или важности терапии для пациентки.

Соотношение концентрации циклоспорина в грудном молоке относительно его концентрации в материнской крови было в пределах от 0,17 до 1,4. Основываясь на потреблении грудного молока, самая высокая предполагаемая доза циклоспорина, принимаемая младенцем, находящимся на полном грудном вскармливании, составляла примерно 2% дозы с поправкой на вес матери.

#### Фертильность

Отсутствуют специальные рекомендации для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом. Имеются ограниченные данные по влиянию препарата Сандиммун Неорал на фертильность у человека.

Не было установлено снижения фертильности у крыс обоего пола при дозе циклоспорина до 5 мг/кг/в день (ниже максимально рекомендованной дозы у человека с учетом площади поверхности тела).

#### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Некоторые побочные действия препарата, в том числе головокружение или зрительные нарушения, могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Требуется соблюдать осторожность во время управления транспортными средствами или механизмами.

При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от указанных видов деятельности. Исследований о влиянии препарата Сандиммун Неорал на управление транспортными средствами и механизмами не проводилось.

#### **4.8 Нежелательные реакции**

## Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенные нежелательные реакции (НР) на фоне терапии препаратом Сандиммун Неорал, выявленные в клинических исследованиях, включают нарушение функции почек, трепет, гирсутизм, артериальную гипертензию, диарею, анорексию, тошноту, рвоту, микроангиопатическую гемолитическую анемию и посттрансплантационный синдром дистальных отделов конечностей.

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

При внутривенном введении циклоспорина отмечались случаи развития анафилактоидных реакций.

### *Инфекции*

У пациентов, получающих иммуносупрессивное лечение циклоспорином, или комбинированную терапию, включающую циклоспорин, увеличивается риск развития локальных и генерализованных инфекций (вирусной, бактериальной, грибковой этиологии) и паразитарных инвазий. Также возможно обострение имевшихся ранее инфекционных заболеваний или реактивация полиомавирусной инфекции из латентного состояния, приводящая к развитию полиомавирусной нефропатии, особенно ассоциированной с ВК вирусом, или мультифокальной лейкоэнцефалопатии, ассоциированной с JC вирусом. Сообщалось о развитии тяжелых инфекционных поражений, в ряде случаев с летальным исходом.

### *Лимфопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования*

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

### Табличное резюме нежелательных реакций

Приведенные ниже данные суммируют информацию о НР, зарегистрированных в ходе клинических исследований, а также данные по профилю безопасности препарата, полученные в ходе его применения в клинической практике. НР сгруппированы в

соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения их значимости. Частота возникновения нежелательных реакций классифицирована следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Поскольку в пострегистрационном периоде сообщения о НР поступают в добровольном порядке из популяции неопределенного размера, достоверно оценить частоту их возникновения не представляется возможным, в связи с чем для данных НР указано: частота неизвестна.

<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>	
Часто	Лейкопения
Нечасто	Анемия, тромбоцитопения
Редко	Тромботическая микроангиопатия (в том числе тромботическая тромбоцитопеническая пурпуря, гемолитико-уремический синдром)
<b>Нарушения метаболизма и питания</b>	
Очень часто	Гиперлипидемия
Часто	Анорексия, гиперурикемия, гиперкалиемия, гипомагниемия
Редко	Гипергликемия
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	
Очень часто	Тремор, головная боль, в том числе мигрень
Часто	Парестезии
Нечасто	Признаки энцефалопатии, в том числе развитие синдрома обратимой задней энцефалопатии (ЗОЭ) с такими проявлениями как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, возбуждение, бессонница, нарушение зрения, корковая слепота, кома, парез, мозжечковая атаксия
Редко	Моторная полинейропатия
Очень редко	Отек диска зрительного нерва (включая сосок зрительного нерва) с возможным нарушением зрения в результате доброкачественной внутричерепной гипертензии.
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>	
Очень часто	Повышение артериального давления
Часто	Приливы
<b>Желудочно-кишечные нарушения</b>	
Очень часто	Уменьшение аппетита, тошнота, рвота, дискомфорт в животе, диарея, гиперплазия десен
Часто	Пептическая язва
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>	
Очень часто	Гепатотоксичность
Редко	Панкреатит
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>	

Очень часто	Гипертрихоз
Часто	Акне, сыпь
Нечасто	Кожные аллергические реакции
<b>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:</b>	
Часто	Мышечные спазмы, миалгия
Редко	Мышечная слабость, миопатия
Частота неизвестна	Боль в нижних конечностях
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>	
Очень часто	Нарушение функции почек
<b>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</b>	
Редко	Менструальные боли, гинекомастия
<b>Общие нарушения и реакции в месте введения</b>	
Часто	Усталость, лихорадка, отек
Нечасто	Увеличение массы тела

Нежелательные реакции, отмеченные в пострегистрационном периоде

В пострегистрационном периоде отмечены случаи гепатотоксического воздействия циклоспорина, включая холестаз, желтуху, гепатит и печеночную недостаточность. Как правило, эти пациенты имели сопутствующие заболевания, предрасполагающие состояния, другие факторы риска, включая инфекционные осложнения, или получали циклоспорин одновременно с другими препаратами, обладающими гепатотоксическим действием. Некоторые случаи, в основном у пациентов после трансплантации, имели летальный исход.

Боль в нижних конечностях

При применении циклоспорина получены отдельные сообщения о случаях развития боли в нижних конечностях, которая является одним из составляющих болевого синдрома, связанного с применением ингибиторов кальциневрина (calcineurin-inhibitor induced pain syndrome - CIPS), описанного в литературных источниках.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза»

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

*Республика Казахстан:*

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж

Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

*Республика Беларусь:*

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: [https://www.rceth.by](http://www.rceth.by)

#### **4.9. Передозировка**

##### Симптомы

Данные о случаях передозировки препаратом Сандиммун Неорал ограничены. 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 наблюдалось развитие нарушения функции почек средней степени тяжести. Однако при случайной парентеральной передозировке циклоспорином у недоношенных детей в неонатальном периоде сообщалось о развитии тяжелых токсических осложнений.

##### Лечение

Симптоматическая терапия, специфического антидота не существует.

В течение первых 2-х часов 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.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

## 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы кальциневрина.

Код ATX: L04AD01

### Механизм действия

Циклоспорин представляет собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот, и является селективным иммунодепрессантом, который подавляет активацию кальциневрина лимфоцитов и блокирует клеточный цикл развития лимфоцитов в фазе G<sub>0</sub> или G<sub>1</sub>. Таким образом предотвращается активация Т-лимфоцитов и, на клеточном уровне, антигензависимое высвобождение лимфокинов, включая интерлейкин 2 (фактор роста Т-лимфоцитов). Циклоспорин действует на лимфоциты специфично и обратимо. В отличие от цитостатиков, он в меньшей степени подавляет гемопоэз и не влияет на функцию фагоцитов.

### Фармакодинамические эффекты

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, кожные реакции гиперчувствительности замедленного типа, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, артрит, обусловленный адьювантом Фройнда, болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ) и зависимое от Т-лимфоцитов образование антител. Была показана эффективность применения циклоспорина при пересадке костного мозга и солидных органов у человека для профилактики и лечения отторжения БТПХ, а также при лечении различных состояний, которые по своей природе являются аутоиммунными или могут рассматриваться как таковые. Циклоспорин также эффективен при пересадке печени у ВГС (вирус гепатита С) позитивных и ВГС негативных пациентов.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Раствор представляет собой концентрированную микроэмulsion, разбавляемую с помощью жидкости, с которой смешивают раствор для приема внутрь или с жидкостями в желудке при применении препарата в форме капсул. За счет этого уменьшается вариабельность фармакокинетических параметров при применении во всех диапазонах доз и обеспечивается линейная зависимость между дозой и эффектом циклоспорина (AUC – площадь под кривой «концентрация-время») с более равномерной абсорбцией и меньшей зависимостью от одновременного приема пищи и секреции желчи.

Одновременный прием пищи или циркадианные биоритмы пациента оказывают незначительное влияние на фармакокинетические параметры препарата. Этими свойствами

в совокупности обусловлены низкая вариабельность фармакокинетики циклоспорина у одного и того же пациента (10-22% у пациентов с трансплантатом почки), более выраженная корреляция между концентрацией и биодоступностью (AUC) и отсутствие необходимости учитывать время приема пищи. Кроме того, наблюдается более равномерная биодоступность препарата, как в течение дня, так и в течение более длительного периода времени при долгосрочном применении в поддерживающей дозе. Данные различных исследований показали, что мониторинг AUC циклоспорина в первые 4 часа после приема (AUC<sub>0-4</sub>), позволяет с большей точностью определить биодоступность препарата по сравнению с определением его остаточной концентрации в плазме крови непосредственно перед приемом последующей дозы (C<sub>0</sub> мониторинг). В ряде других исследований было продемонстрировано, что у пациентов после трансплантации результаты однократного мониторинга через 2 часа после приема препарата (C<sub>2</sub> мониторинг) коррелируют с AUC<sub>0-4</sub>.

### Абсорбция

После приема препарата у пациентов с трансплантатом солидных органов отмечается быстрое всасывание циклоспорина, время достижения максимальной концентрации (T<sub>max</sub>) составляет 1-2 ч. Абсолютная биодоступность составляет 30-60%. У пациентов с трансплантатом почки, находящихся в стабильном состоянии, получающих поддерживающую терапию циклоспорином, средняя C<sub>max</sub> и AUC в равновесном состоянии (при применении препарата в средней дозе 100 мг/сут) составляют 793 нг/мл и 2741 ч·нг/мл соответственно.

### Распределение

Циклоспорин распределяется большей частью вне кровеносного русла (кажущийся объем распределения составляет 3,5 л/кг). Распределение в крови зависит от концентрации циклоспорина: в среднем 33-47% циклоспорина находится в плазме, 4-9% - в лимфоцитах, 5-12% - в гранулоцитах и 41-58% - в эритроцитах. При высокой концентрации увеличивается концентрация циклоспорина в лейкоцитах и эритроцитах. В крови связывание с белками плазмы (преимущественно липопротеинами) составляет примерно 90%.

### Биотрансформация

Циклоспорин в значительной степени подвергается биотрансформации системой цитохрома P-450 (изофермент CYP450 3A4), с образованием примерно 15 метаболитов. Основными путями метаболизма являются моногидроксилирование, дигидроксилирование и N-деметилирование. Все выявленные метаболиты содержат интактную пептидную структуру неизмененного препарата. Некоторые из метаболитов

обладают незначительным иммуносупрессивным действием (до одной десятой от неизмененного препарата).

#### Элиминация

Величина конечного периода полувыведения циклоспорина весьма вариабельна, что зависит от применяемого метода определения и обследуемого контингента пациентов. Конечный период полувыведения составляет приблизительно 6,3 ч у здоровых добровольцев, 7–16 часов у пациентов после трансплантации почки и 20,4 ч у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени. Препарат выводится преимущественно с желчью и только 6% принятой внутрь дозы выводится с мочой (в неизмененном виде выводится только 0,1%).

#### Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата, поскольку циклоспорин выводится в основном с желчью через кишечник.

#### Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени отмечается замедление выведения циклоспорина.

#### Пациенты пожилого возраста

Данные по абсорбции препарата у пожилых пациентов отсутствуют. Однако при применении препарата у данной категории пациентов распределение циклоспорина сходно с таковым у пациентов в возрасте менее 65 лет.

#### Дети

Поскольку в среднем у пациентов в возрасте  $\leq 18$  лет отмечается более быстрое выведение циклоспорина по сравнению с взрослыми, у пациентов данной категории для достижения необходимой концентрации циклоспорина в плазме крови возможно применение более высоких доз препарата (при расчете на массу тела).

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

DL- $\alpha$ -токоферол

этанол абсолютный

пропиленгликоль

моно-ди-триглицериды кукурузного масла

полиоксил 40 гидрогенированное касторовое масло (Кремофор RH 40)

азот

## 6.2. Несовместимость

Не применимо.

## 6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

## 6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 15 до 30 °C.

Использовать содержимое в течение 2-х месяцев после вскрытия флакона.

## 6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мл препарата во флакон темного стекла, закрытый резиновой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с пластмассовой крышкой в комплекте с завинчивающейся крышкой и набором для дозирования (2 мерных шприца объемом 1 мл и 4 мл, 2 трубы для забора препарата из флакона).

Каждый шприц вместе с трубкой для забора препарата из флакона помещен в прозрачный пластиковый цилиндр, закрытый пластиковой пробкой.

Флакон с препаратом и набор для дозирования дополнительно могут быть помещены в промежуточную упаковку.

Флакон и набор для дозирования вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку.

## 6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

# 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария/ Switzerland

Новартис Фарма АГ / Novartis Pharma AG

Лихтштрассе 35, 4056 Базель / Lichtstrasse 35, 4056 Basel

## 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

Адрес: 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

Телефон: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Электронная почта: drug.safety\_russia@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

Адрес: 050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

Телефон: +7 727 258 24 47

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в

Республике Беларусь

Адрес: 220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3–1

Телефон: +375 (17) 360 03 65

Электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

## 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

## 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

## 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Сандиммун Неорал доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaunion.org/>