

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

Сандиммун, 50 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующее вещество: циклоспорин.

Каждая ампула объемом 1 мл содержит 50 мг циклоспорины.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол, полиоксиэтилированное касторовое масло (см. раздел 4.3, 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Прозрачная маслянистая жидкость от бесцветного до коричневатого-желтого цвета.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**Трансплантация солидных органов:

- профилактика отторжения аллотрансплантатов: почки, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких или поджелудочной железы (в случаях, когда прием препарата внутрь невозможен, или абсорбция препарата при приеме внутрь нарушена вследствие заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ));
- лечение отторжения трансплантата у пациентов, ранее получавших другую иммуносупрессивную терапию.

Трансплантация костного мозга:

- профилактика отторжения трансплантата после пересадки костного мозга;
- профилактика и лечение болезни трансплантат против хозяина (БТПХ) (в случаях, когда прием препарата внутрь невозможен, или абсорбция препарата при приеме внутрь нарушена вследствие заболеваний ЖКТ).

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

Препарат Сандиммун 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

Режим дозирования устанавливают индивидуально. Выбор начальной дозы, а также коррекцию режима дозирования в процессе лечения проводят с учетом клинических и лабораторных показателей, а также значений концентрации циклоспорина в плазме крови. Взрослым при *пересадке костного мозга* в день, предшествующий пересадке, препарат Сандиммун вводят в/в капельно в дозе 3 - 5 мг/кг/сут. Внутривенные инфузии препарата в этой дозе продолжают в течение 2-х недель после трансплантации, до момента перехода к поддерживающей терапии пероральными формами циклоспорина. Поддерживающую терапию продолжают в течение как минимум 3 месяцев (предпочтительно 6 месяцев), после чего дозу постепенно снижают до полной отмены через 1 год после трансплантации. В случаях, когда нарушено всасывание препарата, может потребоваться продолжение в/в введения. У некоторых пациентов после отмены терапии циклоспорином возможно развитие БТПХ, которая обычно регрессирует после возобновления терапии. В таких случаях следует применять препарат в начальной нагрузочной дозе 10 - 12,5 мг/кг массы тела, с последующим ее снижением до поддерживающей дозы, ранее расцененной как удовлетворительная. Для лечения этого состояния при его хроническом течении в слабо выраженной форме следует применять препарат Сандиммун в низких дозах.

При *пересадке солидных органов* препарат Сандиммун вводят однократно в/в капельно в дозе 3 - 5 мг/кг массы тела за 12 ч до трансплантации. В течение 1-2 недель после трансплантации препарат применяют ежедневно в той же дозе, после чего дозу постепенно снижают, под контролем концентрации циклоспорина в крови до поддерживающей дозы 0,7 - 2 мг/кг массы тела в 2 приема.

В случае применения препарата Сандиммун в составе схем комбинированной терапии с другими иммуносупрессивными препаратами (глюкокортикостероидами или в составе тройной или четырехкомпонентной иммуносупрессивной терапии) его доза может быть уменьшена (1 - 2 мг/кг массы тела в 2 приема для начальной терапии). Рекомендованная доза препарата Сандиммун для в/в введения составляет треть от соответствующей пероральной дозы. Следует как можно раньше переводить пациентов на пероральную терапию.

#### Особые группы пациентов

*Пациенты пожилого возраста*

Опыт применения препарата Сандиммун у данной категории пациентов ограничен, при применении препарата в рекомендованных дозах не выявлено нарушений, заслуживающих особого внимания.

В клинических исследованиях у пациентов с ревматоидным артритом в возрасте  $\geq 65$  лет при терапии циклоспорином в течение 3-4 месяцев чаще развивалась систолическая артериальная гипертензия и повышение концентрации креатинина в плазме крови на  $\geq 50\%$  выше исходного значения.

По данным других исследований переносимость циклоспорина у пожилых и более молодых пациентов не различается.

Необходимо с осторожностью подбирать дозу циклоспорина для пациентов данной возрастной категории, начиная с наименьшей, в связи с большей частотой сопутствующих нарушений функции печени, почек или сердца, а также наличия сопутствующих заболеваний или одновременного применения других лекарственных препаратов.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Препарат почти не выводится почками и его фармакокинетика не зависит от функции почек. Однако учитывая нефротоксичность циклоспорина, функцию почек следует тщательно контролировать.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Препарат значительно метаболизируется в печени. Период полувыведения варьирует от 6,3 часов у здоровых добровольцев до 20,4 часов у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени. Для поддержания рекомендованной концентрации циклоспорина в крови у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени тяжести может потребоваться уменьшение дозы препарата.

#### Дети

Опыт применения у детей ограничен. При применении препарата Сандиммун в рекомендованных дозах у детей в возрасте более 1 года профиль безопасности препарата был сходным с таковым у взрослых пациентов. В ряде исследований установлено, что у данной категории пациентов для достижения необходимой концентрации циклоспорина в плазме крови возможно применение более высоких доз препарата (при расчёте на массу тела).

#### Способ применения

Препарат вводят внутривенно (в/в) капельно.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

#### 4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к циклоспориноу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, включая полиоксиэтилированное касторовое масло.

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

Следует с осторожностью применять препарат Сандиммун у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет; у пациентов с гиперлипидемией, гиперкалиемией, гипомагниемией и гиперурикемией; у пациентов с нарушениями функции печени, с артериальной гипертензией, болезнью Бехчета с неврологическими проявлениями, черепно-мозговой травмой или заболеваниями головного мозга, а также с эпилепсией, алкоголизмом.

##### Анафилактоидные реакции

Препарат Сандиммун, концентрат для приготовления раствора для в/в инфузий, содержит полиоксиэтилированное касторовое масло, при применении которого были зарегистрированы анафилактоидные реакции, такие как прилив крови к лицу и верхней части груди, некардиогенный легочный отек с острым респираторным дистресс-синдромом, одышкой и свистящим дыханием, изменение артериального давления и тахикардия. Поэтому особое внимание требуется как пациентам, ранее получавшим в/в инъекцию или инфузию препаратов, содержащих полиоксиэтилированное касторовое масло, так и пациентам с предрасположенностью к аллергическим реакциям. Таким образом, все пациенты, получающие препарат Сандиммун в/в, должны находиться под постоянным наблюдением в течение как минимум первых 30 минут инфузии и далее через частые интервалы времени. При первых признаках анафилаксии инфузию необходимо прекратить, а рядом с пациентом должны постоянно быть в наличии адреналин (водный раствор 1:1000) и кислород. В связи с риском анафилаксии препарат Сандиммун, концентрат для приготовления раствора для в/в инфузий, следует применять только в тех случаях, когда прием внутрь невозможен. В таких случаях пациентов следует как можно скорее переводить на пероральную терапию циклоспорином. Предотвратить анафилактоидные реакции можно было путем профилактического применения антигистаминного препарата ( $H_1$  и  $H_2$  – блокаторы гистаминовых рецепторов) перед в/в инфузией препарата Сандиммун.

##### Лимфопролиферативные заболевания и другие злокачественные новообразования

Следует иметь в виду, что при применении циклоспорина, равно как и других иммунодепрессантов, повышается риск развития лимфом и других злокачественных новообразований, чаще кожных покровов. Повышенный риск развития этого осложнения связан в большей степени с интенсивностью и длительностью иммуносупрессии, чем с

применением конкретного препарата. Таким образом, следует соблюдать осторожность при применении комбинированных режимов иммуносупрессивной терапии, помня о вероятности развития лимфопролиферативных заболеваний и солидных опухолей, иногда приводящих к летальным исходам.

Учитывая потенциальный риск развития злокачественных новообразований кожи, пациентам, получающим лечение циклоспорином, следует избегать чрезмерного пребывания под прямыми солнечными лучами.

### Инфекции

Применение циклоспорина, как и других иммунодепрессантов, предрасполагает к развитию 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 иммуносупрессивными препаратами. Риск развития 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.

### Острая и хроническая нефротоксичность

В течение первых нескольких недель терапии препаратом Сандиммун может появиться частое и потенциально опасное осложнение - повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови. Эти функциональные изменения обратимы и дозозависимы, нормализуются при снижении дозы. При длительном лечении у некоторых пациентов возможно развитие структурных изменений в почках (например, артериоларный гиалиноз, канальцевая атрофия и интерстициальный фиброз), которые у пациентов с трансплантатами почки следует дифференцировать с изменениями при хроническом отторжении. Необходим регулярный контроль функции почек. При выявлении отклонений может потребоваться снижение дозы.

### Гепатотоксичность

Препарат Сандиммун может также вызывать дозозависимое обратимое увеличение концентрации билирубина в сыворотке крови и, редко, увеличение активности ферментов

печени. В постмаркетинговом периоде получены сообщения о случаях гепатотоксичности циклоспорина с развитием холестаза, желтухи, гепатита и печеночной недостаточности у пациентов, получающих циклоспорин. Некоторые случаи закончились летальным исходом, в основном у пациентов после трансплантации. Как правило, данные пациенты имели сопутствующие заболевания, предрасполагающие состояния, другие факторы риска или получали циклоспорин одновременно с другими препаратами, обладающими гепатотоксическим действием. В этих случаях требуется тщательный контроль показателей функции почек и печени. В случае отклонений этих показателей от нормы может потребоваться снижение дозы.

#### Пациенты пожилого возраста

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

#### Измерение концентрации циклоспорина в крови

Рутинный мониторинг концентрации циклоспорина в крови является важным механизмом контроля безопасности. Для контроля концентрации циклоспорина в цельной крови предпочтительно использование специфических моноклональных антител (измерение количества неизмененного препарата), а также метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). При использовании плазмы или сыворотки крови следует придерживаться стандартной методики разделения (время и температура). Для начального мониторинга концентрации циклоспорина у пациентов с трансплантатом печени следует использовать как специфические моноклональные антитела, так и параллельное определение с использованием специфических и неспецифических моноклональных антител, для достижения дозы, обеспечивающей адекватную иммуносупрессию.

Следует помнить, что концентрация циклоспорина в цельной крови, плазме или сыворотке - это один из многих факторов, характеризующих клиническое состояние пациента. Коррекцию режима дозирования следует проводить исходя из концентрации циклоспорина с учетом других показателей клинических и лабораторных исследований.

#### Контроль артериального давления (АД)

В процессе лечения препаратом Сандиммун следует регулярно контролировать АД; при повышении АД следует применить адекватную гипотензивную терапию. Предпочтение следует отдавать таким гипотензивным препаратам, которые не влияют на фармакокинетику циклоспорина, например, исадипин.

#### Гиперлипидемия

Поскольку препарат Сандиммун способствует развитию незначительной гиперлипидемии

следует определять концентрацию липидов в крови перед и через месяц после начала терапии. В случае выявления гиперлипидемии следует рекомендовать диету с ограничением жиров и, при необходимости, уменьшить дозу препарата.

#### Гиперкалиемия

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

#### Гипомагниемия

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

#### Гиперурикемия

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

#### Живые аттенуированные вакцины

Во время лечения препаратом Сандиммун вакцинация может быть менее эффективной. Применения живых аттенуированных вакцин следует избегать.

#### Вспомогательные вещества

Препарат Сандиммун содержит 96 об. % этанола. В 100 мг препарата Сандиммун содержится 545 мг этанола, что эквивалентно примерно 14 мл пива или 6 мл вина, содержащих 5% и 12% этанола соответственно.

Вреден для лиц с алкоголизмом. При применении препарата Сандиммун у беременных и кормящих женщин, у пациентов с заболеваниями печени, эпилепсией а также у детей необходимо помнить о содержании этанола.

Препарат Сандиммун содержит полиоксиэтилированное касторовое масло. Может вызывать тяжёлые аллергические реакции.

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

Ниже перечислены препараты, для которых взаимодействие с циклоспорином является



подтвержденным и клинически значимым

*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 калий сберегающими препаратами (калий сберегающими диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистами рецепторов ангиотензина II) или препаратами, содержащими калий, так как при их одновременном применении с циклоспорином возможно развитие выраженной гиперкалиемии.

При одновременном применении циклоспорина и лерканидипина отмечается повышение площади под фармакологической кривой «концентрация – время» (AUC) лерканидипина в 3 раза и повышение AUC циклоспорина на 21%. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении циклоспорина и лерканидипина.

*Препараты, уменьшающие или увеличивающие концентрацию циклоспорина*

Различные препараты могут увеличивать или уменьшать концентрацию циклоспорина в плазме крови или цельной крови, обычно за счет подавления 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 его дозу, 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 препарата в крови и клинических эффектов точно не доказана. При применении циклоспорина вместе с препаратами, увеличивающими его концентрацию в плазме крови, частый контроль функции почек и наблюдение за побочными эффектами имеют более важное значение, чем определение концентрации циклоспорина в крови.

*Препараты, уменьшающие концентрацию циклоспорина: барбитураты, карбамазепин,*



окскарбазепин, фенитоин; нафциллин, сульфадимидин при его в/в введении, рифампицин; октреотид, пробукол, орлистат, препараты, содержащие зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), тиклопидин, тербинафин, сульфинпиразон, бозентан.

*Препараты, увеличивающие концентрацию циклоспорина:* антибиотики макролиды (например, эритромицин, азитромицин и кларитромицин); кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол; дилтиазем, никардипин, верапамил; метоклопрамид; оральные контрацептивы; даназол; метилпреднизолон (высокие дозы); аллопуринол; амиодарон; холевая кислота и ее производные; ингибиторы протеазы; иматиниб; колхицин; нефазадон.

#### Другие значимые взаимодействия

##### *Пищевое взаимодействие*

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

##### *Взаимодействия, приводящие к потенциальному усилению нефротоксичности*

При одновременном применении с препаратами, усиливающими нефротоксичность циклоспорина, необходим регулярный контроль функции почек (особенно концентрации креатинина в плазме крови). При выявлении значительного нарушения функции почек, необходимо корректировать дозу одновременно применяемого с циклоспорином препарата или применить альтернативную терапию.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Сандиммун и препаратов, обладающих нефротоксическими эффектами (во избежание синергизма): аминогликозиды (в т.ч. гентамицин, тобрамицин), амфотерицин В, ципрофлоксацин, ванкомицин, триметоприм (+ сульфаметоксазол); нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (в т.ч. диклофенак, напроксен, сулиндак); мелфалан, антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (например, циметидин, ранитидин), метотрексат.

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

При одновременном применении диклофенака и циклоспорина увеличивается биодоступность первого, с возможным развитием обратимого нарушения функции почек. Увеличение биодоступности диклофенака, вероятнее всего, связано со снижением его метаболизма при «первом прохождении» через печень. При применении с циклоспорином НПВП с менее выраженным эффектом «первого прохождения» (например, ацетилсалициловая кислота) увеличения их биодоступности не ожидается. НПВП с выраженным эффектом «первого прохождения» через печень (например, диклофенак)

следует применять в меньших дозах, чем у пациентов, не получающих циклоспорин.

Получены отдельные сообщения о развитии выраженных преходящих нарушений функции почек у пациентов после трансплантации при одновременном применении производных фиброевой кислоты (например, фенофибратов, безофибратов) с циклоспорином. У этих пациентов необходим постоянный контроль функции почек. В случае значимого ухудшения одновременное применение должно быть отменено.

*Взаимодействия, приводящие к гиперплазии десен*

Одновременное применение нифедипина и циклоспорина может приводить к более выраженной гиперплазии десен, чем при монотерапии циклоспорином. Применение нифедипина следует избегать у тех пациентов, у которых гиперплазия десен развилась как побочный эффект терапии циклоспорином.

*Комбинации, повышающие концентрацию других препаратов*

Поскольку циклоспорин является ингибитором изофермента CYP3A4 и мембранного переносчика молекул Р-гликопротеина, при одновременном с ним применении возможно увеличение концентрации препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 и/или мембранного переносчика Р-гликопротеина.

Циклоспорин может снижать 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, получающих дигоксин. Также имеются сообщения о том, что циклоспорин может усиливать токсические эффекты колхицина, такие как 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 данным литературы, сообщалось о случаях развития мышечной токсичности, включая мышечные боли, слабость, миозит и рабдомиолиз на фоне одновременного применения циклоспорина с ловастатином, симвастатином, аторвастатином, правастатином и, в редких случаях, с флувастатином. При необходимости одновременного применения вышеуказанных лекарственных средств с циклоспорином необходимо уменьшение их дозы. Терапию статинами следует временно прекратить или отменить у пациентов с симптомами миопатии, а также у пациентов с увеличенным риском развития нарушения функции почек

тяжелой степени, включая почечную недостаточность, вторичную по отношению к рабдомиолизу. При необходимости одновременного применения циклоспорина и дигоксина, колхицина или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует тщательно наблюдать пациентов с целью как можно более ранней диагностики токсических эффектов указанных препаратов, с последующим уменьшением их дозы или полной отменой терапии.

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

Одновременное применение циклоспорина и бозентана у здоровых добровольцев приводило к двукратному увеличению экспозиции бозентана и 35%-ному уменьшению экспозиции циклоспорина.

При одновременном применении циклоспорина и алискирена  $C_{\max}$  и AUC алискирена возрастает примерно в 2,5 и 5 раз соответственно. При этом фармакокинетика циклоспорина существенно не меняется. Таким образом, необходимо 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 применении циклоспорина и репаглинида возможно увеличение концентрации последнего в плазме крови с увеличением риска развития гипогликемии. Длительное одновременное применение амбризентана и циклоспорина у здоровых добровольцев вызывало двукратное увеличение экспозиции амбризентана, тогда как экспозиция циклоспорина увеличивалась незначительно (на 10%).

Достоверное увеличение экспозиции антрациклиновых антибиотиков (например, доксорубицина, митоксантрона, даунорубицина) отмечено у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих внутривенно антрациклиновые антибиотики и очень высокие дозы циклоспорина.

*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.

#### **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 пациенток, перенесших трансплантацию органа и получающих иммуносупрессивное лечение циклоспорином или комбинированную терапию, включающую циклоспорин, существует риск преждевременных родов (наступивших 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 действию циклоспорина в период внутриутробного развития. Функция почек и артериальное давление у этих детей были в пределах нормы. Не следует применять препарат Сандиммун при беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

#### Лактация

Циклоспорин выделяется в грудное молоко. Поскольку применение препарата Сандиммун в период грудного вскармливания 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.

Следует учитывать также наличие этанола в составе препарата Сандиммун.

#### Фертильность

Отсутствуют специальные рекомендации для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом. Имеются ограниченные данные по влиянию препарата Сандиммун 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 Сандиммун, 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. Исследований о влиянии препарата Сандиммун на управление

транспортными средствами и механизмами не проводилось.

## 4.8 Нежелательные реакции

### Резюме профиля безопасности

Основными нежелательными реакциями (НР), связанными с приемом препарата и наблюдаемыми в клинических исследованиях, являются нарушение функции почек, тремор, гирсутизм, повышение артериального давления, диарея, анорексия, тошнота и рвота.

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

При внутривенном введении циклоспорина отмечались случаи развития анафилактоидных реакций.

У пациентов, получающих иммуносупрессивное лечение циклоспорином или комбинированную терапию, включающую циклоспорин, увеличен 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.

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

### Резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций после применения препарата классифицирована по системно-органным классам в соответствии со словарем для нормативно-правовой деятельности MedDRA. В пределах каждого системно-органного класса НР распределены по частоте возникновения в порядке уменьшения важности: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна – на основании имеющихся данных оценить невозможно.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – лейкопения.

Нарушения со стороны метаболизма и питания: очень часто – анорексия, гипергликемия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – тремор, головная боль; часто – судороги, парестезия.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – повышение артериального давления; часто – гиперемия.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – тошнота, рвота, дискомфорт в животе, диарея, гиперплазия десен; часто – язва желудка и двенадцатиперстной кишки.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – гепатотоксичность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – гирсутизм; часто – акне, сыпь.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: очень часто – нарушение функции почек (см. раздел 4.4).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: редко – нарушение менструального цикла.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – лихорадка, отеки.

Нежелательные явления по данным постмаркетинговых наблюдений (частота неизвестна)

В постмаркетинговом периоде отмечались следующие нежелательные реакции (поскольку сообщения о данных НЯ получены в добровольном порядке из популяции неопределенного размера, частоту их встречаемости достоверно определить не представляется возможным, в связи с чем частота оценена как «неизвестна»).

В пределах каждой группы нежелательные явления распределены в порядке уменьшения их важности.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромботическая микроангиопатия, гемолитико-уремический синдром, тромбоцитопеническая пурпура, анемия, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны метаболизма и питания: гиперлипидемия, гиперурикемия, гиперкалиемия, гипомагниемия.

Нарушения со стороны нервной системы: энцефалопатия, включая синдром задней обратимой энцефалопатии, и такие ее признаки, как судороги, заторможенность, дезориентация, замедленность реакций, возбуждение, бессонница, зрительные расстройства, корковая слепота, кома, парезы, мозжечковая атаксия, отек диска



зрительного нерва, включая сосок зрительного нерва, вторичный по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии, периферическая полинейропатия, мигрень.

Желудочно-кишечные нарушения: острый панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатотоксичность и повреждение печени, включая холестаз, желтуху, гепатит и нарушение функции печени, иногда с летальным исходом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: гипертрихоз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: миопатия, мышечные спазмы, миалгии, мышечная слабость, боль в нижних конечностях.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия.

Общие нарушения и реакции в месте введения: усталость, увеличение массы тела.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Гепатотоксичность*

В постмаркетинговых наблюдениях получены отдельные сообщения о случаях гепатотоксического воздействия циклоспорина и повреждения печени с развитием холестаза, желтухи, гепатита и печеночной недостаточности. В большинстве случаев сообщения касались пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и другими предрасполагающими факторами, такими как инфекционные осложнения, одновременный прием препаратов, обладающих гепатотоксическим эффектом. В некоторых случаях, преимущественно у пациентов после трансплантации, эти побочные эффекты приводили к летальным исходам (см. раздел 4.4).

##### *Острая и хроническая нефротоксичность*

У пациентов, получающих лечение ингибиторами кальциневрина (ИКН), в том числе циклоспорином, и комбинированную терапию, включающую циклоспорин, увеличен риск развития острой или хронической нефротоксичности. Клинические исследования и данные постмаркетинговых наблюдений указывают на то, что случаям острой нефротоксичности сопутствовали гиперкалиемия, гипомагниемия и гиперурикемия. В случаях сообщения о хронической нефротоксичности отмечались морфологические признаки гиалиноза артериол, канальцевой атрофии и интерстициального фиброза (см. раздел 4.4).

##### *Боль в нижних конечностях*

При применении циклоспорина получены отдельные сообщения о случаях 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 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: <https://www.rceth.by>

## **4.9. Передозировка**

### Симптомы

Опыт острой передозировки циклоспорином ограничен. При приеме внутрь циклоспорины в дозе до 10 г (около 150 мг/кг) в большинстве случаев отмечались незначительно выраженные клинические проявления, такие как рвота, головокружение, головная боль, тахикардия. В отдельных случаях наблюдались обратимые нарушения функции почек средней степени тяжести. 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 АТХ: 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 не 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, экспериментального аллергического энцефаломиелита, артрита, обусловленного адьювантом Фройнда, болезнь «трансплантат против хозяина» (БТПХ) и зависимое от Т-лимфоцитов образование антител. Показана эффективность применения препарата Сандиммун при пересадке костного мозга и солидных органов у человека для предупреждения и лечения отторжения и БТПХ, а также при лечении различных состояний, которые по своей природе являются аутоиммунными или могут рассматриваться как таковые. Циклоспорин также эффективен при пересадке печени у ВГС (вирус гепатита С) позитивных и ВГС негативных пациентов.

### **5.2. Фармакокинетические свойства**

#### Распределение

Циклоспорин распределяется главным образом вне кровяного русла (кажущийся объем распределения составляет 3,5 л/кг). В крови 33-47% циклоспорина находятся в плазме, 4-9% - в лимфоцитах, 5-12% - в гранулоцитах и 41-58% - в эритроцитах. Связывание с

белками плазмы (преимущественно липопротеинами) составляет примерно 90%.

### Биотрансформация

Циклоспорин в значительной степени подвергается биотрансформации системой цитохрома Р-450 (изофермент СYP4503A4) с образованием примерно 15 метаболитов. Основными путями метаболизма являются моногидроксилирование, дигидроксилирование и N-деметилование. Все выявленные метаболиты содержат пептидную структуру неизмененного препарата. Некоторые из метаболитов обладают незначительным иммуносупрессивным действием (до 10% от такового для циклоспорина).

### Элиминация

Величины конечного периода полувыведения циклоспорина весьма переменны, что зависит от применяемого метода определения и обследуемого контингента пациентов. Конечный период полувыведения при неизменной функции печени составляет приблизительно 6,3 ч; у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени - приблизительно 20,4 ч. Препарат выводится преимущественно с желчью, и только 6% принятой внутрь дозы выводится почками (при этом в неизменном виде выводится только 1%).

### Почечная недостаточность

У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности после внутривенной инфузии препарата в дозе 3,5 мг/кг в течение 4 часов средняя пиковая концентрация циклоспорина в крови составляла около 1800 нг/мл (от 1536 до 2331 нг/мл). Средний объем распределения составлял 3,49 л/кг, системный клиренс – 0,369 л/ч/кг, что составляет примерно две трети среднего системного клиренса (0,56 л/ч/кг) у пациентов с нормальной функцией почек. Нарушения функции почек не оказывает существенного влияния на элиминацию циклоспорина, поскольку циклоспорин выводится в основном с желчью через кишечник.

### Печеночная недостаточность

У пациентов с подтвержденным биопсией циррозом печени и нарушениями функции печени тяжелой степени тяжести период полувыведения препарата составил в среднем 20,4 часов (от 10,8 до 48,0 часов) по сравнению с 7,4 - 11,0 часов у здоровых добровольцев.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

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

этанол 96 %

касторовое масло полиоксиэтилированное

## **6.2. Несовместимость**

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

### Невскрытый флакон

4 года.

### Приготовленный раствор

Приготовленный раствор до начала введения может храниться в холодильнике при температуре 2–8 °C при условии, что общее время хранения и инфузии составит не более 24 часов.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

При температуре не выше 30 °C.

Условия хранения приготовленного раствора см. в разделе 6.3.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 1 мл в ампулы из бесцветного стекла с точкой надлома или кольцом излома, нанесены два цветных кодировочных кольца.

По 10 ампул вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. Допускается наличие контроля первого вскрытия на картонной пачке.

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

### Рекомендации по приготовлению раствора для инфузий

Перед разведением следует осмотреть концентрат для приготовления инфузий на предмет частиц или изменения цвета.

Сандиммун не содержит консервирующих или бактериостатических веществ. Концентрат подлежит разведению сразу после вскрытия ампулы. Приготовление раствора должен проводить медицинский работник с учётом техник асептики. Готовый раствор необходимо использовать как можно быстрее.

Концентрат следует разбавлять 1:20 – 1:100 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором глюкозы и вводить внутривенно медленно, в течение 2–6 часов. Содержимое ампулы следует использовать непосредственно после ее вскрытия.

На основании данных химической и физической стабильности после вскрытия упаковки, инфузия должна быть завершена в течение 6 часов при комнатной температуре.

Неиспользованный приготовленный раствор необходимо уничтожить.

Для приготовления инфузионного раствора желательно использовать стеклянные контейнеры. Пластиковые флаконы следует применять только, если они соответствуют требованиям для «пластиковых контейнеров для крови» Европейской Фармакопеи. Полиоксиэтилированное касторовое масло, содержащееся в концентрате, может вызвать выделение фталата из поливинилхлорида. Контейнеры и их пробки не должны содержать силиконовое масло и жировые компоненты.

## **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»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70

Тел.: +7 495 967 12 70

Факс: +7 495 967 12 68

Адрес электронной почты: drug.safety\_russia@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 доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>