МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

для медицинского применения лекарственного препарата

Циклоспорин Гексал

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать использование этого лекарства. Сохраняйте инструкцию, она может потребоваться вновь. Если у вас возникли вопросы, обратитесь к врачу. Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Циклоспорин Гексал.

Международное непатентованное название: циклоспорин.

Лекарственная форма: раствор для приема внутрь.

Состав

1 мл раствора содержит:

Действующее вещество: циклоспорин - 100 мг.

Вспомогательные вещества: d-альфа-токоферола макрогола 1000 сукцинат - 300 мг, макрогол 400 - 200 мг, этанол абсолютный - 200 мг, макрогола глицерилгидроксистеарат (Кремофор RH 40) - 200 мг.

Описание

Прозрачный, бесцветный или желтоватый вязкий раствор, не содержащий посторонних частиц, с запахом этанола.

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессивное средство.

Код [АТХ]: L04AD01

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014330/02-240713
СОГЛАСОВАНО

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Циклоспорин представляет собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Циклоспорин является селективным иммунодепрессантом, ингибирующим активацию кальцийневрина лимфоцитов и блокирующий клеточный цикл развития лимфоцитов в фазе G_0 или G_1. Таким образом, предотвращается активация Т-лимфоцитов и, на клеточном уровне, антиген-зависимое высвобождение лимфокинов, включая интерлейкин 2 (фактор роста Т-лимфоцитов). Циклоспорин действует на лимфоциты специфично и обратимо. В отличие от цитостатиков, он не подавляет гемопоэз и не влияет на функцию фагоцитов. Циклоспорин увеличивает время жизни аллогенных трансплантатов кожи, сердца, почек, поджелудочной железы, костного мозга, тонкой кишки, легких, а также подавляет развитие клеточных реакций в отношении аллотрансплантата, кожные реакции гиперчувствительности замедленного типа, экспериментального аллергического энцефаломиелита, артрита, обусловленного адъювантом Фройнда, болезнь "трансплантат против хозяина" (БТПХ), а также зависимое от Т-лимфоцитов образование антител.

Циклоспорин успешно применяется как у HCV-инфицированных, так и не у инфицированных гепатитом С пациентов с пересадкой печени. Положительный эффект применения циклоспорина также подтвержден для многих аутоимунных состояний.

Фармакокинетика

При приеме препарата отмечаются стабильное всасывание и практически полное отсутствие влияния приема пищи, что обеспечивает низкую вариабельность фармакокинетических параметров при применении во всех диапазонах доз и обеспечивается линейная зависимость между дозой и эффектом циклоспорина. Околосуточные биоритмы пациента оказывают незначительное влияние на фармакокинетические параметры препарата.

Вариабельность фармакокинетики циклоспорина у одного и того же пациента низкая (10-22% у пациента с трансплантацией почек), более выражена корреляция между биодоступностью и концентрацией.

Всасывание

После перорального применения препарата отмечается быстрое всасывание циклоспорина, время достижения максимальной плазменной концентрации составляет 1,5-3,5 часа. Абсорбция снижается после пересадки печени, при заболеваниях печени или патологии желудочно-кишечного тракта (диарее, рвоте, паралитической кишечной непроходимости). Биодоступность – 30-60%, увеличивается при повышении дозы и длительности лечения.

Распределение

Распределяется большей частью вне кровяного русла, с величиной объема распределения 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 препарата увеличивается содержание циклоспорина в лейкоцитах и эритроцитах. Связь с белками плазмы 90%. Выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Циклоспорин в значительной степени подвергается биотрансформации в печени системой цитохрома Р-450 3А (изофермент CYP3A4), в меньшей степени, в желудочно-кишечном тракте и почках, с образованием примерно 15 метаболитов. Основными путями метаболизма являются моно- и дигидроксилирование и N-деметилирование. Активность этих метаболитов не более 10% активности исходного вещества.

Выведение

Препарат выводится преимущественно с желчью. 6% принятой внутрь дозы выводится с мочой, 0,1% в неизмененном виде.

Величины конечного периода полувыведения циклоспорина весьма вариабельны, зависят от применяемого метода исследования и контингента пациентов. Конечный период полувыведения составляет около 6,3 часа.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушенной функцией почек

Нарушение функции почек не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата. У пациентов с пересаженной почкой конечный период полувыведения 2-25 часов (в среднем 11 часов)

Пациенты с нарушенной функцией печени

У пациентов с нарушенной функцией печени отмечается замедление выведения циклоспорина из организма. При тяжелых нарушениях конечный период полувыведения увеличивается до 20,4 ч.

Пациенты в возрасте старше 65 лет

Данные по абсорбции препарата у пожилых пациентов отсутствуют. Распределение циклоспорина сходно с таковым у пациентов в возрасте менее 65 лет.

Пациенты в возрасте младше 18 лет

В среднем у пациентов младше 18 лет отмечается более быстрое выведение циклоспорина из организма по сравнению с взрослыми, поэтому у данной категории пациентов для достижения необходимой плазменной концентрации циклоспорина возможно применение более высоких доз препарата.

Показания к применению

Трансплантология

Трансплантация солидных органов

- Предупреждение отторжения аллотрансплантов: почки, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких или поджелудочной железы;

- лечение отторжения трансплантата у пациентов, ранее получавших другие иммунодепрессанты.

Трансплантация костного мозга

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

Показания, не связанные с трансплантацией

Эндогенный увеит

- Активный, угрожающий зрению увеит среднего или заднего участка глаза неинфекционной этиологии, когда предыдущая терапия не эффективна или приводит к тяжелым нежелательным явлениям;
- увеит Бехчета (с рецидивирующими приступами воспаления, затрагивающего сетчатку).

Псориаз

- Псориаз в наиболее тяжелых формах, когда традиционная системная терапия недостаточно эффективна.

Нефротический синдром

- Стероидзависимый и стероидрезистентный нефротический синдром у взрослых и детей, обусловленный патологией клубочков, такой как нефропатия минимальных изменений, очаговый и сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит, когда предыдущее лечение цитостатиками не оказало эффекта или в случаях развития тяжелых побочных эффектов, при значениях показателей функции почек не менее 50% от нормы.
- Циклоспорин Гексал можно использовать для индукции и поддержания ремиссии. Также он может использоваться для поддержания ремиссии, вызванной глюкокортикостероидами и для того, чтобы обеспечить возможность их отмены.

Ревматоидный артрит

Лечение тяжелых форм активного ревматоидного артрита, когда предыдущее лечение, включая базисные препараты, не оказало эффекта или в случаях развития тяжелых нежелательных явлений.

Атопический дерматит

Тяжелые резистентные формы персистирующего атопического дерматита, когда предыдущее лечение не оказало эффекта или в случаях развития тяжелых нежелательных явлений, требующих системной терапии.

Противопоказания

Все показания

- Повышенная чувствительность к циклоспорину или любому другому компоненту препарата;
- грудное вскармливание.

Для всех показаний, не связанных с трансплантацией

- нарушения функции почек (за исключением нефротического синдрома с умеренными нарушениями функции почек);
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- инфекционные заболевания, резистентные к соответствующей терапии;
- злокачественные новообразования, предраковые заболевания кожи.

Дополнительно для лечения псориаза

- выраженное нарушение функции печени;
- лечение в течение длительного времени метотрексатом;
- одновременная псорален-ультрафиолетовая терапия, терапия ультрафиолетом.

Дополнительно для лечения атопического дерматита

- псорален-ультрафиолетовая терапия, терапия ультрафиолетом.

С осторожностью

С осторожностью следует применять препарат при ветряной оспе (в настоящее время или недавно перенесенной, включая недавний контакт с больным), Varicella zoster (риск генерализации процесса) и других вирусных заболеваниях, при заболеваниях печени и/или почек, алкоголизме, эпилепсии, черепно-мозговой травме, заболеваниях головного мозга, гиперкалиемии, гиперурикемии, артериальной гипертензии, синдроме мальабсорбции, у пациентов детского и пожилого возраста.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В экспериментальных исследованиях показано токсическое действие препарата на репродуктивную функцию.

Опыт применения препарата Циклоспорин Гексал у беременных женщин ограничен. 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). 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 нормальными. Однако адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось, поэтому не следует применять препарат при беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Циклоспорин проникает в грудное молоко. Следует отказаться от грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Циклоспорин Гексал применяют внутрь.

Приведенные ниже диапазоны доз препарата следует рассматривать лишь как рекомендации. Для корректировки дозы проводится контроль концентрации циклоспорина в плазме крови иммуноферментным методом, с использованием моноклональных антител. Определение концентрации циклоспорина в плазме крови не имеет большого значения у пациентов, получающих Циклоспорин Гексал по показаниям отличным от трансплантации. Исключение составляют случаи внезапного рецидива заболевания и неэффективности терапии, которые могут быть связаны со снижением концентрации циклоспорина в плазме крови в результате нарушения приверженности к лечению, нарушения всасывания в желудочно-кишечном тракте или фармакокинетического взаимодействия.

Трансплантация солидных органов

Лечение *у взрослых* должно быть начато за 12 ч до операции в дозе 10-14 мг/кг, разделенной на 2 приема. В течение 1-2 недель после операции препарат назначают ежедневно, в той же дозе, после чего дозу постепенно снижают (еженедельно на 5 %) под контролем концентрации циклоспорина в плазме крови до достижения поддерживающей дозы 2-6 мг/кг в сутки, разделенной на 2 приема.

При применении циклоспорина в комбинации с другими иммунодепрессантами или глюкокортикостероидами, даже у пациентов с высоким риском развития отторжения, доза циклоспорина может быть уменьшена уже на начальном этапе терапии (3-6 мг/кг в сутки в 2 приема) или скорректирована в процессе лечения с учетом концентрации циклоспорина в плазме крови и динамики показателей безопасности (концентрация мочевины, креатинина в плазме крови, артериального давления). Минимальная концентрация циклоспорина в плазме крови должна составлять 100-400 нг/мл. Минимальная доза циклоспорина при

трансплантации почек составляет 3-4 мг/кг сутки. При плазменной концентрации ниже 100 нг/мл, выше риск отторжения. У некоторых пациентов при совместном применении с глюкокортикостероидами, через месяц после операции трансплантации возможно применение Циклоспорин Гексал в поддерживающей дозе менее 5 мг/кг в сутки.

Трансплантация костного мозга

Обычно рекомендуется кратковременная комбинация циклоспорина и метотрексата. Циклоспорин применяют за 1-2 дня до трансплантации внутривенно в дозе 2,5 - 5 мг/кг в сутки, затем переходят на пероральную поддерживающую терапию циклоспорином в суточной дозе около 12,5 мг/кг, разделенной на 2 приема. Поддерживающее лечение продолжают не менее 3-6 месяцев, после чего дозу постепенно снижают до полной отмены препарата. Возможно альтернативное применение монотерапии циклоспорина с 1 по 3 день внутривенно в дозе 5 мг/кг в сутки, а затем с 4 по 14 день 3 мг/кг в сутки или комбинацию циклоспорина внутривенно 3-5 мг/кг в сутки с глюкокортикостероидами. Как только пациент сможет принимать лекарства внутрь следует перевести его на пероральный прием циклоспорина. При наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта, приводящих к снижению всасывания, могут потребоваться более высокие дозы при пероральном приеме препарата или переход на внутривенное введение.

Болезнь "трансплантат против хозяина (БТПХ)"

Начальная доза *у взрослых* составляет 12,5 - 15 мг/кг в сутки в течение 50 дней. Затем дозу циклоспорина постепенно снижают (еженедельно на 5 %) до полной отмены препарата в течение 20 недель. У некоторых пациентов после прекращения лечения может развиться рецидив заболевания, в этом случае лечение следует возобновить.

Эндогенный увеит

При эндогенных увеитах для индукции ремиссии препарат применяют в дозах 5 - 10 мг/кг в 2 приема, до исчезновения признаков активного воспаления и улучшения остроты зрения. Длительность лечения от 3 до 16 месяцев. Если лечение циклоспорином недостаточно эффективно для достижения более быстрой ремиссии или в острой фазе возможно сочетание с системным применением глюкокортикостероидов в дозе: преднизолон 0,2-0,6 мг/кг в сутки или эквивалентные дозы других глюкокортиковтероидов. Рекомендуемая концентрация циклоспорина в плазме крови 100-150 нг/мл.

Имеются единичные данные об использовании циклоспорина *у детей в возрасте старше 5* лет, опыт использования препарата по данным показаниям у детей младше 5 лет отсутствует.

Нефротический синдром

Для снятия симптомов нефротического синдрома рекомендуемая суточная доза циклоспорина *у взрослых* составляет 5 мг/кг для взрослых и 6 мг/кг для детей в возрасте старше 3 лет (в 2 приема) с нормальной функцией почек, за исключением случаев протеинурии. Для пациентов с нарушением функции почек (концентрация креатинина в плазме крови выше 200 мкмоль/л у взрослых и 140 мкмоль/л у детей) начальная суточная доза циклоспорина не должна превышать 2,5 мг/кг.

Если при монотерапии циклоспорином не удается достичь удовлетворительного эффекта, особенно у стероидрезистентных пациентов, то рекомендуется его комбинирование с малыми дозами пероральных глюкокортикостероидов. Если после 3 месяцев лечения положительного эффекта не наблюдается, терапию циклоспорином следует прекратить.

Для поддерживающего лечения дозу следует медленно уменьшать до минимально эффективной. Рекомендуемая концентрация циклоспорина в плазме крови 60-160 нг/мл, желательно ежедневно контролировать его в начале поддерживающей терапии, затем каждые 2 недели.

Ревматоидный артрит

В течение первых шести недель лечения рекомендованная суточная доза *у взрослых* составляет 2,5 мг/кг в 2 приема. В случае недостаточного эффекта суточную дозу можно постепенно увеличить при условии удовлетворительной переносимости, но она не должна превышать 5 мг/кг в сутки. Циклоспорин можно назначать в комбинации с малыми дозами глюкокортикостероидных препаратов и/или нестероидных противовоспалительных препаратов. При отсутствии эффекта в течение 3 месяцев лечение следует прекратить.

Для поддерживающей терапии дозу следует подбирать индивидуально и, в зависимости от переносимости препарата, доза циклоспорина должна быть минимально эффективной.

Псориаз

Режим дозирования следует подбирать индивидуально.

Для индукции ремиссии рекомендуемая начальная суточная доза *у взрослых* составляет 2,5 мг/кг в 2 приема. При отсутствии улучшения после 1 месяца терапии суточная доза может быть постепенно увеличена, но не должна превышать 5 мг/кг. Препарат следует отменить, если в течение 6 недель не удалось достичь удовлетворительного ответа со стороны проявлений псориаза при применении циклоспорина в суточной дозе 5 мг/кг.

В тяжелых случаях, когда требуется быстрое достижение эффекта, начальная суточная доза циклоспорина может составлять 5 мг/кг. Если удовлетворительный ответ достигнут, препарат можно отменить, а последующий рецидив лечить повторным назначением циклоспорина в предыдущей эффективной дозе.

Доза циклоспорина для поддерживающего лечения псориаза должна быть минимально эффективной и не должна превышать 5 мг/кг в сутки. Обычно длительность лечения составляет 12 недель. В клинических исследованиях

удовлетворительные результаты при применении препарата в течение 24 недель.

Атопический дерматит

Режим дозирования следует подбирать индивидуально. Начальная доза *у взрослых* составляет 2,5 - 5 мг/кг в сутки в 2 приема.

Если начальная суточная доза 2,5 мг/кг не позволяет достичь удовлетворительного ответа в течение двух недель, то она может быть увеличена до 5 мг/кг. При достижении положительного результата дозу циклоспорина необходимо постепенно снижать до полной отмены.

В случае возникновения рецидива может быть проведен повторный курс терапии циклоспорином.

Несмотря на то, что курс лечения продолжительностью 6-8 недель может быть достаточным для ремиссии, терапия длительностью до 1 года эффективна у взрослых и хорошо переносится, при условии обязательного контроля всех необходимых показателей. Однако применение препарата Циклоспорин Гексал следует прекратить, если через 6 недель не наблюдается достаточного клинического эффекта.

Применение у отдельных категорий пациентов

Нарушение 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, рекомендуется тщательный контроль функции почек.

Нарушение функции печени

Снижение дозы может потребоваться у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени для поддержания концентрации препарата в плазме крови в рекомендуемом диапазоне.

Пациенты в возрасте ≤ 18 лет

Опыт применения препарата Циклоспорин Гексал у детей в возрасте менее 1 года отсутствует. При назначении препарата циклоспорина в рекомендованных дозах детям профиль безопасности препарата был сходным с таковым у взрослых пациентов. В ряде исследований было установлено, что у данной категории пациентов для достижения необходимой концентрации циклоспорина в плазме крови возможно применение более высоких доз препарата (при расчете на массу тела).

Коррекция режима дозирования препарата при развитии нарушений функции почек у пациентов с эндогенным увеитом, псориазом, атопическим дерматитом и ревматоидным артритом.

Поскольку циклоспорин может нарушать функцию почек, то до начала лечения должна быть установлена достоверная исходная концентрация креатинина в сыворотке (измерение должно производиться не менее двух раз). Концентрацию креатинина следует контролировать с двух недельными интервалами на протяжении первых трех месяцев терапии и в дальнейшем ежемесячно. После 6 месяцев терапии содержание креатинина в сыворотке нужно определять каждые 4-8 недель в зависимости от выраженности основного заболевания, одновременно применяемой терапии и сопутствующих заболеваний. Более частый контроль необходим при повышении дозы циклоспорина, при присоединении сопутствующей терапии нестероидными противовоспалительными препаратами или повышении их дозы.

Если в процессе лечения циклоспорином концентрация креатинина в сыворотке повышается более чем на 30% от исходных значений (измерение должно производится не менее двух раз), то необходимо снизить дозу циклоспорина на 25-30%. При увеличении концентрации креатинина в сыворотке более чем на 50% дозу циклоспорина необходимо снизить на 50%.

Эти рекомендации следует выполнять, даже если концентрация креатинина остается в пределах лабораторной нормы. Если сокращение дозы не приводит к снижению концентрации креатинина в течение одного месяца, то лечение циклоспорином должно быть прекращено. Прекращение лечения необходимо и в том случае, когда во время лечения циклоспорином возникает неконтролируемое повышение артериального давления.

Способ применения

Раствор для приема внутрь Циклоспорин Гексал следует принимать всегда в одно и то же время дня во время еды. Суточную дозу циклоспорина всегда следует делить на 2 приема (утро и вечер).

Нельзя запивать препарат грейпфрутовым соком.

Препарат следует отбирать прилагаемым мерным шприцом с градуировкой от 0,5 до 4 мл с интервалом 0,1 мл (обратите внимание на прилагаемый рисунок отбора раствора). Отобранный раствор рекомендуется непосредственно перед приемом разводить питьевой водой (но не в пластиковом стакане). Добавленный напиток и Циклоспорин Гексал, раствор для приема внутрь следует хорошо перемешать. Не следует промывать шприц водой или любой другой жидкостью.

При начальном использовании для отбора раствора Циклоспорина Гексал необходимо

1. снять пластиковую крышку (рис. 1),
2. освободить флакон от алюминиевого обжимного колпачка (рис. 2),
3. удалить черную пробку из флакона (рис. 3).
4. плотно вставить стержень с отверстием во флакон из темного стекла (рис. 4). Стержень будет находиться во флаконе постоянно.
5. ввести градуированный шприц в стержень (рис. 5)
6. отобрать в градуированный шприц объем раствора, соответствующий назначенной дозе (рис. 6). Если во флаконе оказалось много пузырей

воздуха, необходимо слить отобранное содержимое во флакон и набрать раствор заново (рис. 7).

7. отобранный шприцом раствор перелить в стакан с заранее подготовленной питьевой водой. Шприц не должен соприкасаться с раствором в стакане.

8. для очистки шприц ополаскивать не следует, его лучше протереть снаружи сухой тканью и поместить в защитную пластмассовую пробирку (рис. 8).

9. После отбора раствора флакон необходимо закрыть прилагаемой завинчивающейся крышкой.

При последующем использовании начать с п.5.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: *очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения.*

Со стороны мочеполовой системы

очень часто: нарушение функции почек (см. «Особые указания»);

редко: нарушение менструального цикла;

частота не известна: гинекомастия, при длительном применении у некоторых пациентов могут развиться структурные изменения в почках: например, интерстициальный фиброз с клубочковой атрофией, артериолярный гиалиноз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

очень часто: повышение артериального давления;

часто: «приливы» крови к лицу;

Со стороны нервной системы

очень часто: тремор, головная боль;

часто: усталость, парестезии, судороги;

частота не известна: моторная полинейропатия, гиперестезия, периферическая нейропатия, энцефалопатия (включая синдром обратимой задней энцефалопатии), дезориентация, заторможенность, психомоторное возбуждение, беспокойство, нарушение сна, нарушения зрения, нарушение сознания, парез, нарушение координации движений, мозжечковая атаксия, отек диска зрительного нерва, включая сосок зрительного нерва, вторичный по отношению к доброкачественной внутричерепной гипертензии, кортикальная слепота, кома, мигрень.

Со стороны пищеварительной системы

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

часто: снижение аппетита, нарушение функции печени (повышение активности «печеночных» трансаминаз и концентрации билирубина в плазме крови), язва желудка;

частота не известна: острый панкреатит, холестаз, желтуха, гепатит и печеночная недостаточность (включая летальный исход).

Со стороны опорно-двигательного аппарата

частота не известна: мышечные спазмы, миалгии, мышечная слабость, миопатия.

Со стороны органов кроветворения

часто: лейкопения;

частота не известна: тромбоцитопения, тромботическая микроангиопатия, гемолитико-уремический синдром, тромбоцитопеническая пурпура, анемия.

Со стороны кожных покровов

очень часто: гирсутизм;

часто: сыпь, акне;

частота не известна: гипертрихоз.

Лабораторные показатели

частота не известна: гиперлипидемия, гиперурикемия, гиперкалиемия, гипомагниемия;

Со стороны иммунной системы

редко: лимфопролиферативные заболевания после трансплантации - лимфома, злокачественные заболевания (особенно кожи).

Прочее

часто: повышение температуры тела, отеки;

частота не известна: усталость, повышение массы тела, локальная и генерализованная инфекция (вирусной, бактериальной, грибковой этиологии) и паразитарные инвазии (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, в ряде случаев с летальным исходом).

Многие побочные эффекты, связанные с применением циклоспорина, дозозависимы, и обратимы при уменьшении дозы.

Передозировка

Сведения о передозировке препарата ограничены.

Применение циклоспорина в дозе 10 г (150 мг/кг) сопровождалось следующими симптомами: рвота, головная боль, головокружение, нарушение сознания, тахикардия и в некоторых случаях нарушение функции почек, обратимое при отмене препарата. Однако при случайной парентеральной передозировке циклоспорина у недоношенных детей в неонатальном периоде сообщалось о развитии тяжелых токсических осложнений.

Лечение: специфического антидота не существует, при наличии показаний проводят симптоматическую терапию.

Циклоспорин практически не выводится из организма при гемодиализе и гемоперфузии с использованием активированного угля. Показаны

неспецифические методы выведения, такие, как принудительная рвота и промывание желудка в первые часы после приема препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Во время лечения Циклоспорином Гексал вакцинация может быть менее эффективной (следует избегать использования живых ослабленных вакцин).

Циклоспорин Гексал может вызывать гиперкалиемию и дефицит магния, следует избегать применения препарата Циклоспорин Гексал в сочетании с препаратами повышающими концентрацию калия в плазме крови, например с ***калий-сберегающими диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, антагонистами ангиотензина II, препаратами, содержащими калий, не рекомендуется диета с повышенным содержанием калия.***

При одновременном применении циклоспорина и ***лерканидипина*** отмечается повышение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») ***лерканидипина*** в 3 раза и AUC циклоспорина на 21%. Следует соблюдать осторожность при сочетанном применении этих препаратов. Циклоспорин является мембранным переносчиком Р-гликопротеина и способен повышать концентрацию в плазме лекарственных ***препаратов-субстратов Р-гликопротеина***, применяемых совместно, например, максимальная плазменная концентрация ***алискирена*** *повышается в* 2,5 раза. Изменения концентрации циклоспорина при этом не отмечалось. При применении следующих препаратов снижается концентрация циклоспорина в плазме крови: ***барбитураты, карбамазепин, фенитоин, рифампицин, нафциллин, октреотид, пробукол, орлистат, тиклопидин, сульфопиразон, тербинафин, бозентан, окскарбазепин, сульфадимидин при внутривенном введении, а также препараты, содержащие траву зверобоя продырявленного***, в этих случаях требуется коррекция дозы Циклоспорина Гексал.

При одновременном применении следующих препаратов повышается концентрация циклоспорина в плазме крови: ***антибиотики из группы макролидов (например, эритромицин, азитромицин и кларитромицин), кетоконазол, флуконазол, итраконазол, вориконазол, дилтиазем, никардипин, верапамил, метоклопрамид, оральные контрацептивы, даназол, метилпреднизолон (в высоких дозах) аллопуринол, амиодарон, холевая кислота и ее производные, ингибиторы протеаз, иматиниб, колхицин, нефадозон.***

Биодоступность циклоспорина увеличивается также при приеме жирной пищи или сока грейпфрута.

Риск нефротоксичности Циклоспорина Гексал увеличивается при одновременном применении с препаратами, обладающими нефротоксичностью, например, ***метотрексат, аминогликозиды (включая гентамицин и тобрамицин), амфотерицин В, ципрофлоксацин, маннитол, ванкомицин, триметоприм (+сульфаметоксазол) нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, напроксен, сулиндак), мелфалан, блокаторами гистаминовых H_2 рецепторов*** (например, ***циметидин, ранитидин).***

Следует избегать одновременного применения ***такролимуса*** и циклоспорина, вследствие повышенного риска развития нефротоксичности.

Имеются отдельные сообщения о выраженном, но обратимом нарушении функции почек при совместном применении производных ***фиброевой кислоты (например, безафибрат, фенофибрат)*** у пациентов, которым проводилась трансплантация почки. При одновременном применении с ***нифедипином*** увеличивается риск развития гиперплазии десен. Следует избегать применения нифедипина у тех пациентов, у которых гиперплазия десен развивается как побочный эффект циклоспорина.

Обнаружено, что одновременное применение ***диклофенака*** и циклоспорина может значительно увеличивать биодоступность диклофенака, с возможным

развитием обратимого нарушения функции почек. Увеличение биодоступности диклофенака, вероятнее всего, связано со снижением его метаболизма при "первом прохождении" через печень. При применении совместно с циклоспорином ***нестероидных противовоспалительных препаратов*** с менее выраженным эффектом "первого прохождения" (например, ацетилсалициловая кислота) увеличения их биодоступности не ожидается.

Циклоспорин является ингибитором цитохрома CYP3A4 и мембранного переносчика молекул Р-гликопротеина, при одновременном применении с ним возможно повышение концентрации ***препаратов, являющихся субстратами цитохрома CYP3A4 и/или мембранного переносчика Р-гликопротеина***.

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

Сообщалось о нескольких случаях развития тяжелой гликозидной интоксикации после начала лечения циклоспорином у пациентов, принимавших ***дигоксин***; об усилении токсических эффектов ***колхицина,*** например, развития миопатии или нейропатии, особенно у пациентов с нарушением функции почек. При совместном применении циклоспорина и ***ловастатина, симвастатина, аторвастатина, правастатина*** и реже ***флувастатина*** описаны случаи развития миотоксичности, включая боли в мышцах и слабость, миозиты и рабдомиолиз.

При одновременном применении ***дигоксина, колхицина или статинов,*** требуется тщательное клиническое обследование пациентов для раннего выявления токсических проявлений и, соответственно, снижения дозы или отмены препаратов.

При одновременном применении с циклоспорином увеличивается концентрация ***эверолимуса, сиролимуса***. Плазменная концентрация циклоспорина при этом мало меняется.

Циклоспорин может увеличить концентрацию ***репаглинида,*** что может привести к гипогликемии.

Орлистат тормозит всасывание жиров из пищи, и тем самым может изменить величину биологической доступности Циклоспорина Гексал.

У пациентов, принимающих циклоспорин вместе с ***бозентаном***, возможно повышение содержания последнего в плазме крови.

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

У пациентов с онкологическими заболеваниями при одновременном применении препарата в высоких дозах с ***антрациклиновыми антибиотиками*** отмечалось увеличение концентрации последних в плазме крови.

В случае необходимости сочетанного применения циклоспорина с препаратом, обладающим нефротоксическими эффектами, необходим тщательный контроль функции почек (в частности, оценивать клиренс креатинина в плазме крови). При выявлении выраженного нарушения функции почек дозу препарата следует уменьшить или рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Хлорохин может повышать сывороточный уровень циклоспорина и увеличивать риск проявления нефротоксичности.

Циклоспорин А - при сочетании с фуросемидом увеличивается риск развития подагрического артрита вследствие гиперурикемии, вызываемой фуросемидом, и нарушения циклоспорином экскреции уратов почками.

Особые указания

Циклоспорин должен применяться только врачами, имеющими опыт проведения иммуносупрессивной терапии и имеющими возможность обеспечить адекватное наблюдение за пациентом, включающее регулярное

полное обследование, измерение артериального давления и контроль концентрации креатинина в плазме крови.

Результаты определения концентрации циклоспорина являются только одним из факторов, определяющих режим дозирования, и рассматриваются во взаимосвязи с различными клиническими и лабораторными показателями. Для мониторинга концентрации циклоспорина в плазме крови желательно применять иммуноферментный метод с использованием специфических моноклональных антител. Возможно также использование метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

При лечении циклоспорином требуется регулярный контроль артериального давления. При повышении артериального давления должна быть назначена соответствующая антигипертензивная терапия. Следует отдавать предпочтение гипотензивным препаратам, не влияющим на фармакокинетику циклоспорина. При возникновении устойчивой к медикаментозной терапии артериальной гипертензии лечение циклоспорином прекращают.

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

Циклоспорин повышает риск возникновения гиперкалиемии, особенно у пациентов с нарушением функции почек, рекомендуется контроль концентрации калия в плазме крови.

Циклоспорин повышает выведение из организма магния, что может привести к симптоматической гипомагниемии, особенно в раннем послетрансплантационном периоде. В связи с этим в раннем послетрансплантационном периоде рекомендуется контролировать

концентрацию магния в плазме крови, особенно при появлении неврологической симптоматики. В случае необходимости назначают препараты магния.

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

Дополнительные указания для показаний, не связанных с трансплантацией

Дополнительные указания для применения при эндогенных увеитах

Терапию циклоспорином следует проводить под контролем офтальмолога, а также при постоянном контроле концентрации циклоспорина в плазме крови и функции почек. При применении циклоспорина при уевите Бехчета рекомендуется регулярно контролировать неврологический статус пациента. Опыт применения циклоспорина у детей старше 5 лет очень незначителен.

Дополнительные указания для применения при нефротическом синдроме

Из-за изменений функции почек, обусловленных нефротическим синдромом, у некоторых пациентов бывает трудно выявить нарушение функции почек, вызванное применением циклоспорина. Это объясняет тот факт, что в ряде случаев связанные с приемом циклоспорина структурные изменения в почках наблюдались без повышения концентрации креатинина в плазме крови. Биопсия почки показана пациентам со стероидзависимой нефропатией, получавшим поддерживающую терапию Циклоспорином Гексал более 1 года.

В редких случаях у пациентов с нефротическим синдромом, получавших лечение иммунодепрессантами, отмечалось появление злокачественных новообразований (включая лимфому Ходжкина).

Дополнительные указания для применения при ревматоидном артрите

При совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами необходим более частый контроль концентрации креатинина в плазме крови.

Как и при другом длительном иммуносупрессивном лечении, следует помнить о повышенном риске возникновения лимфопролиферативных нарушений. Особую осторожность следует соблюдать при использовании циклоспорина в комбинации с метотрексатом.

Дополнительные указания для применения при псориазе

Применение циклоспорина у пациентов пожилого возраста возможно только в случаях инвалидизирующего псориаза, при этом необходим тщательный контроль функции почек. Опыт применения циклоспорина у пациентов до 18 лет с псориазом ограничен.

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

Пациенты, находящиеся на лечении циклоспорином, не должны одновременно получать ультрафиолетовое излучение или псорален-ультрафиолетовую терапию.

Дополнительные указания для применения при атопическом дерматите

Опыт применения циклоспорина у пациентов до 18 лет с атопическим дерматитом в настоящее время все еще ограничен. Применение циклоспорина у пациентов пожилого возраста возможно только в случаях инвалидизирующего течения заболевания, при этом необходим тщательный контроль функции почек.

Доброкачественная лимфоаденопатия обычно связана с внезапными обострениями атопического дерматита. Она проходит либо самостоятельно,

либо на фоне общего улучшения течения заболевания. Лимфоаденопатию, появившуюся на фоне лечения циклоспорином, следует контролировать. При сохраняющейся длительное время лимфоаденопатии необходимо выполнить биопсию лимфатических узлов для исключения наличия лимфомы.

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

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

По причине потенциального риска возникновения злокачественных опухолей кожи, при лечении циклоспорином пациентов следует предупреждать о необходимости избегать прямого воздействия солнечных лучей, ультрафиолетового излучения, псорален-ультрафиолетовой терапии.

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованных лекарственных препаратов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и занятие другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций

В настоящее время нет данных, о влиянии циклоспорина на способность водить автомобиль и работать с механизмами. Однако, из-за вероятности проявления побочных эффектов, таких головная боль, тремор и нарушение зрения, а также содержание в препарате этанола следует соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для приема внутрь 100 мг/мл. По 50 или 100 мл во флакон темного стекла, укупоренный алюминиевым обжимным колпачком с пластмассовой крышкой.

По одному флакону вместе с укупоренной пластмассовой пробиркой, содержащей градуированный шприц и канюлю, и завинчивающейся пластмассовой крышкой для флакона в пластмассовый поддон. По одному поддону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре от 20°С до 30°С.

При хранении при температуре ниже 20°С раствор может принять желеобразную консистенцию, которая исчезает при повышении температуры до 30°С. При этом может образоваться незначительный осадок, который не оказывает влияния на эффективность и безопасность препарата и не требует корректировки доз.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

4 года.

Открытые флаконы можно использовать в течение 2 месяцев.

Не принимать по истечении указанного на упаковке срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Гексал АГ, 83607 Хольцкирхен, Индустриштрассе 25, Германия

Произведено Салютас Фарма ГмбХ, Германия.

Претензии потребителей направлять

ЗАО «Сандоз»

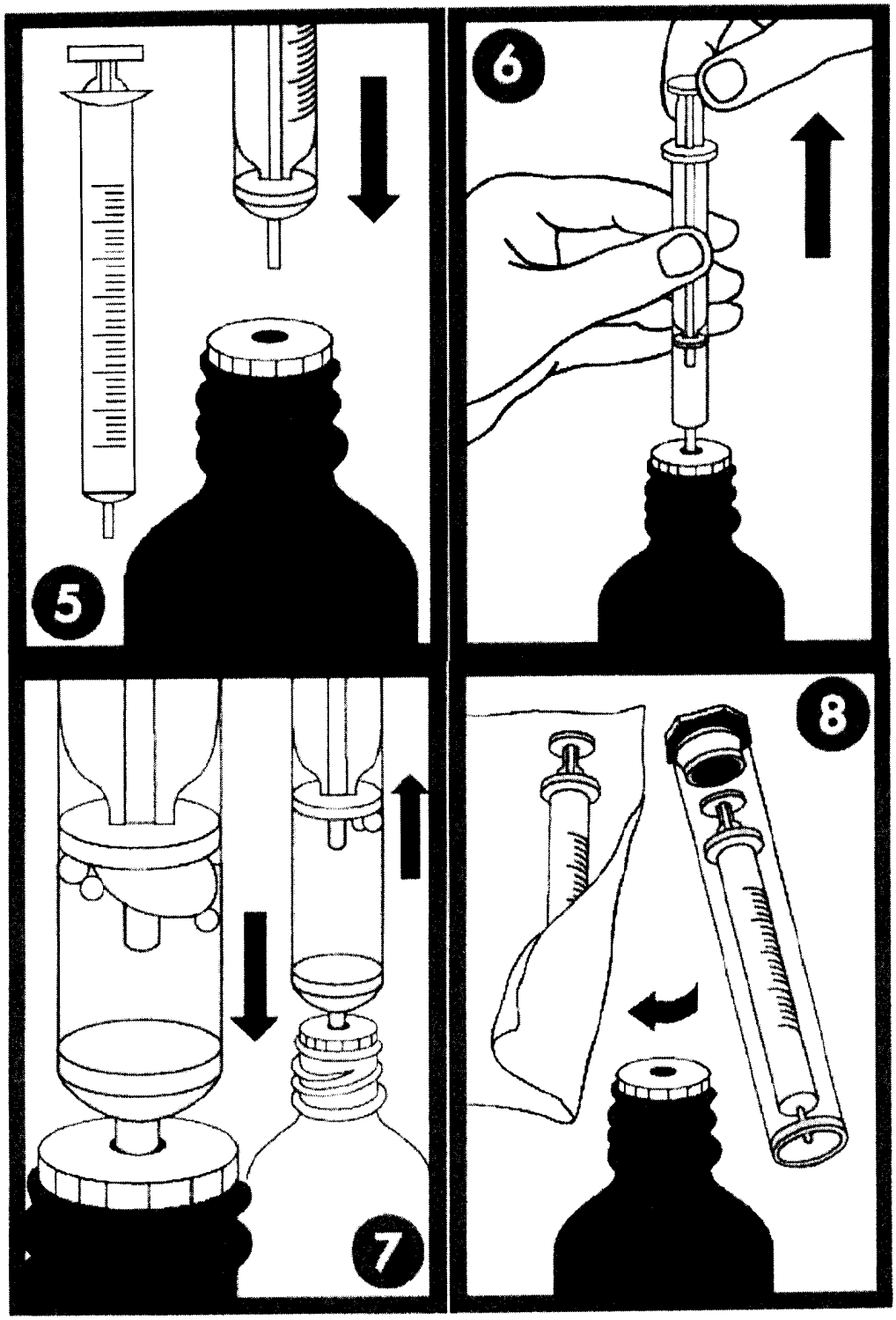
123317, г. Москва,

Пресненская наб., д. 8, стр. 1

Тел.: (495) 660-75-09;

Факс: (495) 660-75-10.

Руководитель отдела регистрации Мравинец Б.


5
6
7
8