



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Оргаспорин®
капсулы 25 мг, 50 мг, 100 мг
ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «27» 09 2021 г.

Старая редакция	Новая редакция
Взаимодействие с другими лекарственными средствами <i>Комбинации с циклоспорином, не рекомендуемые к применению</i> Во время лечения циклоспорином вакцинация может быть менее эффективной. Необходимо избегать применения живых аттенуированных вакцин. <i>Комбинации с циклоспорином, требующие осторожности</i> Следует соблюдать осторожность при применении циклоспорина вместе с калийсберегающими препаратами (калийсберегающими диуретиками, ингибиторами 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 увеличение АУС лерканидипина в 3 раза и увеличение АУС циклоспорина на 21%. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении циклоспорина и лерканидипина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении циклоспорина с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом в связи с риском увеличения суммарной нефротоксичности. <i>Препараты, уменьшающие или увеличивающие концентрацию циклоспорина</i> Различные препараты могут увеличивать или уменьшать концентрацию циклоспорина в плазме крови или цельной крови, обычно за счет ингибирования или индукции	Взаимодействие с другими лекарственными средствами <i>Комбинации с циклоспорином, не рекомендуемые к применению</i> Во время лечения циклоспорином вакцинация может быть менее эффективной. Необходимо избегать применения живых аттенуированных вакцин. <i>Комбинации с циклоспорином, требующие осторожности</i> Следует соблюдать осторожность при применении циклоспорина вместе с калийсберегающими препаратами (калийсберегающими диуретиками, ингибиторами 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 увеличение АУС лерканидипина в 3 раза и увеличение АУС циклоспорина на 21%. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении циклоспорина и лерканидипина. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении циклоспорина с метотрексатом у пациентов с ревматоидным артритом в связи с риском увеличения суммарной нефротоксичности. <i>Препараты, уменьшающие или увеличивающие концентрацию циклоспорина</i> Различные препараты могут увеличивать или уменьшать концентрацию циклоспорина в плазме крови или цельной крови, обычно за счет ингибирования или индукции

Старая редакция	Новая редакция
ферментов печени, принимающих участие в метаболизме циклоспорина, в частности изоферментов CYP3A4. 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 ее отмены. <i>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 четко не доказана. При применении циклоспорина вместе 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.</i> <i>Препараты, уменьшающие концентрацию циклоспорина в плазме крови:</i> барбитураты, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, нафциллин, сульфадимидин при его внутривенном (в/в) введении, орлистат, триметоприм при его в/в введении, рифампицин, октреотид, пробукол, препараты, содержащие Зверобой Продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>), тиклопидин, сульфинпиразон, тербинафин, бозентан. <i>Препараты, увеличивающие концентрацию циклоспорина в плазме крови:</i> хлорохин, ряд антибиотиков-макролидов (например, эритромицин, азитромицин и кларитромицин), противогрибковые препараты (включая кетоконазол и, в меньшей степени, флуконазол, итраконазол, вориконазол), дилтиазем, никардипин, верапамил, метоклопрамид, пероральные контрацептивы, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амиодарон; холевая кислота и ее производные, ингибиторы протеазы ВИЧ, иматиниб, колхицин; нефазодон. <i>Пищевое взаимодействие</i> Имеются сообщения о том, что грейпфрутовый сок увеличивает биодоступность циклоспорина. <i>Препараты, которые могут усиливать нефротоксическое действие циклоспорина</i> При одновременном применении циклоспорина с препаратами, которые могут усиливать его нефротоксическое действие, необходимо проведение тщательного контроля функции почек (в частности, определение концентрации креатинина в плазме крови). При выраженном нарушении функции почек следует уменьшить дозу препарата или сменить схему терапии.	ферментов печени, принимающих участие в метаболизме циклоспорина, в частности изоферментов CYP3A4. 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 ее отмены. <i>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 четко не доказана. При применении циклоспорина вместе 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.</i> <i>Препараты, уменьшающие концентрацию циклоспорина в плазме крови:</i> барбитураты, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, нафциллин, сульфадимидин при его внутривенном (в/в) введении, орлистат, триметоприм при его в/в введении, рифампицин, октреотид, пробукол, препараты, содержащие Зверобой Продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>), тиклопидин, сульфинпиразон, тербинафин, бозентан. <i>Препараты, увеличивающие концентрацию циклоспорина в плазме крови:</i> хлорохин, ряд антибиотиков-макролидов (например, эритромицин, азитромицин и кларитромицин), противогрибковые препараты (включая кетоконазол и, в меньшей степени, флуконазол, итраконазол, вориконазол), дилтиазем, никардипин, верапамил, метоклопрамид, пероральные контрацептивы, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол, амиодарон; холевая кислота и ее производные, ингибиторы протеазы ВИЧ, иматиниб, колхицин; нефазодон. <i>Пищевое взаимодействие</i> Имеются сообщения о том, что грейпфрутовый сок увеличивает биодоступность циклоспорина. <i>Препараты, которые могут усиливать нефротоксическое действие циклоспорина</i> При одновременном применении циклоспорина с препаратами, которые могут усиливать его нефротоксическое действие, необходимо проведение тщательного контроля функции почек (в частности, определение концентрации креатинина в плазме крови). При выраженном нарушении функции почек следует уменьшить дозу препарата или сменить схему терапии.

Старая редакция	Новая редакция
Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Оргаспорин® 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), метатрексатом с такролимусом, т.к это может приводить к повышению риска развития нефротоксичности. Одновременное применение диклофенака и циклоспорина может значительно увеличивать биодоступность первого, с возможным развитием обратимого нарушения функции почек. Увеличение биодоступности диклофенака, вероятнее всего, связано с замедлением его метаболизма при “первом прохождении” через печень. При одновременном применении нестероидных противовоспалительных препаратов с менее выраженным эффектом “первого прохождения” (например, ацетилсалициловой кислоты) с циклоспорином, 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 пациентов этой категории необходимо контролировать функцию почек. В случае развития выраженных нарушений функции почек одновременное применение вышеуказанных лекарственных средств следует прекратить. <i>Взаимодействия, приводящие к развитию гиперплазии десен</i> Одновременное применение нифедипина и циклосерина может приводить к развитию более выраженной гиперплазии десен, чем на фоне монотерапии циклоспорином. У пациентов с гиперплазией десен, получающих терапию циклоспорином, следует избегать одновременного применения нифедипина. <i>Комбинации, увеличивающие концентрацию других препаратов</i>	Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Оргаспорин® 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 с такролимусом, т.к это может приводить к повышению риска развития нефротоксичности. Одновременное применение диклофенака и циклоспорина может значительно увеличивать биодоступность первого, с возможным развитием обратимого нарушения функции почек. Увеличение биодоступности диклофенака, вероятнее всего, связано с замедлением его метаболизма при “первом прохождении” через печень. При одновременном применении нестероидных противовоспалительных препаратов с менее выраженным эффектом “первого прохождения” (например, ацетилсалициловой кислоты) с циклоспорином, 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 пациентов этой категории необходимо контролировать функцию почек. В случае развития выраженных нарушений функции почек одновременное применение вышеуказанных лекарственных средств следует прекратить. <i>Взаимодействия, приводящие к развитию гиперплазии десен</i> Одновременное применение нифедипина и циклоспорина может приводить к развитию более выраженной гиперплазии десен, чем на фоне монотерапии циклоспорином. У пациентов с гиперплазией десен, получающих терапию циклоспорином, следует избегать одновременного применения нифедипина. <i>Комбинации, увеличивающие концентрацию других препаратов</i>

Старая редакция	Новая редакция
Поскольку циклоsporин является ингибитором изофермента СYP3A4 и мембранного переносчика Р-гликопротеина, возможно увеличение плазменной концентрации препаратов, являющихся субстратами изофермента СYP3A4 и/или Р-гликопротеина, при их одновременном применении с циклоsporином. Циклоsporин может замедлять клиренс дигоксина, колхицина, преднизолона, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), этопозида, алискирена, бозентана или дабигатрана. Сообщалось о нескольких случаях развития тяжелой гликозидной интоксикации в течение нескольких дней после начала лечения циклоsporином у пациентов, принимающих дигоксин. Также имеются сообщения о том, что циклоsporин может усиливать токсические эффекты колхицина, например, развитие миопатии или нейропатии, особенно у пациентов с нарушением функции почек. При одновременном применении циклоsporина 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 циклоsporина в клинической практике, а также из литературных источников сообщалось о случаях развития мышечной токсичности, включая мышечные боли, слабость, миозит и рабдомиолиз на фоне одновременного применения циклоsporина с ловастатином, симвастатином, аторвастатином, правастатином и, в редких случаях, с флувастатином. При необходимости применения вышеуказанных лекарственных средств одновременно с циклоsporином 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 циклоsporина и дигоксина, колхицина или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует тщательно наблюдать пациентов с целью ранней диагностики токсических эффектов указанных препаратов с последующим уменьшением их дозы или полной отменой терапии. Увеличение концентрации креатинина наблюдалось в исследованиях одновременного применения эверолимуса или сиролимуса с высокими дозами циклоsporина в форме микроэмульсии. Этот эффект часто является обратимым при уменьшении дозы циклоsporина. Эверолимус и сиролимус оказывают незначительное воздействие на фармакокинетические параметры циклоsporина. Одновременное применение циклоsporина с	Поскольку циклоsporин является ингибитором изофермента СYP3A4 и мембранного переносчика Р-гликопротеина, возможно увеличение плазменной концентрации препаратов, являющихся субстратами изофермента СYP3A4 и/или Р-гликопротеина, при их одновременном применении с циклоsporином. Циклоsporин может замедлять клиренс дигоксина, колхицина, преднизолона, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов), этопозида, алискирена, бозентана или дабигатрана. Сообщалось о нескольких случаях развития тяжелой гликозидной интоксикации в течение нескольких дней после начала лечения циклоsporином у пациентов, принимающих дигоксин. Также имеются сообщения о том, что циклоsporин может усиливать токсические эффекты колхицина, например, развитие миопатии или нейропатии, особенно у пациентов с нарушением функции почек. При одновременном применении циклоsporина 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 циклоsporина в клинической практике, а также из литературных источников сообщалось о случаях развития мышечной токсичности, включая мышечные боли, слабость, миозит и рабдомиолиз на фоне одновременного применения циклоsporина с ловастатином, симвастатином, аторвастатином, правастатином и, в редких случаях, с флувастатином. При необходимости применения вышеуказанных лекарственных средств одновременно с циклоsporином 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 циклоsporина и дигоксина, колхицина или ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы следует тщательно наблюдать пациентов с целью ранней диагностики токсических эффектов указанных препаратов с последующим уменьшением их дозы или полной отменой терапии. Увеличение концентрации креатинина наблюдалось в исследованиях одновременного применения эверолимуса или сиролимуса с высокими дозами циклоsporина в форме микроэмульсии. Этот эффект часто является обратимым при уменьшении дозы циклоsporина. Эверолимус и сиролимус оказывают незначительное воздействие на фармакокинетические параметры циклоsporина. Одновременное применение циклоsporина с

Старая редакция	Новая редакция
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. Изменения 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 P-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 антрациклинового ряда (например, доксорубицин, митоксантрон, даунорубицин) отмечалось увеличение их концентрации в плазме крови при внутривенном введении. <i>Если нельзя избежать одновременного применения циклоспорина и препаратов, способных взаимодействовать с ним, необходимо соблюдать следующие рекомендации.</i> При одновременном применении циклоспорина с препаратом, обладающим нефротоксическим действием, необходимо проведение тщательного контроля функции почек (в частности, определение концентрации креатинина в плазме крови). При выявлении выраженного нарушения функции почек	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. Изменения 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 P-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 антрациклинового ряда (например, доксорубицин, митоксантрон, даунорубицин) отмечалось увеличение их концентрации в плазме крови при внутривенном введении. <i>Если нельзя избежать одновременного применения циклоспорина и препаратов, способных взаимодействовать с ним, необходимо соблюдать следующие рекомендации.</i> При одновременном применении циклоспорина с препаратом, обладающим нефротоксическим действием, необходимо проведение тщательного контроля функции почек (в частности, определение концентрации креатинина в плазме крови). При выявлении выраженного нарушения функции почек

Старая редакция	Новая редакция
дозу одновременно применяемого препарата следует уменьшить или рассмотреть возможность альтернативного лечения. Вероятность развития лекарственных взаимодействий возрастает у пожилых пациентов.	дозу одновременно применяемого препарата следует уменьшить или рассмотреть возможность альтернативного лечения. Вероятность развития лекарственных взаимодействий возрастает у пожилых пациентов.

Представитель
ООО «Фармасинтез-Тюмень»



Н.Ю. Малых