

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

Оргаспорин, 25 мг, капсулы

Оргаспорин, 50 мг, капсулы

Оргаспорин, 100 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: циклоспорин.

Оргаспорин, 25 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 25 мг циклоспорина.

Оргаспорин, 50 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 50 мг циклоспорина.

Оргаспорин, 100 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 100 мг циклоспорина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, макрогола глицерилгидроксистеарат 40 (полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Оргаспорин, 25 мг, капсулы

Сферические мягкие желатиновые капсулы от светло-желтого до коричневого цвета с прозрачной оболочкой. Содержимое капсул – прозрачная маслянистая жидкость светло-желтого цвета.

Оргаспорин, 50 мг, капсулы

Продолговатые мягкие желатиновые капсулы от светло-желтого до коричневого цвета с прозрачной оболочкой. Содержимое капсул – прозрачная маслянистая жидкость светло-желтого цвета.

Оргаспорин, 100 мг, капсулы

Продолговатые мягкие желатиновые капсулы от светло-желтого до коричневого цвета с прозрачной оболочкой. Содержимое капсул – прозрачная маслянистая жидкость светло-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Оргаспорин показан к применению у взрослых старше 18 лет и детей от 3 до 18 лет при:

Трансплантации:

Трансплантация солидных органов

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

Трансплантация костного мозга

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

Показания, не связанные с трансплантацией:

Нефротический синдром

- стероидозависимый и стероидорезистентный нефротический синдром, обусловленный патологией клубочков, такой как нефропатия минимальных изменений, очаговый и сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит;
- поддержание ремиссии, вызванной глюкокортикостероидами и возможность их отмены.

Препарат Оргаспорин показан к применению у взрослых старше 18 лет при:

Показания, не связанные с трансплантацией:

Эндогенный увеит

- активный, угрожающий зрению средний или задний увеит неинфекционной этиологии при неэффективности или непереносимости предшествующего лечения;
- увеит Бехчета с повторными приступами воспаления с вовлечением в процесс сетчатки.

Ревматоидный артрит

- лечение тяжелых форм активного ревматоидного артрита.

Псориаз

- лечение тяжелых форм псориаза при неэффективности или невозможности применения стандартной терапии.

Атопический дерматит

- тяжелые формы атопического дерматита при необходимости применения системной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

При неэффективности терапии препаратом Оргаспорин в форме капсул в 2 приема в одинаковых дозах утром и вечером (особенно у пациентов с низкой массой тела) возможно:

1. применение разных доз утром и вечером;
2. применение раствора для приема внутрь.

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

Режим дозирования

Взрослые

Трансплантация

Трансплантация солидных органов

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

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

Трансплантация костного мозга

Начальную дозу следует принимать в день, предшествующий трансплантации. Терапию препаратом рекомендуется начинать в дозе 12,5–15 мг/кг/сут в 2 приема. Поддерживающую терапию проводят в течение не менее 3 месяцев (предпочтительно 6 месяцев), после чего дозу постепенно снижают до полной отмены препарата в течение 1 года после

трансплантации. Пациентам с заболеваниями пищеварительной системы, сопровождающимися снижением всасывания, могут потребоваться более высокие дозы препарата Оргаспорин или применение циклоспорина в виде внутривенных инфузий.

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

Показания, не связанные с трансплантацией

При применении препарата Оргаспорин по любому из показаний, не связанных с трансплантацией, следует соблюдать нижеперечисленные правила.

- До начала терапии необходимо по меньшей мере двукратно определить исходную концентрацию креатинина в плазме крови, а также регулярно контролировать функцию почек.
- Общая суточная доза не должна превышать 5 мг/кг, за исключением общей суточной дозы у пациентов с эндогенным увеитом, угрожающим зрению.
- Для поддерживающей терапии должна быть индивидуально подобрана наименьшая эффективная и хорошо переносимая доза препарата.
- В случаях, когда в течение определенного периода (в зависимости от показания) терапии препаратом не удастся достигнуть клинической эффективности, или достижение эффективной дозы не совместимо с безопасностью, лечение препаратом Оргаспорин следует прекратить.

Эндогенный увеит

Достижение ремиссии

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

Для более быстрого достижения ремиссии (для снижения выраженности воспалительных реакций) и/или в случаях, когда монотерапия препаратом Оргаспорин не является достаточно эффективной, возможна дополнительная терапия глюкокортикостероидами,

например, преднизолоном в дозе 0,2–0,6 мг/кг/сут или другим глюкокортикостероидным препаратом в эквивалентной дозе.

Следует отменить терапию препаратом Оргаспорин при отсутствии улучшения состояния пациента через 3 месяца после начала терапии.

Поддержание ремиссии

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

Псориаз

Достижение ремиссии

Терапия псориаза должна носить индивидуальный характер в связи с различными вариантами течения заболевания. Для достижения ремиссии рекомендуемая начальная доза составляет 2,5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема. При отсутствии улучшения после 1 месяца терапии суточная доза может быть постепенно увеличена на 0,5–1 мг/кг в месяц, но не должна превышать 5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема. Лечение препаратом Оргаспорин следует прекратить, если через 6 недель применения максимальной дозы 5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема, не наблюдается достаточного клинического эффекта или если эффективная доза препарата не отвечает установленным параметрам безопасности.

Поддержание ремиссии

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

После 6 месяцев поддерживающей терапии необходимо постепенно уменьшить дозу препарата Оргаспорин вплоть до полной его отмены.

Атопический дерматит

Достижение ремиссии

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

Поддержание ремиссии

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

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

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

Ревматоидный артрит

Достижение ремиссии

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

Поддержание ремиссии

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

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

Нефротический синдром

Достижение ремиссии

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

(концентрация креатинина в плазме крови), но не следует превышать 5 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема для взрослых.

Поддержание ремиссии

Для поддерживающей терапии дозу следует постепенно уменьшить до минимальной эффективной. Поскольку у пациентов данной категории при применении препарата Оргаспорин возможно развитие или прогрессирование нарушения функции почек, при применении препарата следует тщательно контролировать функцию почек. При увеличении концентрации креатинина в плазме крови более чем на 30% по сравнению с исходными значениями, дозу препарата Оргаспорин следует уменьшить на 25–50%. Необходимо обеспечить тщательный контроль состояния данных пациентов. При отсутствии улучшения состояния пациента после 3-х месяцев лечения препарат Оргаспорин следует отменить.

Если при монотерапии препаратом Оргаспорин не удастся достичь удовлетворительного эффекта, особенно у стероидорезистентных пациентов, рекомендуется его комбинирование с низкими дозами глюкокортикостероидов для применения внутрь.

В ряде случаев у пациентов с нефротическим синдромом, получающих препарат Оргаспорин, было затруднено выявление причин возникновения нарушений функции почек (поскольку причиной может являться как лечение препаратом, так и основное заболевание).

В редких случаях у пациентов с нефротическим синдромом наблюдалось изменение структуры почечной ткани, вызванные применением препарата и не сопровождающиеся выраженным увеличением концентрации креатинина в плазме крови. Таким образом, у пациентов со стероидозависимой формой нефропатии с минимальными изменениями, получающих лечение препаратом дольше года, следует рассмотреть возможность проведения биопсии почек.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Все показания

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

Показания, не связанные с трансплантацией

Применение циклоспорина у пациентов с нарушением функции почек, за исключением нефротического синдрома, противопоказано. У пациентов с нефротическим синдромом и нарушением функции почек начальная доза препарата не должна превышать 2,5 мг/кг/сут.

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

Пациенты, с нарушением функции печени

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

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет

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

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

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

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

При увеличении концентрации креатинина в плазме крови более чем на 30% по сравнению с исходными значениями при 2-х и более измерениях (даже если концентрация креатинина остается в пределах нормы) дозу препарата Оргаспорин следует уменьшить на 25–50%. При увеличении концентрации креатинина более чем на 50% по сравнению с исходным значением следует рассмотреть возможность дальнейшего уменьшения дозы. Если

уменьшение дозы не приводит к уменьшению концентрации креатинина в плазме крови в течение одного месяца, лечение препаратом Оргаспорин должно быть прекращено.

Дети

Дети в возрасте от 3 до 18 лет при трансплантации

Режим дозирования соответствует режиму дозирования для взрослых.

Дети в возрасте от 3 до 18 лет для лечения нефротического синдрома

Достижение ремиссии

Для достижения ремиссии рекомендуемая доза составляет до 6 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема. У пациентов с нарушениями функции почек средней степени тяжести (концентрация креатинина в плазме крови не более 140 μ моль/л) начальная доза не должна превышать 2,5 мг/кг/сут, разделенная на 2 приема. Дозу необходимо подбирать индивидуально с учетом показателей эффективности (протеинурия) и безопасности (концентрация креатинина в плазме крови), но не следует превышать 6 мг/кг/сут, разделенной на 2 приема.

Поддержание ремиссии

См. информацию, указанную в соответствующем пункте для взрослых пациентов.

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

Дети в возрасте от 0 до 3 лет

Не следует назначать препарат Оргаспорин у детей в возрасте от 0 до 3 лет для данной лекарственной формы в связи с невозможностью обеспечить режим дозирования.

Дети в возрасте от 0 до 18 лет для всех показаний, не связанных с трансплантацией, за исключением нефротического синдрома

Препарат Оргаспорин противопоказан у детей в возрасте от 0 до 18 лет для всех показаний, не связанных с трансплантацией, за исключением нефротического синдрома.

Способ применения

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

4.3. Противопоказания

Для всех показаний

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

- детский возраст до трех лет (для данной лекарственной формы).

Для показаний, не связанных с трансплантацией

- нарушения функции почек (за исключением пациентов с нефротическим синдромом и концентрацией креатинина в плазме крови не более 200 $\mu\text{моль/л}$ у взрослых и 130 $\mu\text{моль/л}$ у детей);

- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- инфекционные заболевания, не поддающиеся адекватной терапии;
- злокачественные новообразования;

- детский возраст до 18 лет для всех показаний, не связанных с трансплантацией, за исключением нефротического синдрома.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Терапия циклоспорином может осуществляться только врачами, имеющими опыт применения иммуносупрессии после трансплантации.

Препарат Оргаспорин следует назначать с осторожностью пациентам с:

- возрастом ≥ 65 лет;
- гиперкалиемией;
- гиперурикемией;
- заболеваниями печени;
- болезнью Бехчета с неврологическими проявлениями;
- черепно-мозговой травмой или заболеваниями головного мозга;
- эпилепсией;
- алкоголизмом.

Особые указания

Контроль концентрации циклоспорина в плазме крови

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

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

использованием как специфических, так и неспецифических моноклональных антител для достижения дозы, обеспечивающей адекватную иммуносупрессию.

У пациентов с муковисцидозом абсорбция ингибиторов кальциневрина может быть нарушена.

Нарушения функции почек и печени

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

В постмаркетинговом периоде получены сообщения о случаях гепатотоксичности 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, такие пациенты имели сопутствующие заболевания, предрасполагающие состояния, другие факторы риска или получали циклоспорин одновременно с другими препаратами, обладающими гепатотоксичным действием. В этих случаях требуется тщательное наблюдение за показателями функции печени. В случае отклонений указанных показателей от нормы может потребоваться уменьшение дозы препарата Оргаспорин.

Пожилые пациенты ≥ 65 лет

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

Контроль артериального давления (АД)

При лечении циклоспорином требуется проводить регулярный контроль артериального давления. При повышении АД должна быть применена соответствующая гипотензивная терапия. Следует отдавать предпочтение антигипертензивным препаратам, не влияющим на фармакокинетику циклоспорина.

Изменения биохимического состава крови

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

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 следует контролировать содержания калия в крови.

Циклоспорин увеличивает выведение магния, что может привести к симптоматической гипомagneмией, особенно в перитрансплантационном периоде. В связи с этим в этом периоде следует контролировать содержание магния в крови особенно при появлении неврологической симптоматики. В случае необходимости применяют препараты магния. Следует с осторожностью проводить лечение препаратом у пациентов с гиперурикемией с контролем концентрации мочевой кислоты в плазме крови особенно у пациентов с предшествовавшей гиперурикемией.

Дополнительные указания для применения при эндогенном увеите

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

Опыт применения препарата циклоспорина у детей с эндогенным увеитом ограничен.

Дополнительные указания для применения при нефротическом синдроме

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

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

Дополнительные указания для применения при псориазе

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

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

Дополнительные указания для применения при atopическом дерматите

Доброкачественная лимфаденопатия зачастую ассоциирована с периодами обострения atopического дерматита и, как правило, разрешается самостоятельно спонтанно или при уменьшении активности заболевания.

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

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

Наличие у пациента инфекции кожных покровов, вызванной *Staphylococcus aureus*, не является абсолютным противопоказанием для терапии циклоспорином, но требует адекватного лечения с применением соответствующей антибактериальной терапии. Следует избегать одновременного применения лекарственных форм эритромицина для приема внутрь и циклоспорина в связи с увеличением концентрации в крови последнего. В случае невозможности применения альтернативной терапии одновременное лечение данными препаратами следует проводить с тщательным контролем концентрации

циклоспорина в плазме крови, контролем функции почек и настороженностью в отношении развития нежелательных реакций циклоспорина.

Замена препарата Оргаспорин другими пероральными лекарственными препаратами циклоспорина

Переход с препарата Оргаспорин на другой пероральный лекарственный препарат циклоспорина следует проводить с осторожностью под соответствующим врачебным контролем. Необходимо проводить общепринятый контроль концентрации циклоспорина в плазме крови для того, чтобы убедиться, что после перехода концентрации циклоспорина в плазме крови соответствует таковой до перехода.

Применение препарата Оргаспорин с другими иммунодепрессантами

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

Инфекции

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

Лимфопролиферативные заболевания и солидные злокачественные новообразования

При длительном иммуносупрессивном лечении (включая терапию циклоспорином), увеличивается риск развития лимфопролиферативных заболеваний и солидных

злокачественных новообразований. При применении препарата следует обеспечить соответствующее наблюдение за пациентами с целью выявления данных состояний на ранних стадиях. При выявлении лимфопролиферативных заболеваний, солидных злокачественных новообразований или предопухолевых состояний лечение препаратом необходимо отменить.

Воздействие прямых солнечных лучей, УФ-В излучения и фотохимиотерапии

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

Вакцинация

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

Необходим контроль лабораторных показателей у пациентов с кистозным фиброзом.

Информация по вспомогательным веществам

Метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат

Препарат содержит метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызвать аллергические реакции (в том числе, отсроченные).

Макрогола глицерилгидроксистеарат 40 (полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло)

Препарат содержит макрогола глицерилгидроксистеарат 40 (полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло), который может вызывать расстройство желудка и диарею (понос).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Комбинации с циклоспорином, не рекомендуемые к применению

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

Комбинации с циклоспорином, требующие осторожности

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

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

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

Препараты, уменьшающие или увеличивающие концентрацию циклоспорина

Различные препараты могут увеличивать или уменьшать концентрацию циклоспорина в плазме крови или цельной крови обычно за счет ингибирования или индукции ферментов печени, принимающих участие в метаболизме циклоспорина, в частности изофермента CYP3A4.

Циклоспорин является субстратом для Р-гликопротеина, поэтому ингибиторы или индукторы Р-гликопротеина могут влиять на концентрацию циклоспорина.

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

Препараты, уменьшающие концентрацию циклоспорина в плазме крови: 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 (*Hypericum perforatum*), тиклопидин, сульфинпиразон, тербинафин, бозентан.

Препараты, увеличивающие концентрацию циклоспорина в плазме крови: хлорохин, ряд антибиотиков-макролидов (например, эритромицин, азитромицин и кларитромицин), противогрибковые препараты (включая кетоконазол и, в меньшей степени, флуконазол, итраконазол, вориконазол), дилтиазем, никардипин, верапамил, метоклопрамид, пероральные контрацептивы, даназол, метилпреднизолон (высокие дозы), аллопуринол,

амиодарон, холевая кислота и ее производные, ингибиторы протеазы ВИЧ, иматиниб, колхицин, нефазодон.

Пищевое взаимодействие

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

Препараты, которые могут усиливать нефротоксическое действие циклоспорина

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.

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.

Взаимодействия, приводящие к развитию гиперплазии десен

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.

Комбинации, увеличивающие концентрацию других препаратов

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

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

Сообщалось о нескольких случаях развития тяжелой гликозидной интоксикации в течение нескольких дней после начала лечения циклоспорином у пациентов, принимающих дигоксин. Также имеются сообщения о том, что циклоспорин может усиливать токсические эффекты колхицина, например, развитие миопатии или нейропатии, особенно у пациентов с нарушением функции почек. При одновременном применении циклоспорина с дигоксином или колхицином необходимо тщательное клиническое наблюдение для своевременного выявления токсических эффектов этих препаратов и для решения вопроса об уменьшении дозы или отмене лечения.

При применении циклоспорина в клинической практике, а также из литературных источников 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 применения вышеуказанных лекарственных средств одновременно с циклоспорином необходимо уменьшение их дозы. Терапию статинами следует временно прекратить или отменить у пациентов с симптомами миопатии, а также у пациентов с факторами риска развития нарушения функции почек тяжелой степени, включая почечную недостаточность, вторичную по отношению к рабдомиолизу.

При необходимости одновременного применения циклоспорина 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 циклоспорина в форме микроэмульсии. Этот эффект часто является обратимым при уменьшении дозы циклоспорина. Эверолимус и сиролимус оказывают незначительное воздействие на фармакокинетические параметры циклоспорина. Одновременное применение циклоспорина с эверолимусом или сиролимусом приводит к существенному увеличению концентрации последних в плазме крови.

Следует соблюдать осторожность при применении циклоспорина с калийсберегающими препаратами (калийсберегающими диуретиками, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистами рецепторов ангиотензина II) или препаратами калия, так как при одновременном применении циклоспорина с вышеуказанными препаратами возможно развитие выраженной гиперкалиемии.

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

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

При одновременном применении циклоспорина и алискирена отмечалось увеличение $C_{\max}$ и AUC алискирена в 2,5 и 5 раз соответственно. 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.

Комбинации, понижающие концентрацию других препаратов

Совместное применение циклоспорина и микофенолата натрия/микофенолата мофетила у пациентов после трансплантации может понижать среднюю экспозицию микофеноловой

кислоты на 20–50 % по сравнению с другими иммунодепрессантами. Данную информацию следует принимать во внимание при совместном назначении этих препаратов.

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

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

При одновременном применении циклоспорина с препаратом, обладающим нефротоксическим действием, необходимо проведение тщательного контроля функции почек (в частности, определение концентрации креатинина в плазме крови). При выявлении выраженного нарушения функции почек дозу одновременно применяемого препарата следует уменьшить или рассмотреть возможность альтернативного лечения.

Вероятность развития лекарственных взаимодействий возрастает у пожилых пациентов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Адекватных или хорошо контролируемых клинических исследований с участием беременных женщин, принимающих циклоспорин, не проводилось.

Опыт применения циклоспорина у беременных женщин ограничен пострегистрационными данными, включая научные публикации.

У беременных женщин, перенесших трансплантацию органа и получающих иммуносупрессивное лечение циклоспорином или комбинированную терапию, включающую применение циклоспорина, существует риск наступления преждевременных родов (при сроке беременности до 37 недель).

Имеющиеся данные не продемонстрировали повышения частоты невынашивания, серьезных 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 эмбриофетальную токсичность в дозе ниже максимально рекомендованной для применения у человека с учетом площади поверхности тела.

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

недели беременности) было зафиксировано у 52 %, 35 % и 35 % женщин после трансплантации почки, печени и сердца, соответственно.

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

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

Не следует применять препарат при беременности, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

Циклоспорин проникает в грудное молоко. Поскольку препарат Оргаспорин 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.

Отсутствуют специальные рекомендации для женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом.

Фертильность

Имеются ограниченные данные по влиянию препарата Оргаспорин 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 циклоспорина, 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. Поэтому в период лечения следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и выполнения потенциально опасных видов деятельности.

При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от указанных видов деятельности.

Исследований о влиянии циклоспорина на управление транспортными средствами и механизмами не проводилось.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

При внутривенном введении циклоспорина отмечались случаи развития анафилактикоидных реакций.

Табличное резюме нежелательных реакций

Приведенные ниже данные суммируют информацию о нежелательных реакциях, зарегистрированных в ходе клинических исследований, а также данных по профилю безопасности препарата, полученные в ходе его применения в клинической практике. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, перечислены в порядке уменьшения их значимости. Критерии оценки частоты возникновения нежелательных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), включая отдельные сообщения, и частота неизвестна (невозможно оценить частоту исходя из доступных данных).

Системно-органный класс	Категория частоты	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Часто	Лейкопения
	Нечасто	Анемия, тромбоцитопения
	Редко	Тромботическая микроангиопатия (в том числе тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитикоуремический синдром)
<i>Нарушения со стороны метаболизма и питания</i>	Очень часто	Гиперлипидемия
	Часто	Анорексия, гиперурикемия, гиперкалиемия, гипомагниемия
	Редко	Гипергликемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень часто	Тремор, головная боль, в том числе мигрень
	Часто	Парестезии
	Нечасто	Признаки энцефалопатии, в том числе развитие синдрома обратимой задней энцефалопатии (ЗОЭ) с такими проявлениями как судороги, спутанность сознания, дезориентация, замедленность реакций, возбуждение, бессонница, нарушение зрения, корковая слепота, кома, парез, мозжечковая атаксия
	Редко	Моторная полинейропатия
	Очень редко	Отек диска зрительного нерва (включая сосок зрительного нерва) с возможным нарушением зрения в результате доброкачественной внутричерепной гипертензии
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Очень часто	Повышение артериального давления (15–40 %)
	Часто	Приливы
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Очень часто	Уменьшение аппетита, тошнота, рвота, дискомфорт в животе, диарея, гиперплазия десен
	Часто	Пептическая язва
<i>Нарушения со стороны</i>	Очень часто	Гепатотоксичность

<i>печени и желчевыводящих путей</i>	Редко	Панкреатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень часто	Гипертрихоз
	Часто	Акне, сыпь
	Нечасто	Кожные аллергические реакции
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Часто	Мышечные спазмы, миалгия
	Редко	Мышечная слабость, миопатия
	Частота неизвестна	Боль в нижних конечностях
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Очень часто	Нарушение функции почек (частота данного НР 10–50 % в зависимости от показания)
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Редко	Менструальные боли, гинекомастия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Часто	Усталость, лихорадка, отек
	Нечасто	Увеличение массы тела

Описание отдельных нежелательных реакций

Инфекции

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

Лимфопролиферативные заболевания и злокачественные новообразования

У пациентов, получающих иммуносупрессивное лечение циклоспорином или комбинированную терапию, включающую циклоспорин, увеличивается риск развития

лимфом, лимфопролиферативных заболеваний и злокачественных новообразований, особенно со стороны кожи. Частота развития злокачественных новообразований возрастает при увеличении интенсивности и длительности иммуносупрессивной терапии.

Гепатотоксичность

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

Боли в нижних конечностях

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: иммунодепрессанты; ингибиторы кальциневрина.

Код АТХ: L04AD01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Циклоспорин представляет собой циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот. Циклоспорин является селективным иммунодепрессантом, ингибирующим активацию кальциневрина лимфоцитов и блокирующий клеточный цикл развития лимфоцитов в фазе G0 или G1. 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. 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 адьювантом 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 состояний, которые являются аутоиммунными или могут рассматриваться как таковые.

5.2. Фармакокинетические свойства

Раствор, содержащийся в мягких желатиновых капсулах, представляет собой концентрированную микроэмульсию, разбавляемую с помощью жидкости в желудке при

применении препарата. За счет этого уменьшается вариабельность фармакокинетических параметров при применении во всех диапазонах доз и обеспечивается линейная зависимость между дозой и эффектом циклоспорина с более равномерной абсорбцией и меньшей зависимостью от одновременного приема пищи и выведения с желчью. Одновременный прием пищи и околосуточные (или циркадианные) биоритмы пациента оказывают незначительное влияние на фармакокинетические параметры препарата. Этими свойствами в совокупности обусловлены низкая вариабельность фармакокинетики циклоспорина у одного и того же пациента (10–22 % у пациента с трансплантацией почек), более выраженная корреляция между концентрацией и биодоступностью и отсутствие необходимости учитывать время приема пищи.

Абсорбция

После перорального применения препарата отмечается быстрое всасывание циклоспорина, время достижения максимальной плазменной концентраций 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 продолжительности 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 белком плазмы 90 %. Выделяется с грудным молоком.

Биотрансформация

Циклоспорин в значительной степени подвергается биотрансформации ферментной системой цитохрома Р-450 3А (изофермент СYP3A4) и в меньшей степени в желудочно-кишечном тракте и почках, с образованием примерно 15 метаболитов. Основными путями метаболизма являются моно- и дигидроксилирование, и N-деметилование в различных частях молекулы. Все выявленные метаболиты содержат пептидную структуру неизмененного препарата. Активность этих метаболитов не более 10 % активности исходного вещества.

Элиминация

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

периода полувыведения циклоспорина весьма переменны, что зависит от применяемого метода определения и контингента пациентов. Конечный период полувыведения около 6,3 часов.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Нарушение функции почек не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата. У пациентов с трансплантированной почкой конечный период полувыведения составляет около 6,3 часа.

Пациенты с нарушением функции печени

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

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.

Дети и подростки 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 (при расчете на массу тела).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Пропиленгликоля каприлат (пропандиол монокаприлат)

Глицерил монокаприлат (каприловой кислоты моноглицерид)

Макрогола глицерилгидроксистеарат 40 (полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло)

Пропиленгликоль

Макрогола глицериллинолеат

α -токоферола ацетат

Состав оболочки капсул:

Желатин

Глицерол

Метилпарагидроксибензоат

Пропилпарагидроксибензоат

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ или ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 50 или 100 капсул в пакет полиэтиленовый. По 1 пакету вместе с пакетиком силикагеля помещают в банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 1, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной вместе с пакетиком силикагеля в пакет термосвариваемый из буфлена или фольги ламинированной. По 1 пакету вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов.

По 1, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок из пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац, или другого аналогичного качества. На пачку может наклеиваться самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов. Дополнительно на пачку могут наклеивать один или два прозрачных фиксирующих стикера.

Пачки помещают в групповую упаковку.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

Юридический адрес: 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Адрес производственной площадки: г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Тел.: +7 (3452) 69-45-10

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Фармасинтез-Тюмень»

Адрес: 625059, г. Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д. 2

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-pst@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Оргаспорин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>