

Handwritten signature in blue ink.

		<p>Fabrik Sonntag 4b D-79183 Waldkirch Fon +49 76 81/4 93 93-0 novartis@pharma-print-design.de</p>	Approval Box and Ready for Print Box only to be used in case AWF is not used.
TVT compatible?	yes <input checked="" type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>		Checking against manuscript according to SOP-0022667. To be signed by AwOps.
Typesetting Order / CTM-Owner: 491581A / Hauser, Sascha		Colours: Pantone 314 C	Technical approval. To be signed by Manufacturing Site.
Material no.: 5022277 U12 12 A/H		Pantone 179 C	
Replaced no.: 31468 U12 10 A/H		Pantone 123 C	
Product: Label SANDIMMUN NEORAL SOL 100MG/ML 50ML 1X1 U12		Pantone 347 C	
ISO-code: U12			
Code-no.: 47 Visual Code: n.a.			
Other code: n.a.		Colour/technical: VarnishFree, Cutting	



NOVARTIS

Rx - Thuốc bán theo đơn

Sandimmun Neoral®

Thuốc ức chế miễn dịch, ức chế calcineurin

MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN

Dạng bào chế

Dung dịch uống Sandimmun Neoral: trong, dung dịch vàng nhạt đến vàng nâu dùng đường uống. Dạng bào chế của Sandimmun Neoral là dạng vi nhũ dịch đậm đặc.

Hoạt chất

Dung dịch uống chứa 100 mg ciclosporin trên 1 ml. Mỗi lọ chứa 50 ml chứa 5.000 mg ciclosporin.

Về danh mục tá dược đầy đủ: xem phần TÁ DƯỢC.

Sandimmun Neoral là một dạng bào chế của hoạt chất ciclosporin dựa trên nguyên tắc cấu tạo vi nhũ tương có tác dụng làm giảm sự thay đổi các thông số dược động học, tạo được mối tương quan giữa nồng độ thuốc trong cơ thể với liều dùng với tính năng hấp thu ổn định hơn và ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn khi dùng thuốc cùng với thức ăn. Dạng bào chế Sandimmun Neoral là một vi nhũ dịch đậm đặc mà các nghiên cứu về dược động học và lâm sàng đã chứng minh mối tương quan chặt chẽ hơn rất nhiều giữa nồng độ thuốc tối thiểu và lượng thuốc được hấp thu so với dạng Sandimmun. Dạng vi nhũ tương được tạo ngay khi dịch thuốc tiếp xúc với nước (trong nước uống hoặc dịch dạ dày).

CHỈ ĐỊNH

Chỉ định trong ghép tạng

Ghép tạng đặc

Ngăn ngừa thải bỏ mảnh ghép sau khi ghép cùng loài các tạng như thận, gan, tim, phổi, hỗn hợp tim-phổi hoặc tụy tạng.

Điều trị thải loại mảnh ghép ở bệnh nhân trước đây đã dùng những thuốc ức chế miễn dịch khác.

Ghép tủy xương

Ngăn ngừa sự thải mảnh ghép sau khi ghép tủy xương.

Ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ (GVHD).

Chỉ định trong các bệnh không ghép tạng

Viêm màng bồ đào nội sinh

Điều trị viêm màng bồ đào trung gian hoặc ở phía sau đe dọa thị giác có nguồn gốc không nhiễm khuẩn ở bệnh nhân mà cách trị liệu quy ước đã thất bại hoặc gây nên những tác dụng phụ không thể chấp nhận được.

Điều trị viêm màng bồ đào Behcet kèm với những cơn viêm nhắc lại, bao gồm vồng mạc.

Hội chứng thận hư

Hội chứng thận hư phụ thuộc steroid và kháng steroid ở người lớn và trẻ em do các bệnh ở cầu thận như bệnh thận sang thương tối thiểu, xơ hóa cầu thận khu trú từng phần hoặc viêm cầu thận màng.

Sandimmun Neoral có thể được dùng để tạo tác dụng thuyên giảm bệnh và duy trì bệnh ổn định. Cũng có thể dùng để duy trì sự thuyên giảm do điều trị bằng steroid, cho phép ngừng dùng steroid.

Viêm khớp dạng thấp

Điều trị viêm khớp dạng thấp nghiêm trọng, đang hoạt động.

Bệnh vảy nến

Điều trị bệnh vảy nến nghiêm trọng ở bệnh nhân mà cách trị liệu thông thường không còn thích hợp hoặc mất tác dụng.

Viêm da cơ địa

Dùng Sandimmun Neoral ở bệnh nhân bị viêm da cơ địa nghiêm trọng khi cần đến điều trị toàn thân.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều lượng

Liều dùng mỗi ngày của Sandimmun Neoral bao giờ cũng phải chia làm hai lần dùng. 

Do sự biến thiên đáng kể giữa các cá nhân và trong cùng một cá nhân về hấp thu và thải trừ và khả năng tương tác thuốc được động học (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC), liều dùng cần được chuẩn độ riêng dựa vào đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp.

Ở các bệnh nhân ghép tạng, cần thường xuyên theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu để tránh các tác dụng phụ do nồng độ cao và phòng việc thải ghép do nồng độ thấp (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Ở các bệnh nhân được điều trị bệnh không ghép tạng, theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu là giới hạn ngoại trừ trong trường hợp thất bại điều trị không dự đoán hoặc tái phát bất ngờ, mà nó có thể thích hợp để thiết lập khả năng của nồng độ rất thấp gây ra bởi việc không tuân thủ, suy giảm hấp thu đường tiêu hóa hoặc tương tác được động học (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)

Đối tượng đích tổng quát

Ghép tạng

Ghép tạng đặc

Điều trị với Sandimmun Neoral cần khởi đầu trong vòng 12 giờ trước khi phẫu thuật với liều 10-15 mg/kg thể trọng, chia làm 2 lần. Liều lượng này cần duy trì như liều hàng ngày, dùng trong 1-2 tuần sau khi phẫu thuật, trước khi giảm liều dần dần theo đúng

với nồng độ của thuốc trong máu cho tới khi liều duy trì đạt khoảng 2-6 mg/kg, chia làm 2 lần dùng trong ngày.

Nếu dùng Sandimmun Neoral với các chất ức chế miễn dịch khác (ví dụ với corticoid hoặc là một phần của liệu pháp 3-4 loại thuốc), thì có thể dùng liều thấp hơn (ví dụ 3-6 mg/kg, chia làm 2 lần trong trị liệu khởi đầu).

Khi dùng dung dịch Sandimmun cô đặc để pha dung dịch truyền thì liều khuyến cáo là khoảng 1/3 liều Sandimmun Neoral thích hợp, và khuyến cáo các bệnh nhân chuyển sang dùng dạng uống càng sớm càng tốt.

Ghép tử xương

Liều khởi đầu cần dùng vào ngày trước khi ghép. Trong nhiều trường hợp, hay chọn Sandimmun tiêm truyền tĩnh mạch (i.v.) cho mục đích này. Liều truyền tĩnh mạch khuyến cáo là 3-5 mg/kg mỗi ngày. Tiếp tục truyền với mức liều này trong thời kỳ ngay sau khi ghép cho tới 2 tuần lễ, trước khi thay sang dạng uống để duy trì với Sandimmun Neoral với liều hàng ngày khoảng 12,5 mg/kg, chia làm 2 lần dùng.

Điều trị duy trì cần tiếp tục trong ít nhất 3 tháng (và sẽ tốt hơn nếu duy trì 6 tháng) trước khi giảm dần liều tới số không trong 1 năm sau ghép.

Nếu dùng Sandimmun Neoral để điều trị khởi đầu, thì liều khuyến cáo mỗi ngày là 12,5 – 15 mg/kg, chia làm 2 lần dùng, bắt đầu vào ngày trước khi ghép tạng.

Có thể cần dùng liều cao Sandimmun Neoral hoặc dùng đường tĩnh mạch, khi có những rối loạn đường tiêu hóa mà có thể làm giảm hấp thu thuốc.

Ở một số bệnh nhân, có gặp bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ (GVHD) sau khi ngừng dùng Sandimmun Neoral, nhưng thông thường thì bệnh nhân đáp ứng thuận lợi khi điều trị lần tiếp theo. Trong những trường hợp như vậy, nên dùng liều uống khởi đầu là 10 đến 12,5 mg/kg, tiếp theo uống hàng ngày với liều duy trì trước đó mà có đáp ứng. Cần dùng liều thấp Sandimmun Neoral để điều trị bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ ở mức nhẹ và mạn tính.

Các trường hợp không ghép tạng

Khi sử dụng Sandimmun Neoral trong bất cứ chỉ định không ghép tạng nào, nên tuân thủ các quy tắc chung sau đây:

- Trước khi khởi đầu điều trị, nên thiết lập nồng độ creatinin trong huyết thanh tại mức cơ bản một cách đáng tin cậy bởi ít nhất hai phép đo, và cần đánh giá thường xuyên chức năng thận trong suốt liệu trình điều trị để điều chỉnh liều (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)
- Đường dùng duy nhất chấp nhận là đường uống (Dạng đậm đặc pha truyền tĩnh mạch không sử dụng), và nên chia đôi liều hàng ngày.
- Ngoại trừ bệnh nhân bị viêm màng bồ đào nội sinh đe dọa thị lực và trẻ em bị hội chứng thận hư, liều tổng cộng hàng ngày không bao giờ được vượt quá 5 mg/kg.
- Việc duy trì điều trị ở mức liều thấp nhất và hấp thu tốt cần được xem xét với từng cá nhân.
- Ở các bệnh nhân trong một thời gian nhất định (thông tin cụ thể xem bên dưới) không đạt được đáp ứng phù hợp hoặc liều hiệu quả không tương thích với các hướng dẫn an toàn, nên ngừng điều trị với Sandimmun Neoral.

Viêm màng bồ đào nội sinh

Để giúp làm thuyên giảm bệnh, trước hết cho bệnh nhân uống mỗi ngày 5 mg/kg, chia làm 2 lần, dùng cho tới khi thuyên giảm viêm, màng bồ đào hoạt động và cải thiện được thị lực. Trong trường hợp kháng lại, có thể tăng liều tới 7 mg/kg/ ngày trong một thời gian có hạn định.

Để đạt được sự thuyên giảm ban đầu, hoặc để chống lại các cơn viêm mắt, có thể dùng thêm corticoid đường toàn thân với liều hàng ngày là 0,2 - 0,6 mg/kg prednisone hoặc tương đương, nếu chỉ riêng Sandimmun Neoral chưa kiểm soát được đầy đủ tình trạng bệnh.

Để điều trị duy trì, cần giảm liều dần dần cho tới liều hữu dụng thấp nhất và liều này không vượt quá 5 mg/kg/ngày trong thời kỳ lui bệnh.

Hội chứng thận hư

Để làm thuyên giảm bệnh, liều khuyến cáo mỗi ngày là chia làm 2 lần uống.

Nếu chức năng thận bình thường (ngoại trừ trường hợp protein niệu), liều khuyến cáo hàng ngày sau đây:

- 5 mg/kg (với người lớn) và
- 6 mg/kg (với trẻ em).

Với bệnh nhân suy chức năng thận, liều khởi đầu mỗi ngày không nên vượt quá 2,5 mg/kg/ ngày.

Nên phối hợp Sandimmun Neoral với liều thấp corticoid dùng đường uống, nếu chỉ riêng Sandimmun Neoral tỏ ra không đủ hiệu lực, đặc biệt với bệnh nhân kháng steroid.

Nếu sau 3 tháng điều trị như trên mà không có cải thiện thì nên ngừng dùng Sandimmun Neoral.

Các liều cần điều chỉnh theo cá thể bệnh nhân, tùy thuộc vào hiệu lực (protein-niêu) và độ an toàn (trước hết là creatinin-huyết thanh), nhưng không được vượt quá 5 mg/kg/ngày (ở người lớn) và 6 mg/kg/ngày (ở trẻ em).

Để điều trị duy trì, cần giảm liều dần dần cho tới mức thấp nhất mà vẫn còn hiệu lực.

Viêm khớp dạng thấp

Trong 6 tuần điều trị đầu tiên, liều khuyến cáo mỗi ngày là 3 mg/kg, uống làm 2 lần trong ngày. Nếu chưa đủ hiệu lực, thì liều hàng ngày có thể tăng dần dần khi độ dung nạp cho phép, nhưng không được dùng quá 5 mg/kg mỗi ngày. Để đạt được hiệu lực tốt nhất, có thể cần kéo dài điều trị Sandimmun Neoral tới 12 tuần.

Để điều trị duy trì, liều lượng nên chuẩn độ theo cá thể bệnh nhân tới mức liều thấp nhất có hiệu quả, căn cứ vào độ dung nạp.

Có thể phối hợp Sandimmun Neoral với liều thấp của corticoid và/hoặc của thuốc chống viêm không steroid (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Cũng có thể phối hợp Sandimmun Neoral với liều thấp methotrexat (dùng từng tuần lễ) ở bệnh nhân mà không có đáp ứng đầy đủ nếu chỉ dùng riêng methotrexat, và dùng trước hết 2,5 mg/kg Sandimmun Neoral, chia làm 2 lần uống trong ngày, với sự lựa chọn tăng liều khi độ dung nạp cho phép.

Bệnh vảy nến

Do tính hay thay đổi của bệnh này, nên phải điều trị theo từng cá thể. Để giúp làm thuyên giảm bệnh, liều khởi đầu khuyến cáo là mỗi ngày 2,5 mg/kg, uống chia làm 2 lần. Nếu sau 1 tháng mà chưa có cải thiện bệnh, thì có thể tăng dần liều hàng ngày, nhưng không được vượt quá 5 mg/kg. Cần ngừng điều trị với bệnh nhân mà không đáp ứng với các tổn thương vảy nến trong 6 tuần dùng với liều 5 mg/kg/ngày hoặc với bệnh

nhân mà liều có hiệu lực không tương hợp với các chỉ dẫn đã quy định về độ an toàn (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Liều khởi đầu mỗi ngày 5 mg/kg đã được chứng minh là đúng với bệnh nhân mà điều kiện đòi hỏi cải thiện nhanh. Khi đã đạt được đáp ứng mong muốn, thì có thể ngừng dùng Sandimmun Neoral và sự tái phát sau đó được kiểm soát bằng cách bắt đầu sử dụng lại Sandimmun Neoral với liều có hiệu lực trước đó. Với một số bệnh nhân, điều trị duy trì tiếp tục có thể cần thiết.

Để điều trị duy trì, liều lượng cần chuẩn độ theo cá thể với mức liều thấp nhất mà có hiệu lực và không nên vượt quá mỗi ngày 5 mg/kg.

Viêm da cơ đạ

Do tính hay thay đổi của bệnh này, nên phải điều trị theo từng cá thể. Khoảng liều khuyến cáo là mỗi ngày 2,5 - 5 mg/kg, uống chia làm 2 lần. Nếu liều khởi đầu mỗi ngày là 2,5 mg/kg không đạt đáp ứng mong muốn trong 2 tuần điều trị, thì liều hàng ngày nên tăng nhanh tới tối đa là 5 mg/kg. Trong các trường hợp nghiêm trọng, thì sự kiểm soát nhanh và đầy đủ của bệnh này sẽ dễ đạt hơn, nếu dùng liều khởi đầu mỗi ngày là 5 mg/kg. Một khi đã đạt được đáp ứng mong muốn, thì có thể giảm liều dần dần và, nếu có thể, nên ngừng dùng Sandimmun Neoral. Có thể quản lý sự tái phát bệnh sau đó bằng một liệu trình tiếp tục của Sandimmun Neoral.

Mặc dầu liệu trình 8 tuần lễ có thể đủ để tạo tác dụng lui bệnh, nhưng kéo dài 1 năm cũng cho thấy có hiệu lực và dung nạp tốt, miễn là cần tuân thủ các chỉ dẫn về theo dõi.

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Tất cả chỉ định

Ciclosporin thải trừ tối thiểu qua thận và dược động học của nó không bị ảnh hưởng bởi suy thận (xem phần DƯỢC LÝ LÂM SANG). Tuy nhiên, do khả năng gây độc thận (xem phần PHẢN ỨNG PHỤ CỦA THUỐC), khuyến cáo cần theo dõi chức năng thận cẩn thận (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG - phần Tất cả chỉ định).

Chỉ định không ghép tạng

Bệnh nhân bị suy thận, ngoại trừ bệnh nhân bị hội chứng thận hư, không nên dùng ciclosporin (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG – xem phần Bổ sung về các thận trọng trong các chỉ định không ghép tạng). Với bệnh nhân hội chứng thận hư bị suy thận, liều khởi đầu không nên vượt quá 2,5 mg/kg/ngày.

Suy gan

Ciclosporin chuyển hóa mạnh qua gan. Thời gian bán hủy tận cùng thay đổi giữa 6,3 giờ ở người tình nguyện khỏe mạnh đến 20,4 giờ ở bệnh nhân bị suy gan nặng (xem phần DƯỢC LÝ LÂM SANG). Cần giảm liều ở bệnh nhân suy gan nặng để duy trì nồng độ trong máu trong khoảng liều khuyến cáo (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG và phần DƯỢC LÝ LÂM SANG)

Trẻ em

Các nghiên cứu lâm sàng bao gồm trẻ em từ 1 năm tuổi sử dụng liều ciclosporin chuẩn không gặp vấn đề gì. Trong nhiều nghiên cứu, bệnh nhi đòi hỏi và dung nạp được liều ciclosporin tính theo kg thể trọng cao hơn ở người lớn.

Không khuyến cáo sử dụng Sandimmun Neoral ở trẻ em bị bệnh không ghép tạng khác ngoài hội chứng thận hư (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG – phần BỔ sung về các thận trọng trong các chỉ định không ghép tạng).

Người cao tuổi (≥ 65 tuổi)

Kinh nghiệm về Sandimmun Neoral ở người cao tuổi còn bị hạn chế, nhưng khi dùng thuốc với liều khuyến cáo, thấy không có vấn đề gì đặc biệt.

Trong thử nghiệm lâm sàng viêm khớp dạng thấp điều trị bằng ciclosporin, có 17,5% số bệnh nhân có tuổi ≥ 65 . Những bệnh nhân này dễ gặp tăng huyết áp tâm thu hơn và dễ có tăng creatinin-huyết thanh lên $\geq 50\%$ cao hơn mức cơ bản sau khi dùng thuốc 3-4 tháng.

Nghiên cứu lâm sàng với ciclosporin ở người bệnh ghép tạng và bị vảy nến không bao gồm một số lượng đầy đủ số người ≥ 65 tuổi và qua đó xác định xem họ có đáp ứng khác với người trẻ tuổi hay không. Các kinh nghiệm lâm sàng khác được báo cáo đã không xác định được sự khác biệt về đáp ứng với thuốc khi so sánh bệnh nhân cao tuổi với người trẻ tuổi hơn. Nói chung, sự chọn lựa liều lượng cho bệnh nhân cao tuổi cần thận trọng, thường khởi đầu bằng liều thấp trong khoảng liều cho phép, phản ánh tần số cao hơn về suy giảm chức năng gan, thận hoặc tim ở người cao tuổi và các bệnh đi kèm hoặc đang dùng thuốc khác.

Chuyển từ Sandimmun đường uống sang Sandimmun Neoral

Các dữ liệu sẵn có cho thấy sau khi chuyển từ Sandimmun sang Sandimmun Neoral với liều theo tỉ lệ 1:1, nồng độ thuốc tối thiểu của ciclosporin trong máu là tương đương. Tuy vậy ở nhiều bệnh nhân, nồng độ đỉnh trong huyết tương (Cmax) và tổng lượng thuốc được hấp thu (AUC) đạt được mức cao hơn. Ở một số ít bệnh nhân, những thay đổi này rõ rệt hơn và có thể có ý nghĩa lâm sàng. Mức độ thay đổi này phụ thuộc rất lớn vào sự thay đổi hấp thu ciclosporin ở từng người do việc dùng Sandimmun trước đó, được biết là loại thuốc có tính khả dụng sinh học dễ thay đổi. Bệnh nhân có nồng độ thuốc tối thiểu hay thay đổi hoặc cần dùng liều rất cao Sandimmun có thể là những người hấp thu kém hoặc hấp thu không ổn định ciclosporin (như bệnh nhân xơ túi mật, bệnh nhân ghép gan có kèm ú mật hay tiết mật kém, trẻ em hoặc vài bệnh nhân ghép thận) có thể có khả năng hấp thu tốt khi chuyển sang dùng Sandimmun Neoral. Vì vậy, đối với các đối tượng trên, sự gia tăng sinh khả dụng của ciclosporin sau khi chuyển 1:1 từ dạng Sandimmun sang Sandimmun Neoral có thể lớn hơn so với thường lệ, do đó cần điều chỉnh liều xuống cho phù hợp với nồng độ thuốc tối thiểu cụ thể cần đạt.

Cần nhấn mạnh rằng sự hấp thu của ciclosporin từ Sandimmun Neoral ít bị thay đổi hơn và mối tương quan giữa nồng độ ciclosporin tối thiểu và lượng thuốc được hấp thu (AUC) mạnh hơn nhiều với Sandimmun. Điều này làm nồng độ ciclosporin tối thiểu ổn định hơn và là thông số đáng tin cậy trong quá trình theo dõi điều trị.

Do việc chuyển đổi từ Sandimmun sang Sandimmun Neoral có thể làm tăng lượng thuốc được hấp thu, nên phải tuân thủ các quy tắc sau đây:

Ở *bệnh nhân ghép tạng*, Sandimmun Neoral cần được bắt đầu điều trị với liều tương đương liều Sandimmun. Nồng độ đáy của ciclosporin trong máu toàn phần cần được theo dõi bắt đầu trong 4-7 ngày sau khi chuyển sang dạng Sandimmun Neoral. Hơn nữa, các thông số về an toàn lâm sàng như creatinin-huyết thanh và huyết áp cần được theo dõi trong 2 tháng đầu sau khi chuyển dạng thuốc. Nếu các nồng độ đáy của ciclosporin trong máu vượt ranh giới điều trị và/hoặc khi các thông số về an toàn lâm sàng xấu đi, thì phải điều chỉnh liều lượng cho phù hợp.

Với *bệnh nhân có chỉ định không ghép tạng*, cần khởi đầu Sandimmun Neoral với cùng liều hàng ngày như đã dùng với Sandimmun trước đó. Sau khi chuyển dạng thuốc 2-4-

8 tuần, cần theo dõi nồng độ creatinin trong huyết thanh và huyết áp. Nếu nồng độ creatinin -huyết thanh hoặc huyết áp vượt quá rõ rệt mức trước khi chuyển dạng thuốc hoặc nếu nồng độ creatinin -huyết thanh tăng hơn 30% so với nồng độ trước khi dùng Sandimmun và đo hơn 1 lần, thì cần giảm liều thuốc (xem cả mục “Thận trọng bổ sung” trong phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Trong trường hợp có độc tính hoặc mất hiệu lực với ciclosporin không mong muốn, thì cũng cần theo dõi nồng độ đáy của thuốc trong máu.

Chuyển đổi giữa các dạng bào chế ciclosporin đường uống

Việc chuyển từ ciclosporin dạng uống sang một dạng uống khác cần phải thận trọng và có sự giám sát của bác sĩ. Với một dạng bào chế mới cần được điều chỉnh nồng độ thuốc trong máu để đảm bảo rằng nồng độ ciclosporin vẫn duy trì như khi dùng dạng bào chế trước đó.

Cách dùng

Đường uống

Dung dịch uống Sandimmun Neoral nên pha loãng với nước ép cam hoặc táo; tuy nhiên, các loại nước uống khác, như các nước ngọt có thể dùng tùy thuộc vào khẩu vị của từng người. Cần phải khuấy thật đều ngay trước khi uống dung dịch. Do có thể có tương tác với hệ enzym phụ thuộc cytochrome P450, nên tránh dùng nước quá bươi để pha loãng (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC). Ống tiêm không được tiếp xúc với dung dịch. Nếu ống tiêm cần làm sạch, thì không được rửa, mà chỉ lau bên ngoài bằng vải khô (xem mục HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn cảm với ciclosporin hoặc với bất kỳ tá dược nào của Sandimmun Neoral.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Tất cả chỉ định

Giám sát y khoa

Sandimmun Neoral chỉ được kê toa bởi các thầy thuốc có kinh nghiệm về trị liệu miễn dịch và có khả năng theo dõi đầy đủ, bao gồm kiểm tra toàn cơ thể thường xuyên, đo huyết áp và kiểm tra các thông số an toàn trong phòng xét nghiệm. Bệnh nhân ghép tạng dùng thuốc này cần được quản lý dễ dàng với phòng xét nghiệm thích hợp và đầy đủ và với các nguồn hỗ trợ về mặt y khoa. Thầy thuốc chịu trách nhiệm về điều trị duy trì cần thu thập toàn bộ thông tin để theo dõi bệnh nhân.

U lymphô bào và các bệnh ác tính khác

Cũng giống như các thuốc ức chế miễn dịch khác, ciclosporin làm tăng nguy cơ u lymphô bào và các bệnh ác tính khác, đặc biệt là u ngoài da. Sự tăng nguy cơ có thể có liên quan tới mức độ và thời hạn ức chế miễn dịch hơn là sử dụng các loại thuốc đặc hiệu. Vì vậy một chế độ điều trị nào mà chứa nhiều loại thuốc ức chế miễn dịch (bao

gồm cả ciclosporin) thì cần phải sử dụng thận trọng, vì có thể dẫn tới các rối loạn tăng sinh lymphô bào và các u của tạng đặc, một số u có thể gây tử vong (xem phần **PHẢN ỨNG PHỤ CỬA THUỐC**).

Do nguy cơ có thể có về bệnh ác tính ở da, cần cảnh báo bệnh nhân dùng Sandimmun Neoral tránh tiếp xúc quá mức với ánh sáng tia cực tím.

Nhiễm khuẩn

Cũng giống như các thuốc ức chế miễn dịch khác, ciclosporin dẫn bệnh nhân tới phát triển nhiều loại nhiễm vi khuẩn, nấm, ký sinh trùng và virus, nhiều khi do mầm cơ hội. Việc kích hoạt nhiễm Polyomavirus tiềm ẩn có thể gây ra bệnh thận do Polyomavirus (PVAN), đặc biệt là bệnh thận do BK virus (BKVN), hoặc bệnh lý chất trắng đa ổ tiến triển do JC virus đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng ciclosporin. Những tình trạng này cũng thường liên quan đến việc dùng quá nhiều các thuốc ức chế miễn dịch và phải được xem xét trong chẩn đoán phân biệt ở các bệnh nhân dùng thuốc ức chế miễn dịch bị suy giảm chức năng thận hoặc có các triệu chứng về thần kinh. Các trường hợp nặng và/hoặc tử vong đã được báo cáo. Cần áp dụng các chiến lược ngăn chặn trước và điều trị có hiệu quả, đặc biệt với các bệnh nhân điều trị lâu dài với thuốc ức chế miễn dịch (xem phần **PHẢN ỨNG PHỤ CỬA THUỐC**).

Độc tính trên thận cấp và mạn tính

Một biến chứng hay gặp và nghiêm trọng là tăng creatinin và urê trong huyết thanh, có thể gặp trong vài tuần đầu sử dụng Sandimmun Neoral. Những thay đổi chức năng đó phụ thuộc vào liều lượng và có hồi phục, thường đáp ứng khi giảm liều lượng. Khi điều trị lâu dài, một số bệnh nhân phát triển thay đổi cấu trúc của thận (như xơ cứng thoái hóa hyali, teo ống thận, xơ thận kẽ) ở bệnh nhân ghép thận, phải phân biệt với các thay đổi do thải loại mạn tính (xem phần **PHẢN ỨNG PHỤ CỬA THUỐC**). Cần theo dõi chặt chẽ các thông số đánh giá chức năng thận. Khi gặp các giá trị bất thường, cần phải giảm liều thuốc (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** và phần **DỰOC LÝ LÂM SÀNG**).

Độc tính trên gan và tổn thương gan

Sandimmun Neoral cũng có thể gây nên tăng bilirubin-huyết thanh phụ thuộc liều lượng và có phục hồi và làm tăng men gan (xem phần **PHẢN ỨNG PHỤ CỬA THUỐC**). Nhiễm độc gan và tổn thương gan bao gồm ứ mật, vàng da, viêm gan và suy gan ở bệnh nhân được điều trị với ciclosporin đã được báo cáo sau khi thuốc lưu hành. Hầu hết các báo cáo đều bao gồm những bệnh nhân bị thêm các bệnh khác, các bệnh có từ trước, và những yếu tố làm nặng bệnh khác bao gồm các biến chứng của nhiễm trùng và dùng đồng thời các thuốc có khả năng gây độc cho gan khác. Trong một số trường hợp, chủ yếu là ở những bệnh nhân ghép tạng, tử vong đã được báo cáo (xem phần **PHẢN ỨNG PHỤ CỬA THUỐC**). Cần thiết theo dõi chặt chẽ các thông số đánh giá chức năng gan. Khi gặp các giá trị bất thường, cần phải giảm liều thuốc (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** và phần **DỰOC LÝ LÂM SÀNG**).

Người cao tuổi

Ở bệnh nhân cao tuổi, cần theo dõi chức năng thận với sự thận trọng đặc biệt.

Theo dõi nồng độ ciclosporin ở bệnh nhân ghép tạng

Khi sử dụng Sandimmun Neoral ở bệnh nhân ghép tạng, thường xuyên theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu là một biện pháp an toàn quan trọng (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Để theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu toàn phần, hay dùng phương pháp kháng thể đơn dòng đặc hiệu để đo lường thuốc chính; phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) cũng được dùng đo thuốc chính và cũng được sử dụng tốt. Khi sử dụng

huyết tương hoặc huyết thanh, cần tuân theo quy trình về tách chiết chuẩn (thời gian và nhiệt độ). Để theo dõi khởi đầu những bệnh nhân ghép gan, hoặc có thể dùng kháng thể đơn dòng đặc hiệu, hoặc đo lường song song cả kháng thể đơn dòng đặc hiệu và kháng thể đơn dòng không đặc hiệu để đảm bảo liều lượng tạo nên sự ức chế miễn dịch đầy đủ.

Cần phải nhớ rằng nồng độ ciclosporin trong máu, huyết tương hoặc trong huyết thanh cũng chỉ là một trong nhiều yếu tố tham gia vào tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Vì vậy, những kết quả chỉ là giúp chỉ dẫn về liều lượng liên quan với các thông số lâm sàng và xét nghiệm khác (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Tăng huyết áp

Cần theo dõi đều đặn huyết áp khi dùng Sandimmun Neoral, khi gặp tăng huyết áp, phải dùng thuốc chống tăng huyết áp thích hợp (xem phần **PHẢN ỨNG PHỤ CỦA THUỐC**). Ưu tiên sử dụng thuốc chống tăng huyết áp không ảnh hưởng đến dược động học của ciclosporin, như isradipine (xem phần **TƯƠNG TÁC THUỐC**).

Tăng lipid máu

Vì Sandimmun Neoral có gây tăng nhẹ và có phục hồi lipid máu, nên sẽ thích hợp nếu tiến hành xác định các chỉ số lipid của bệnh nhân trước và sau tháng điều trị đầu tiên. Khi gặp tăng lipid-máu, cần hạn chế ăn mỡ và, nếu thích hợp, thì cân nhắc để giảm liều thuốc (xem phần **PHẢN ỨNG PHỤ CỦA THUỐC**).

Tăng kali máu

Ciclosporin làm tăng nguy cơ tăng kali-máu, đặc biệt ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận (xem phần **PHẢN ỨNG PHỤ CỦA THUỐC**). Cũng đòi hỏi phải thận trọng khi phối hợp ciclosporin với các thuốc giữ kali (ví dụ: thuốc lợi niệu giữ kali, thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II) và các thuốc chứa kali, cũng như với bệnh nhân theo chế độ dinh dưỡng giàu kali (xem phần **TƯƠNG TÁC THUỐC**). Cần kiểm tra nồng độ kali-máu trong những trường hợp trên.

Giảm magnesi máu

Ciclosporin làm tăng độ thanh lọc của magnesi, điều này có thể dẫn tới giảm nồng độ magnesi-máu có triệu chứng, đặc biệt trong giai đoạn quanh kỳ ghép tạng (xem phần **PHẢN ỨNG PHỤ CỦA THUỐC**). Vì vậy, cần kiểm tra nồng độ magnesi-máu trong giai đoạn quanh kỳ ghép tạng, đặc biệt khi có mặt các triệu chứng/dấu hiệu thần kinh. Nếu cân nhắc thấy cần thiết, có thể bổ sung thêm magnesi.

Tăng acid uric máu

Cần thận trọng với bệnh nhân có tăng acid uric-máu (xem phần **PHẢN ỨNG PHỤ CỦA THUỐC**).

Tiêm chủng vắc-xin sống giảm độc lực

Trong khi dùng ciclosporin, tiêm chủng có thể bị giảm hiệu lực; cần tránh dùng các vắc-xin sống giảm độc lực.

Tương tác thuốc

Cần thận trọng khi dùng phối hợp lercanidipine với ciclosporin (xem phần **TƯƠNG TÁC THUỐC**).

Ciclosporin là chất ức chế Pgp mạnh và có thể làm tăng nồng độ trong máu của các thuốc là cơ chất của P-glycoprotein (Pgp) dùng đồng thời như dabigatran etexilate, bosentan, aliskiren, và nồng độ tăng cao của các chất này trong máu có thể liên quan đến các biến cố nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời Sandimmun Neoral với aliskiren, bosentan hoặc dabigatran etexilate. (xem phần **TƯƠNG TÁC THUỐC**).

Tá dược đặc biệt: Ethanol

Nên để ý hàm lượng ethanol (xem phần MÔ TẢ VÀ THÀNH PHẦN) khi dùng cho phụ nữ có thai và nuôi con bú, ở những bệnh nhân bị bệnh gan hoặc động kinh, bệnh nhân nghiện rượu, hoặc nếu dùng Sandimmun Neoral cho trẻ em.

Các thận trọng trong các chỉ định không ghép tạng

Bệnh nhân có suy chức năng thận (ngoại trừ các bệnh nhân có hội chứng hư thận kèm mức độ suy thận cho phép), tăng huyết áp không kiểm soát được hoặc bất cứ dạng nào của ung thư thì đều không nên dùng ciclosporin.

Thận trọng trong viêm màng bồ đào nội sinh

Vì Sandimmun Neoral có thể làm suy chức năng thận, nên cần phải đánh giá thường xuyên chức năng thận, và khi creatinin-huyết thanh tăng quá 30% so với mức cơ bản trong hơn một lần định lượng, thì cần giảm liều Sandimmun Neoral tới 25 - 50%. Nếu tăng quá 50% so với mức cơ bản, nên xem xét việc giảm liều. Những lời khuyên cáo này cũng áp dụng ngay cả khi các giá trị của bệnh nhân luôn ở mức độ xét nghiệm bình thường.

Nên dùng Sandimmun Neoral thận trọng ở bệnh nhân bị hội chứng thần kinh Behcet. Tình trạng thần kinh của bệnh nhân bị hội chứng thần kinh Behcet nên được theo dõi cẩn thận.

Chưa có nhiều kinh nghiệm về việc dùng Sandimmun Neoral cho trẻ em bị viêm màng bồ đào nội sinh.

Thận trọng trong hội chứng thận hư

Sandimmun Neoral có thể làm suy giảm chức năng thận, cần phải đánh giá thường xuyên chức năng thận và khi creatinin-huyết thanh tăng quá 30% so với mức cơ bản sau khi đo lường hơn 1 lần, thì cần giảm 25 - 30% liều Sandimmun Neoral. Nếu tăng quá 50% so với mức cơ bản, nên xem xét việc giảm liều thêm nữa. Bệnh nhân có chức năng thận ở mức cơ bản khác thường cần khởi đầu bằng liều mỗi ngày 2,5 mg/kg và phải được theo dõi rất cẩn thận.

Ở một số bệnh nhân, có thể có khó khăn để phát hiện sự rối loạn chức năng thận gây nên do Sandimmun Neoral, vì có những thay đổi về chức năng thận có liên quan tới tự hội chứng thận hư. Điều này cốt nghĩa tại sao trong những trường hợp hiếm, có gặp hư hỏng cấu trúc thận do dùng Sandimmun Neoral mà không có tăng creatinin-huyết thanh. Vì vậy, cần phải cân nhắc làm sinh thiết thận với bệnh nhân có bệnh thận ít thay đổi phụ thuộc steroid, đã điều trị Sandimmun Neoral được duy trì hơn 1 năm.

Với bệnh nhân có hội chứng thận hư mà dùng thuốc ức chế miễn dịch (bao gồm cả ciclosporin), có khi gặp u ác tính (bao gồm u lymphô bào Hodgkin).

Thận trọng trong viêm khớp dạng thấp

Vì Sandimmun Neoral có thể làm suy giảm chức năng thận, cần xác định mức cơ bản xác thực của creatinin-huyết thanh bằng ít nhất là 2 lần xét nghiệm trước khi điều trị và creatinin-huyết thanh cần theo dõi cách từng 2 tuần, trong 3 tháng đầu điều trị và sau đó là mỗi tháng làm xét nghiệm 1 lần. Sau 6 tháng điều trị, creatinin-huyết thanh cần được đo từng 4-8 tuần tùy thuộc vào độ ổn định của bệnh, vào sự phối hợp thuốc và vào các bệnh bị đồng thời. Cần đánh giá thường xuyên hơn, nếu có tăng liều Sandimmun Neoral hoặc khi bắt đầu phối hợp với thuốc chống viêm không steroid (NSAID) hoặc có tăng liều của NSAID (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

Nếu creatinin-huyết thanh tăng quá 30% so với mức cơ bản trong một lần xét nghiệm, cần giảm liều Sandimmun Neoral. Nếu creatinin-huyết thanh lại tăng quá 50%, bắt buộc

giảm liều tới 50%. Những khuyến cáo này áp dụng ngay cả khi các giá trị xét nghiệm của bệnh nhân nằm trong phạm vi bình thường. Nếu trong vòng 1 tháng mà sự giảm liều vẫn chưa mang lại kết quả làm giảm hàm lượng creatinin, thì cần ngừng dùng Sandimmun Neoral.

Cũng cần ngừng thuốc nếu có tăng huyết áp trong khi dùng Sandimmun Neoral mà không kiểm soát được bởi thuốc hạ áp thích hợp (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

Cũng như với các thuốc ức chế miễn dịch dùng dài ngày (bao gồm cả ciclosporin), phải lưu ý tới tăng nguy cơ các rối loạn tăng sinh lymphô bào. Đặc biệt cần thận trọng khi phối hợp Sandimmun Neoral với methotrexat (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

Thận trọng trong bệnh vảy nến

Vì Sandimmun Neoral có thể gây suy giảm chức năng thận, cần xác định nồng độ creatinin-huyết thanh lúc ban đầu bằng ít nhất 2 lần xét nghiệm trước khi điều trị, và creatinin-huyết thanh cần được theo dõi từng 2 tuần trong 3 tháng đầu điều trị. Sau đó, nếu creatinin đã ổn định, cần xét nghiệm theo khoảng cách từng tháng. Nếu creatinin-huyết thanh tăng mà giữ mức tăng > 30% so với ban đầu trong hơn 1 lần xét nghiệm, thì phải giảm liều Sandimmun Neoral tới 25-50%. Nếu tăng quá 50% so với mức cơ bản, nên xem xét việc giảm liều thêm nữa. Những khuyến cáo này áp dụng ngay cả khi các giá trị creatinin của bệnh nhân nằm trong phạm vi xét nghiệm bình thường. Nếu giảm liều vẫn chưa cho kết quả làm giảm mức creatinin trong vòng 1 tháng, thì nên ngừng dùng Sandimmun Neoral.

Cũng khuyến cáo ngừng dùng Sandimmun Neoral khi mà trong quá trình điều trị, có tăng huyết áp mà không kiểm soát được bằng liệu pháp thích hợp (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

Chỉ dùng cho người cao tuổi khi có bệnh vảy nến khó chữa và cần theo dõi thật đặc biệt chức năng thận.

Chưa có nhiều kinh nghiệm về việc dùng Sandimmun Neoral cho trẻ em bị bệnh vảy nến.

Với bệnh nhân vảy nến dùng ciclosporin, cũng như với người dùng thuốc ức chế miễn dịch quy ước, có gặp các u ác tính (đặc biệt ở da). Những tổn thương ở da tuy không đặc hiệu cho vảy nến, nhưng nghi là ác tính hoặc tiền-ác tính cần được sinh thiết trước khi khởi đầu dùng Sandimmun Neoral. Bệnh nhân có hủy hoại da ác tính hoặc tiền-ác tính chỉ được dùng Sandimmun Neoral sau khi đã điều trị thích hợp các tổn thương đó và khi không có sự lựa chọn nào khác cho điều trị hữu hiệu.

Trong một số ít bệnh nhân vảy nến dùng ciclosporin, có gặp rối loạn tăng sinh lymphô bào và sẽ đáp ứng khi ngừng ngay thuốc.

Bệnh nhân dùng Sandimmun Neoral không được dùng cùng tia xạ cực tím B hoặc quang hóa liệu pháp PUVA.

Thận trọng trong viêm da cơ địa

Vì Sandimmun Neoral có thể làm suy giảm chức năng thận, cần xác định nồng độ creatinin-huyết thanh lúc ban đầu bằng ít nhất 2 lần xét nghiệm trước khi điều trị và creatinin-huyết thanh cần được theo dõi từng khoảng cách 2 tuần trong 3 tháng đầu điều trị. Sau đó, nếu creatinin được ổn định, cần xét nghiệm theo khoảng cách từng tháng. Nếu creatinin-huyết thanh tăng > 30% so với ban đầu trong hơn 1 lần xét nghiệm, thì phải giảm 25-50% liều dùng Sandimmun Neoral. Nếu tăng quá 50% so với mức cơ bản, nên xem xét việc giảm liều thêm nữa. Các khuyến cáo này áp dụng ngay cả khi các giá trị creatinin của bệnh nhân nằm trong phạm vi xét nghiệm bình thường.

Nếu giảm liều mà vẫn chưa cho kết quả làm giảm mức creatinin trong vòng 1 tháng, thì nên ngừng Sandimmun Neoral.

Cũng cần ngừng dùng Sandimmun Neoral trong khi dùng thuốc này mà có tăng huyết áp mà không kiểm soát nổi bằng liệu pháp thích hợp (xem phần TƯƠNG TÁC THUỐC).

Kinh nghiệm sử dụng Sandimmun Neoral ở trẻ em bị viêm da cơ địa còn bị hạn chế.

Chỉ dùng cho bệnh nhân cao tuổi khi có viêm da cơ địa khó chữa và phải theo dõi thật cẩn thận chức năng thận.

Bệnh hạch bạch huyết lành tính thường kèm theo ửng đỏ trong viêm da cơ địa và mất đi tự phát không đổi hoặc với sự cải thiện chung của bệnh. Cần thường xuyên theo dõi bệnh hạch bạch huyết gặp phải khi dùng ciclosporin. Nếu bệnh hạch bạch huyết còn tồn tại, dù rằng đã cải thiện được bệnh viêm da, thì cần quan sát bằng sinh thiết, coi như biện pháp thận trọng để đảm bảo không có u lymphô bào.

Nhiễm Herpes simplex cấp tính cần được thanh toán trước khi khởi đầu dùng Sandimmun Neoral, nhưng không nhất thiết phải là lý do để ngừng thuốc khi gặp nhiễm, trừ khi nhiễm Herpes nghiêm trọng.

Nhiễm Staphylococcus aureus ở da không phải là chống chỉ định tuyệt đối cho liệu pháp Sandimmun Neoral, nhưng cần kiểm soát nhiễm tụ cầu bằng các thuốc kháng khuẩn thích hợp. Cần tránh uống erythromycin vì kháng sinh này làm tăng nồng độ ciclosporin trong máu (xem mục "TƯƠNG TÁC"), hoặc nếu không còn kháng sinh thay thế, thì phải giám sát chặt chẽ hàm lượng ciclosporin trong máu, chức năng thận và các tác dụng phụ của ciclosporin.

Bệnh nhân dùng Sandimmun Neoral không được phối hợp thuốc với chiếu xạ tia cực tím B hoặc dùng quang hóa liệu pháp PUVA.

PHẢN ỨNG PHỤ CỦA THUỐC

Tổng kết về độ an toàn

Các phản ứng phụ chủ yếu quan sát được trong các nghiên cứu lâm sàng và liên quan đến việc dùng ciclosporin bao gồm suy thận, run, rụng lông, tăng huyết áp, tiêu chảy, chán ăn, buồn nôn và nôn.

Nhiều tác dụng phụ do dùng ciclosporin phụ thuộc liều lượng và thuyên giảm khi giảm liều. Trong nhiều chỉ định khác nhau, thì phổ chung của các tác dụng phụ chủ yếu là giống nhau; tuy nhiên, có khác biệt về tần số và độ nghiêm trọng. Do hậu quả của việc dùng liều khởi đầu cao hơn và thời gian điều trị duy trì kéo dài hơn do nhu cầu sau khi ghép tạng, nên các tác dụng phụ thường phổ biến hơn, nghiêm trọng hơn với người ghép tạng so với người ở các chỉ định khác không ghép tạng.

Các phản ứng dạng phản vệ đã quan sát thấy khi dùng đường tĩnh mạch (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Bệnh nhân dùng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm cả ciclosporin và chế độ điều trị có ciclosporin tăng nguy cơ bị nhiễm trùng (vi rút, vi khuẩn, nấm, ký sinh trùng) (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Cả nhiễm trùng toàn thân và tại chỗ đều có thể xảy ra. Các nhiễm trùng có sẵn cũng có thể bị nặng lên và việc tái kích hoạt nhiễm Polyomavirus có thể dẫn đến bệnh thận do Polyomavirus (PVAN) hoặc bệnh lý chất trắng đa ổ tiến triển do JC virus (PML). Các trường hợp nặng và/hoặc tử vong đã được báo cáo.

Bệnh nhân dùng thuốc ức chế miễn dịch, bao gồm cả ciclosporin và chế độ điều trị có ciclosporin có tăng nguy cơ bị phát triển các u bạch huyết hoặc rối loạn tăng sinh mô bạch huyết và các u ác tính khác, đặc biệt là ở trên da. Tần suất của các u ác tính tăng lên với cường độ và thời gian điều trị (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Một số u ác tính có thể gây tử vong.

Bảng tóm tắt các phản ứng phụ của thuốc từ các thử nghiệm lâm sàng

Các phản ứng phụ của thuốc từ các thử nghiệm lâm sàng (Bảng 1) được liệt kê bởi hệ thống phân loại tổ chức MedDRA. Trong mỗi phân loại hệ thống tổ chức, các phản ứng phụ của thuốc được xếp loại theo tần suất, đầu tiên là hay gặp nhất. Trong mỗi nhóm tần suất, phản ứng phụ của thuốc được trình bày theo thứ tự giảm dần về mức độ nghiêm trọng. Ngoài ra, tần suất tương ứng cho mỗi phản ứng phụ của thuốc dựa vào quy ước sau đây: rất hay gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100, < 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000, < 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), bao gồm cả các báo cáo lẻ tẻ.

Bảng 1 Các phản ứng phụ của thuốc từ các thử nghiệm lâm sàng

Các rối loạn về máu và hệ bạch huyết	
Thường gặp	Giảm bạch cầu
Các rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng	
Rất hay gặp	Chán ăn, tăng đường huyết.
Các rối loạn về hệ thần kinh	
Rất hay gặp	Run, nhức đầu
Thường gặp	Co giật, dị cảm.
Các rối loạn về mạch	
Rất hay gặp	Tăng huyết áp (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).
Hay gặp	đỏ bừng mặt
Các rối loạn về tiêu hóa	
Rất hay gặp	Buồn nôn, nôn, khó chịu ở bụng, tiêu chảy, phì đại lợi.
Hay gặp	Loét dạ dày.
Các rối loạn về gan mật	
Hay gặp	Độc tính trên gan (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).
Các rối loạn về da và mô dưới da	
Rất hay gặp	Rậm lông ở phụ nữ.
Ít gặp	Trứng cá; phát ban.
Các rối loạn về thận và tiết niệu	
Rất hay gặp	Rối loạn chức năng thận (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).
Các rối loạn về hệ sinh sản và vú	
Hiếm gặp	Rối loạn kinh nguyệt.
Các rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Hay gặp	Sốt, phù nề.

Các tác dụng phụ từ kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc (tần suất không rõ)

Các phản ứng phụ của thuốc sau đây có nguồn gốc từ kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc Sandimmun Neoral hoặc Sandimmun qua các báo cáo tự phát và các trường hợp y văn. Vì các phản ứng này được báo cáo tự nguyện từ một nhóm dân số có kích thước không xác định, không thể ước tính một cách đáng tin cậy tần suất của nó vì thế

xếp loại là không rõ. Các phản ứng phụ của thuốc được liệt kê dựa vào hệ thống xếp loại tổ chức của MedDRA. Trong mỗi hệ thống tổ chức, các phản ứng phụ của thuốc được trình trong Bảng 2 dưới đây theo thứ tự giảm dần về mức độ nghiêm trọng.

Bảng 2 Các phản ứng phụ của thuốc từ các báo cáo tự phát và y văn (tần suất không rõ)

<p>Các rối loạn về máu và hệ bạch huyết Mao mạch huyết khối, hội chứng tan huyết ure huyết; giảm tiểu cầu ban xuất huyết; thiếu máu; giảm tiểu cầu</p> <p>Các rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng Tăng lipid máu, tăng acid uric máu, tăng kali máu, giảm maggesi máu.</p> <p>Các rối loạn về hệ thần kinh Bệnh não bao gồm Hội chứng Bệnh lý não sau có thể hồi phục (PRES), các dấu hiệu và triệu chứng như co giật, lú lẫn, mất định hướng, giảm đáp ứng, kích động, mất ngủ, rối loạn thị lực, mù vỏ não, hôn mê, suy nhược, mất điều hòa tiểu não, phù đĩa quang bao gồm phù gai thị, khiếm thị có thể thứ phát do tăng huyết áp nội sọ lạnh tính, bệnh lý thần kinh ngoại vi; đau nửa đầu.</p> <p>Các rối loạn về tiêu hóa Viêm tụy cấp</p> <p>Các rối loạn về gan mật Nhiễm độc gan và tổn thương gan bao gồm ứ mật, viêm gan, vàng da và suy gan với một số kết quả gây tử vong (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)</p> <p>Các rối loạn về da và mô dưới da Rậm lông</p> <p>Các rối loạn về cơ xương và mô liên kết Bệnh cơ; cơ thất cơ; đau cơ; yếu cơ bắp</p> <p>Các rối loạn về hệ sinh sản và vú Chứng to vú đàn ông</p> <p>Các rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc Mệt mỏi; tăng cân</p>

**Mô tả về các phản ứng phụ của thuốc được lựa chọn
Độc tính trên gan và tổn thương gan**

Đã có những báo cáo sau khi lưu hành thuốc về độc tính trên gan và tổn thương gan bao gồm cả ứ mật, vàng da, viêm gan và suy gan ở bệnh nhân được điều trị với ciclosporin. Hầu hết các báo cáo đều bao gồm những bệnh nhân bị thêm các bệnh khác, các bệnh có từ trước, và những yếu tố làm nặng bệnh khác bao gồm các biến chứng của nhiễm trùng và dùng đồng thời các thuốc có khả năng gây độc cho gan khác. Trong một số trường hợp, chủ yếu là ở những bệnh nhân ghép tạng, tử vong đã được báo cáo (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Độc tính trên thận cấp và mạn tính

Các bệnh nhân điều trị bằng các chất ức chế calcineurin (CNIs), bao gồm ciclosporin và chế độ bao gồm ciclosporin, tăng nguy cơ độc tính trên thận cấp và mạn tính. Có các báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng và từ các kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc liên quan đến việc sử dụng Sandimmun Neoral. Các trường hợp độc tính trên thận cấp tính được báo cáo về rối loạn hằng định nội môi về điện giải, như là tăng kali máu, giảm maggesi máu, tăng ure máu phát triển trong phần lớn các trường hợp trong tháng đầu tiên điều trị. Các trường hợp báo cáo về thay đổi hình thái mạn tính bao gồm xơ cứng hyali, teo ống thận và xơ hóa mô kẽ (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Các thuốc có tương tác với ciclosporin dưới đây là các thuốc có tương tác trên thực tế và được xem là có ý nghĩa về mặt lâm sàng.

Tương tác thuốc là kết quả của việc sử dụng đồng thời không được khuyến cáo

Trong khi điều trị với ciclosporin, tiêm chủng có thể ít hiệu quả hơn, nên tránh dùng vắc-xin sống giảm độc lực (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Tương tác thuốc được xem xét

Cần thận trọng khi dùng đồng thời với **các thuốc giữ kali** (như thuốc lợi tiểu giữ kali, chất ức chế men chuyển angiotensin, chất đối kháng thụ thể angiotensin II) hoặc thuốc chứa kali vì chúng có thể dẫn đến việc tăng có ý nghĩa kali trong huyết thanh (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Sau khi dùng phối hợp ciclosporin và **lercanidipine**, diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC) của lercanidipine tăng gấp ba lần và diện tích dưới đường cong nồng độ của ciclosporin tăng 21%. Vì vậy nên thận trọng khi dùng kết hợp ciclosporin cùng với lercanidipine (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Ciclosporin là chất có khả năng ức chế mạnh Pgp và có thể làm tăng nồng độ trong máu của các thuốc là **cơ chất của P-glycoprotein (Pgp)** dùng đồng thời **như dabigatran etexilate, bosentan hoặc aliskiren** và nồng độ tăng cao của các thuốc này trong máu có thể liên quan đến các biến cố nghiêm trọng hoặc đe dọa tính mạng. Khi dùng đồng thời ciclosporin và aliskiren, nồng độ tối đa Cmax trong máu của aliskiren tăng lên khoảng gấp 2,5 lần và AUC tăng lên khoảng gấp 5 lần. Tuy nhiên được động học của ciclosporin không bị thay đổi đáng kể.

Dùng đồng thời bosentan với ciclosporin ở người tình nguyện khỏe mạnh, kết quả cho thấy nồng độ bosentan tăng lên khoảng gấp 2 lần và nồng độ ciclosporin bị giảm 35%.

Dùng ambrisentan đa liều với ciclosporin ở người tình nguyện khỏe mạnh, kết quả cho thấy nồng độ ambrisentan bị tăng khoảng gấp 2 lần trong khi nồng độ ciclosporin tăng không đáng kể (khoảng 10%).

Không khuyến cáo dùng đồng thời Sandimmun Neoral với aliskiren, bosentan hoặc dabigatran etexilate. (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Cần cẩn thận khi sử dụng ciclosporin với **methotrexate** ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp do nguy cơ hiệp đồng gây độc thận (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Tương tác thuốc tăng hoặc giảm nồng độ ciclosporin cần được xem xét

Nhiều tác nhân khác được biết hoặc làm tăng hoặc làm giảm nồng độ ciclosporin trong huyết thanh hoặc nồng độ ciclosporin trong máu toàn phần thường do sự ức chế hoặc kích thích của các enzym có liên quan đến sự chuyển hóa của ciclosporin, đặc biệt là CYP3A4.

Nếu không thể tránh được việc sử dụng đồng thời với các thuốc đã biết tương tác với ciclosporin, nên quan sát các khuyến cáo cơ bản sau đây:

- Ở **bệnh nhân ghép tạng**: thường xuyên đo nồng độ của ciclosporin và, điều chỉnh liều ciclosporin nếu cần thiết, đặc biệt trong khi bắt đầu hoặc ngừng sử dụng thuốc đồng thời.
- Ở **bệnh nhân không ghép tạng**: giá trị của việc theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu là vấn đề, vì trong những bệnh nhân này mối quan hệ giữa nồng độ

trong máu và tác dụng lâm sàng được thiết lập yếu. Nếu các thuốc đã biết làm tăng nồng độ ciclosporin được dùng đồng thời, cần thường xuyên đánh giá chức năng thận và việc theo dõi chặt chẽ các tác dụng phụ có liên quan đến ciclosporin có thể thích hợp hơn việc đo nồng độ trong máu.

Các tương tác thuốc làm giảm nồng độ ciclosporin

Barbiturate, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, nafcillin, sulfadimidine (tĩnh mạch), rifampicin, octreotide, probucol, orlistat, *Hypericum perforatum* (St. John's wort), ticlopidine, sulfapyrazone, terbinafine, bosentan.

Các tương tác thuốc làm tăng nồng độ ciclosporin

Kháng sinh nhóm macrolid (ví dụ: erythromycin – xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG, tiểu mục Các thận trọng bổ sung trong viêm da dị ứng, azithromycin, clarithromycin), ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, diltiazem, nifedipin, verapamil, metoclopramid, thuốc ngừa thai (uống), danazol, methylprednisolon (liều cao), allopurinol, amiodaron, acid cholic và dẫn xuất, thuốc ức chế protease, imatinib, colchicines, nefazodone.

Những tương tác thuốc có liên quan khác

Tương tác thuốc và thức ăn/đồ uống

Đã có báo cáo về việc tăng sinh khả dụng của ciclosporin khi dùng đồng thời với **nước bưởi ép** (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**)

Tương tác thuốc có khả năng tăng độc tính trên thận

Khi phối hợp với một *thuốc có hiệp đồng gây độc với thận*, cần tiến hành theo dõi chặt chẽ chức năng thận (đặc biệt là creatinin-huyết thanh). Nếu suy chức năng thận rõ rệt, cần giảm liều của thuốc phối hợp hoặc cân nhắc dùng thuốc thay thế.

Cần thận trọng khi dùng ciclosporin cùng các thuốc khác có gây tác dụng hiệp đồng làm tăng độc tính với thận, như: kháng sinh nhóm aminosid (bao gồm gentamycin, tobramycin), amphotericin B, ciprofloxacin, vancomycin, trimethoprim (+ sulfamethoxazole), thuốc kháng viêm không steroid (bao gồm diclofenac, naproxen, sulindac), melphalan, thuốc đối kháng thụ thể histamin H₂ (ví dụ: cimetidin, ranitidin), methotrexate (xem tiểu mục ở trên phần Tương tác thuốc là kết quả của việc sử dụng đồng thời không được khuyến cáo).

Phối hợp ciclosporin với tacrolimus cần phải tránh do làm tăng độc với thận.

Diclofenac phối hợp với ciclosporin làm tăng rõ sinh khả dụng của diclofenac, và hậu quả có thể gặp là suy chức năng thận có phục hồi. Sự tăng sinh khả dụng của diclofenac rất có thể là do giảm tác dụng mạnh của chuyển hóa lần đầu. Nếu phối hợp ciclosporin với các thuốc chống viêm không steroid có tác dụng chuyển hóa lần đầu yếu (như acid acetylsalicylic), thì không nhận thấy có tăng sinh khả dụng của thuốc chống viêm. Với các *thuốc chống viêm không steroid* mà có chuyển hóa mạnh lần đầu (ví dụ: diclofenac), thì nên dùng liều thấp hơn so với liều khi không phối hợp với ciclosporin.

Với bệnh nhân ghép tạng, thấy có trường hợp suy giảm chức năng thận đáng kể, nhưng hồi phục được (kèm theo tăng creatinin-huyết thanh) sau khi phối hợp ciclosporin với các dẫn xuất của acid fibrin (ví dụ: bezafibrat, fenofibrat). Vì vậy, phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận ở những bệnh nhân trên. Khi có suy rõ chức năng thận, thì phải ngừng phối hợp như vậy.

Tương tác thuốc làm tăng tỷ lệ tăng sản lợi

Ciclosporin kết hợp với nifedipine có thể làm tăng tỷ lệ tăng sản lợi so với khi chỉ dùng riêng ciclosporin. Cần tránh dùng đồng thời với nifedipine ở các bệnh nhân mà tăng sản lợi phát triển như là một tác dụng phụ của ciclosporin (xem phần **PHẢN ỨNG PHỤ CỬA THUỐC**)

Tương tác thuốc làm tăng nồng độ thuốc khác

Ciclosporin cũng là một chất ức chế CYP3A4 và là chất vận chuyển ra ngoài P-glycoprotein và có thể tăng nồng độ huyết tương của thuốc phối hợp là cơ chất của enzyme và/hoặc chất vận chuyển này.

Ciclosporin có thể làm giảm độ thanh lọc của **digoxin, colchicin, prednisolon, các thuốc ức chế HMG-CoA-reductase (các statin) và etoposide**.

Có gặp độc tính nghiêm trọng của digitalis trong các ngày khởi đầu dùng ciclosporin ở nhiều bệnh nhân dùng digoxin. Cũng gặp các báo cáo là ciclosporin làm tăng độc tính của colchicin như bệnh cơ và bệnh thần kinh, đặc biệt ở bệnh nhân có rối loạn chức năng thận. Khi dùng digoxin hoặc colchicine cùng ciclosporin, phải quan sát lâm sàng chặt chẽ để có thể phát hiện sớm các biểu hiện độc của digoxin hoặc của colchicin, để giảm liều hoặc ngừng các thuốc này.

Báo cáo trong y văn và sau khi thuốc đưa ra thị trường ghi nhận các độc tính với cơ, bao gồm đau cơ, yếu cơ, viêm cơ và tiêu cơ vân khi phối hợp ciclosporin với các statin, như lovastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin, hiếm gặp với fluvastatin, vậy khi phối hợp như trên, thì cần giảm liều các statin tùy theo khuyến cáo của thông tin thuốc. Dùng statin cần tạm thời hoãn lại hoặc ngừng hẳn ở bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng bệnh cơ hoặc ở người dễ gặp các yếu tố nguy cơ dẫn tới suy thận nghiêm trọng, bao gồm bệnh thận thứ phát sau tiêu cơ vân.

Khi phối hợp ciclosporin với *digoxin, colchicine* hoặc thuốc ức chế HMG-CoA-reductase (statin), cần quan sát lâm sàng chặt chẽ để có khả năng phát hiện sớm những biểu hiện độc của các thuốc trên, để có thể kịp thời giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Có tăng creatinin-huyết thanh trong các nghiên cứu sử dụng everolimus hoặc sirolimus phối hợp với đủ liều ciclosporin pha nhũ tương. Khi giảm liều ciclosporin thường độc tính này có hồi phục. Everolimus và sirolimus chỉ có ảnh hưởng rất yếu tới dược động học của ciclosporin, nhưng ciclosporin lại làm tăng rõ rệt nồng độ của everolimus và sirolimus trong máu khi phối hợp.

Ciclosporin có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của repaglinide và do đó làm tăng nguy cơ bị hạ đường huyết.

Dùng phối hợp bosentan và ciclosporin ở người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng khoảng 2 lần nồng độ bosentan và giảm 35% nồng độ ciclosporin (xem tiểu mục ở trên Các tương tác thuốc làm giảm nồng độ ciclosporin).

Dùng liều ambrisentan và ciclosporin ở người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng khoảng 2 lần nồng độ ambrisentan trong khi nồng độ ciclosporin tăng nhẹ (khoảng 10%).

Đã quan sát thấy nồng độ các kháng sinh anthracycline tăng có ý nghĩa (ví dụ doxorubicine, mitoxantrone, daunorubicine) ở những bệnh nhân ung thư khi tiêm tĩnh mạch đồng thời các kháng sinh anthracycline và liều rất cao ciclosporin.

PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ MANG THAI VÀ THỜI KỲ CHO CON BÚ VÀ SINH SẢN

Phụ nữ có khả năng mang thai

Không có khuyến cáo đặc biệt cho phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ mang thai

Nghiên cứu trên súc vật cho thấy thuốc có độc tính trên sự sinh sản ở chuột cống và thỏ (xem mục DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG).

Có một ít dữ liệu về việc sử dụng Sandimmun Neoral ở bệnh nhân có thai. Phụ nữ mang thai dùng thuốc ức chế miễn dịch sau khi ghép tạng, bao gồm cả ciclosporin và chế độ điều trị có ciclosporin có nguy cơ bị đẻ non (< 37 tuần).

Cũng đã có một số ít những quan sát ở trẻ em phơi nhiễm với ciclosporin khi còn là bào thai tới khoảng 7 tuổi. Ở các trẻ đó, chức năng thận và huyết áp vẫn bình thường.

Tuy nhiên, chưa có những dữ liệu đầy đủ với người mẹ mang thai và do đó, chỉ nên dùng Sandimmun Neoral khi mang thai nếu lợi ích cho mẹ vượt hẳn nguy cơ cho thai. Hàm lượng ethanol cũng cần để ý cho phụ nữ mang thai (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)

Thời kỳ cho con bú

Ciclosporin bài tiết được qua sữa mẹ. Hàm lượng ethanol trong công thức của Sandimmun Neoral cũng cần để ý (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Người mẹ dùng Sandimmun Neoral không được cho con bú sữa. Vì khả năng Sandimmun Neoral gây ra phản ứng phụ của thuốc nghiêm trọng ở trẻ em mới sinh đang nuôi bằng sữa mẹ, cần quyết định hoặc tránh cho con bú hoặc tránh sử dụng thuốc, cần để ý tầm quan trọng của thuốc với người mẹ.

Khả năng sinh sản

Dữ liệu về ảnh hưởng của Sandimmun Neoral trên khả năng sinh sản của người còn hạn chế. Không có suy giảm về khả năng sinh sản trong các nghiên cứu trên chuột đực và cái (xem mục DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG).

ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của Sandimmun Neoral tới khả năng lái xe và vận hành máy.

QUÁ LIỀU

Liều làm chết 50% (LD₅₀) của ciclosporin đường uống là 2329 mg/kg (chuột nhắt), 1480 mg/kg (chuột cống) và > 1000 mg/kg (thỏ). LD₅₀ (tính mạch) của ciclosporin là 148 mg/kg (chuột nhắt), 104mg/kg (chuột cống) và 46 mg/kg (thỏ).

Triệu chứng

Kinh nghiệm về ngộ độc cấp với ciclosporin còn hạn chế. Các liều uống ciclosporin lên đến 10 g (khoảng 150 mg/kg) đã được hấp thu với những hậu quả về mặt lâm sàng tương đối nhẹ như nôn, ngủ gà, đau đầu, nhịp tim nhanh và ở một vài bệnh nhân, suy giảm chức năng thận mức độ trung bình, tự phục hồi. Tuy nhiên, các triệu chứng nhiễm độc nguy hiểm đã được báo cáo do dùng ciclosporin quá liều ngẫu nhiên ngoài đường tiêu hóa ở trẻ sơ sinh đẻ non.

Điều trị

Trong tất cả các trường hợp quá liều, các biện pháp hỗ trợ chung nên được tuân thủ và điều trị triệu chứng cần được áp dụng. Gây nôn và rửa dạ dày có thể có tác dụng trong vòng vài giờ đầu sau khi uống thuốc. Ciclosporin không thấm tách được nhiều, mà cũng không được loại bỏ nhiều qua lọc máu bằng than hoạt.

DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Cơ chế hoạt động/ Dược lực học

Ciclosporin (còn gọi là ciclosporin A) là một polypeptid vòng gồm 11 acid amin. Là chất ức chế miễn dịch có hiệu lực trên súc vật làm kéo dài thời gian sống sót của các mảnh ghép cùng loài ở da, tim, thận, tụy tạng, tủy xương, ruột non và phổi. Nghiên cứu cho thấy ciclosporin ức chế sự phát triển của những phản ứng qua trung gian tế bào, bao gồm miễn dịch ghép cùng loài khác cá thể, quá mẫn cảm chậm ở da, viêm não-tủy dị ứng thực nghiệm, viêm khớp gây ra do tá chất Freund, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ (GVHD) và cả sự sản xuất kháng thể phụ thuộc tế bào T. Ở mức độ tế bào, thì ciclosporin ức chế sự sản xuất và tiết các lymphokin, bao gồm interleukin-2 (TCGF). Ciclosporin có vẻ phong bế được các tế bào lymphô có thẩm quyền miễn dịch ở pha G_0 hoặc G_1 của chu kỳ tế bào và ức chế sự tiết lymphokin gây nên do kháng nguyên bởi các tế bào T được hoạt hóa.

Mọi chứng cứ sẵn có cho thấy ciclosporin tác động đặc hiệu và có phục hồi trên tế bào lymphô. Không giống các chất kim tế bào, ciclosporin không ức chế sự tạo máu và không tác động trên chức năng của các tế bào thực bào. Bệnh nhân dùng Sandimmun Neoral ít có thiên hướng nhiễm khuẩn hơn so với khi dùng thuốc kim tế bào trong trị liệu ức chế miễn dịch khác.

Các cuộc ghép tạng đặc và tủy xương đã được thực hiện thành công trên người dùng Sandimmun Neoral để ngăn ngừa và điều trị sự thải loại mảnh ghép và bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ. Ciclosporin đã được sử dụng thành công trên cả bệnh nhân ghép gan dương tính hoặc âm tính với virus viêm gan C (HCV). Cũng thấy Sandimmun Neoral có ích trong nhiều trường hợp khác nhau mà ta đã thấy hoặc có thể được cân nhắc là do nguyên nhân tự miễn.

DƯỢC ĐỘNG HỌC

Khi dùng Sandimmun Neoral, độ tuyến tính theo liều dùng về sự phơi nhiễm ciclosporin (AUC_B), sự hấp thu kiên định hơn, và ít bị ảnh hưởng hơn bởi thức ăn và bởi nhịp sinh học ban ngày, nếu so với Sandimmun. Những đặc điểm đó kết hợp với lợi ích ít thay đổi về dược động học của ciclosporin theo từng cá thể bệnh nhân, và sự tương quan mạnh hơn giữa nồng độ đáy với sự phơi nhiễm toàn thể thuốc (AUC_B). Kết quả của ưu điểm này là thời gian sử dụng Sandimmun Neoral trong ngày không cần tính đến bữa ăn. Hơn nữa, sự phơi nhiễm ciclosporin của Sandimmun Neoral ổn định hơn suốt cả ngày, và từ ngày này qua ngày khác trong chế độ điều trị duy trì.

Nang gelatin mềm Sandimmun Neoral và dung dịch uống Sandimmun Neoral tương đương về sinh học. Dữ liệu sẵn có cho thấy sau khi chuyển đổi 1:1 từ Sandimmun sang Sandimmun Neoral, thì các nồng độ đáy trong máu toàn phần là giống nhau, qua đó giữ được phạm vi nồng độ đáy điều trị mong muốn. So với Sandimmun (nồng độ đỉnh trong máu đạt trong vòng 1-6 giờ), thì Sandimmun Neoral hấp thu nhanh hơn (đạt T_{max} trung bình sớm hơn 1 giờ, đạt C_{max} trung bình 59% cao hơn) và đạt trung bình sinh khả dụng 29% cao hơn.

Ciclosporin phân bố rộng rãi ra ngoài thể tích máu. Trong máu, 33-47% có mặt trong huyết tương, 4-9% trong lymphô bào, 5-12% trong tế bào hạt, 41-58% trong hồng cầu. Trong huyết tương, khoảng 90% ciclosporin kết hợp với protein-huyết tương, chủ yếu là với lipoprotein.

Ciclosporin chuyển hóa mạnh để cho khoảng 15 chất chuyển hóa. Không có một con đường chuyển hóa chính. Đào thải chủ yếu qua mật, chỉ có 6% liều uống thải qua nước tiểu, chỉ có 0,1% thải qua nước tiểu dưới dạng chưa chuyển hóa.

Có biến thiên lớn trong dữ liệu báo cáo về thời gian bán thải của ciclosporin tùy thuộc vào kỹ thuật xét nghiệm và quần thể xét nghiệm. Thời gian bán thải cuối cùng khoảng từ 6,3 giờ với người tình nguyện khỏe mạnh và tới 20,4 giờ với bệnh nhân suy gan nghiêm trọng (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG** và phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**).

Đối tượng đặc biệt

Suy thận

Trong một nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, sau khi truyền tĩnh mạch 3,5 mg/kg trong 4 giờ, nồng độ đỉnh trung bình trong máu là 1.800 ng/ml (khoảng từ 1.536 đến 2.331 ng/ml). Thể tích phân bố trung bình (Vdss) là 3,49 l/kg và độ thanh thải toàn thân (CL) là 0,369 l/giờ/kg. Độ thanh thải hệ thống này (0,369 l/giờ/kg) bằng khoảng 2/3 độ thanh thải toàn thân trung bình (0,56 l/giờ/kg) ở các bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Suy thận không có ảnh hưởng đáng kể đến sự thải trừ của ciclosporin.

Suy gan

Trong một nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân suy gan nặng bị xơ gan có chứng minh sinh thiết, thời gian bán hủy tận cùng là 20,4 giờ (khoảng giữa 10,8 đến 48,0 giờ) so với 7,4 tới 11,0 giờ ở người khỏe mạnh.

CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Chỉ định ghép tạng

Ghép tạng đặc

Hiệu quả của Sandimmun Neoral thể hiện trong 13 nghiên cứu toàn cầu đánh giá thành công của tỉ lệ ghép tạng sử dụng ciclosporin với các thuốc ức chế miễn dịch khác. Các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện ở các vùng khác nhau (Châu Âu, Úc, và Bắc Mỹ). Một số thử nghiệm này bao gồm đánh giá ghép các tạng đặc khác nhau gồm thận, gan, tim, kết hợp tim-phổi, phổi hoặc tụy. Trong các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện, liều ciclosporin đã sử dụng ở các bệnh nhân đã ghép tạng khoảng từ 10 đến 25 mg/kg mỗi ngày như là liều khởi đầu điều trị và khoảng từ 6 đến 8 mg/kg mỗi ngày như là liều duy trì (xem phần **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Các nghiên cứu lâm sàng được trình bày ở Bảng 3 đến 7 bên dưới.

Ghép thận và tụy

Bảng 3 trình bày các nghiên cứu lâm sàng chủ yếu thực hiện trên bệnh nhân ghép thận và Bảng 4 trình bày các nghiên cứu lâm sàng chỉ thực hiện trên bệnh nhân ghép thận. Bảng 3 cũng bao gồm các bệnh nhân ghép tụy. Các nghiên cứu bao gồm trong các bảng này xác nhận rằng ciclosporin đã dùng kết hợp với các steroid có hiệu quả điều trị trong ghép thận. Các tạng đã ghép tồn tại một năm đã cải thiện đáng kể ở những bệnh nhân điều trị bằng ciclosporin qua điều trị có kiểm soát.

Bảng 3 Ghép tạng đặc – Các nghiên cứu lâm sàng ở châu Âu và nghiên cứu lâm sàng ở Australia

Số nghiên cứu/ Nước	Đặc điểm nghiên cứu	Tổ chức (N)
---------------------	---------------------	-------------

Số nghiên cứu/ Nước	Đặc điểm nghiên cứu	Tổ chức (N)
Nghiên cứu # 1 Cambridge, Anh	Đơn trung tâm CsA so với trước đây AZA+CS	Thận (63) Gan (7) Tụy (10) Bao gồm Thận/Tụy (7) Thận/Gan (1) Tụy/Gan (1)
Nghiên cứu #2 Australia	Đơn trung tâm, ngẫu nhiên CsA so với AZA+CS+ALG	Thận (Tổng số 29; 14 Ciclosporin)
Nghiên cứu #3 Châu Âu Thử nghiệm đa trung tâm	Đa trung tâm, ngẫu nhiên CsA so với AZA+Pred	Thận (Tổng số 232; 117 Ciclosporin)
Nghiên cứu #4 Thụy Điển	Đơn trung tâm; CsA (4 patients) CsA + Pred (16) so với theo dõi trước đây	Thận (20)
Nghiên cứu # 5 Phần Lan	Đa trung tâm CsA so với AZA+MP so với CsA IV+ MP	Thận (9) (32) (32)

CsA: ciclosporin; AZA: azathioprine; CS: corticosteroids; ALG: anti lymphocyte globulin; Pred: prednisone; MP: methylprednisolone; IV: tiêm tĩnh mạch; N: Số bệnh nhân

Bảng 4 Ghép tạng đặc – Các nghiên cứu lâm sàng ở Bắc Mỹ

Số nghiên cứu/ Nước	Đặc điểm nghiên cứu	Cơ quan (N)
Nghiên cứu # 2 Mỹ	Nhóm I: CsA ^a + TDD Nhóm II: CsA ^b Nhóm III: CsA ^c Tất cả bệnh nhân dùng CS	Thận Nhóm I: 12 Nhóm II: 20 Nhóm III: 34
Nghiên cứu # 5 Mỹ	CsA +liều thấp pred so với AZA+ ATG	Thận (Tổng số 98; 47 CsA)
Nghiên cứu #7 Mỹ	CsA + CS+ thuốc lợi tiểu so với AZA+ CS+ thuốc lợi tiểu	Thận (Tổng số 27 ; 14 CsA)
Nghiên cứu #15 Mỹ	Mờ, Ngẫu nhiên CsA+pred	Thận (Tổng số 41; 21 CsA)

Số nghiên cứu/ Nước	Đặc điểm nghiên cứu	Cơ quan (N)
	so với AZA+pred	
Đa trung tâm của Canada	Ngẫu nhiên, CsA so với AZA + CS	Thận (Tổng số 209 ; 103 CsA)

TDD: ống dẫn lưu ngực (thoracic duct drainage); CsA: ciclosporin; CS: corticosteroids; Pred: prednisone; ATG: anti-lymphocyte globulin; AZA: azathioprine; ^a: CsA dùng liều đơn trong ngày ghép tạng và sau đó; ^b: CsA dùng 2-30 ngày trước khi ghép tạng, không có TDD; ^c: CsA dùng liều đơn trong ngày ghép tạng và sau đó không có TDD.

Ngoài các nghiên cứu lâm sàng ở trên thực hiện ở các bệnh nhân ghép thận, hai nghiên cứu được thực hiện để đánh giá độ an toàn và hấp thu của công thức Sandimmun Neoral. Hai nghiên cứu này (Bảng 5) khi mà Sandimmun được chuyển sang Sandimmun Neoral theo giao thức 1:1 đã chỉ ra dựa vào trạng thái ổn định của nồng độ đáy, so sánh liều của Sandimmun Neoral so với Sandimmun, dẫn tới Cmax và giá trị diện tích tích dưới đường cong (AUC) của Sandimmun Neoral cao hơn Sandimmun.

Bảng 5 Nghiên cứu về độ an toàn và hấp thu trong ghép thận

Nghiên cứu số	Tiêu đề, thiết kế	Số lượng bệnh nhân
OLM 102	Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có kiểm soát, song song, đa trung tâm về độ an toàn, hấp thu của SIM Neoral trong ghép thận sau khi chuyển 1:1 từ SIM, so với bệnh nhân duy trì bằng SIM.	Tổng số: 466 (373 chuyển sang SIM Neoral)
	Dược động học	45 bệnh nhân
OLM 103	Nghiên cứu ngẫu nhiên, có kiểm soát, mù đôi về độ an toàn và hấp thu của SIM Neoral ở bệnh nhân mới ghép thận	Tổng số 86 bệnh nhân (45 chuyển sang SIM Neoral)

SIM: Sandimmun; SIM Neoral: Sandimmun Neoral

Ghép gan

Trong ghép gan (xem Bảng 6), các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra tỉ lệ sống còn 1 năm của bệnh nhân trong nhóm dùng ciclosporin cao hơn theo dõi trong quá khứ đã sử dụng phác đồ điều trị với thuốc ức chế miễn dịch trước đó.

Hầu hết 13 ca tử vong là do các biến chứng phẫu thuật, nhiễm trùng cấp tính (thường phát triển trong giai đoạn ngay sau khi ghép tạng, và có thể gây ra bởi tạng ghép và quy trình bảo quản), hoặc tái phát của bệnh ban đầu.

Giai đoạn thải trừ cấp tính thường được kiểm soát bởi việc tăng sử dụng steroid trong khi một số giai đoạn gây độc thận được giải quyết bằng cách giảm liều ciclosporin. Các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng điều trị bằng ciclosporin và steroid đưa ra lợi ích đáng kể hơn là liệu pháp chuẩn sử dụng azithromycin và steroids.

Bảng 6 Ghép tạng đặc – Các nghiên cứu ghép gan

Nghiên cứu số/ Nước	Thiết kế	Cơ quan (N)	Bệnh nhân/ Mảnh ghép sống còn
Nghiên cứu #4 Mỹ	Nhóm đơn CsA+CS	Gan (14)	71% (CsA) 32% (Theo dõi trong

Nghiên cứu số/ Nước	Thiết kế	Cơ quan (N)	Bệnh nhân/ Mảnh ghép sống còn
	so với Theo dõi trong quá khứ với TDD		quá khứ)
Nghiên cứu #14 Mỹ	Nhóm đơn CsA +CS so với Theo dõi trong quá khứ	Gan 26 (17 người lớn, 9 trẻ em)	64% so với 32% (Theo dõi trong quá khứ)

CsA: ciclosporin; CS: corticosteroids; TDD: ống dẫn lưu ngực (thoracic duct drainage)

Ghép tim và tim - phổi

Trong ghép tim, các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng tỉ lệ sống còn của bệnh nhân 1 năm và 18 tháng cao hơn đáng kể ở nhóm điều trị bằng ciclosporin so với nhóm đối chứng. 10 trên 28 bệnh nhân tiến hành ghép tim không trải qua thời kỳ thải trừ sau khi ghép tạng.

Trong ghép tim – phổi, tỉ lệ sống còn 1 năm là 67% ở bệnh nhân điều trị bằng ciclosporin.

Trong cả hai ghép tim và ghép tim – phổi, thời kỳ nghi ngờ độc gan và độc thận được kiểm soát bằng cách giảm liều ciclosporin. Nhiễm khuẩn phổi nặng đã được quan sát và phần lớn được điều trị thành công.

Kết quả của các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện ở các bệnh nhân ghép tim và ghép tim – phổi được tóm tắt trong Bảng 7 dưới đây.

Bảng 7 Ghép tạng đặc – Các nghiên cứu ghép tim và ghép tim/phổi

Nghiên cứu số/ Nước	Thiết kế	Cơ quan (N)	Tỉ lệ Bệnh nhân sống còn sau 1 năm (%)
Nghiên cứu # 9 Mỹ	CsA+Pred+ ATG	Tim (28)	76% so với 62%
	so với Trước đây (AZA+CS+ATG)	Tim/Phổi (6)	67%
Nghiên cứu #99 Mỹ	Pilot CsA + Pred	Tim (12)	67%

CsA: ciclosporin; Pred: prednisone; ATG: anti thymocyte globulin; AZA: azathioprine.

Ghép tủy xương

Hiệu quả của Sandimmun đã được chứng minh trong ghép tủy xương (BMT) trong tám nghiên cứu thực hiện ở châu Âu và Mỹ với tổng số 227 bệnh nhân. Bảy thử nghiệm đã được tiến hành cho việc phòng bệnh lý mô ghép chống lại vật chủ (GVHD), một thử nghiệm cho việc điều trị GVHD cấp tính. Năm trung tâm châu Âu (EU 1-5) và một trung tâm Mỹ (US #6) tiến hành thử nghiệm “mở”, không đối chứng cho việc phòng GVHD. Một thử nghiệm ngẫu nhiên (US #3) được tiến hành cho việc phòng GVHD và một thử nghiệm ngẫu nhiên (US #11) được tiến hành cho việc điều trị GVHD cấp tính. Sáu bệnh nhân trong US #6 dùng ciclosporin để đảo ngược GVHD cấp tính, nặng (Độ III-IV). Các bệnh nhân này đã không được điều trị trước đó bằng ciclosporin và GVHD kháng lại với các liệu pháp điều trị khác. Kết quả từ những thử nghiệm này được so sánh với liệu pháp dùng methotrexate (MTX) trong việc phòng bệnh của các thử nghiệm GVHD (theo dõi quá khứ trong các thử nghiệm mở) và liệu pháp steroid trong việc điều trị của thử nghiệm GVHD. Những nghiên cứu này bao gồm 227 bệnh nhân: 204 bệnh nhân là ghép tủy xương được điều trị dự phòng GVHD, và 23 bệnh nhân được điều trị GVHD đã có. Tổng số 20 bệnh nhân HLA không phù hợp trong những nghiên cứu này.

Liều của ciclosporin thay đổi trong các nghiên cứu khác nhau. Đối với việc phòng GVHD, liều bình thường là 12,5 mg/kg/ngày. Tuy nhiên, một số trung tâm ở châu Âu bắt đầu cao hơn (20-25 mg/kg/ngày) trong vài ngày đầu tiên sau đó giảm dần đến 12,5 mg/kg/ngày. Phần lớn các trung tâm giữ liều hằng định và giảm liều sau vài tháng, thường ngừng dùng thuốc sau 4-6 tháng. Liều của ciclosporin được sử dụng để điều trị GVHD khoảng 15 mg/kg/ngày. Liều này được giảm dần theo thời gian và ngừng dùng thuốc sau khoảng 6 tháng. Ciclosporin hầu hết được dùng một lần hoặc 2 lần mỗi ngày, nhưng tại một trung tâm, là 3 lần/ngày. Trong phần lớn nghiên cứu, nếu tiêm truyền tĩnh mạch ciclosporin đã được sử dụng, thì khoảng 1/3 dùng liều uống.

Kết quả về hiệu quả từ các nghiên cứu ở châu Âu đã chứng minh sự giảm mức độ nghiêm trọng và có thể là tần suất của GVHD, với thời gian sống còn 1 năm cho tất cả bệnh nhân dùng ciclosporin có tạng ghép tương thích khoảng 70%. Với theo dõi trong quá khứ điều trị bằng MTX, chỉ có 52% cho một năm sống còn. Trường hợp tử vong có liên quan đến GVHD chỉ là 10/132 bệnh nhân (8%), thấp hơn nhiều so với kết quả trước đây với MTX có mảnh ghép (tử vong >25% các trường hợp). Kết quả về hiệu quả từ các nghiên cứu của Mỹ hỗ trợ kết quả về hiệu quả của châu Âu, và chứng minh rằng Ciclosporin ít nhất có hiệu quả và có thể cao hơn điều trị MTX trong việc phòng GVHD trong BMT, với thời gian nhanh hơn đang kể để cấy ghép và nguy cơ tương đối khoảng 50% của phát triển GVHD lớn hơn Độ II hoặc III ($p=N.S.$). Nghiên cứu ở Mỹ #6 cũng chứng minh rằng ciclosporin đảo ngược GVHD nặng, cấp tính (Độ III-IV) ở những bệnh nhân không điều trị trước đó bằng ciclosporin và kháng lại các liệu pháp điều trị khác.

Chỉ định không ghép tạng

Viêm màng bồ đào nội sinh bao gồm cả viêm màng bồ đào Behcet

Hiệu quả của ciclosporin đã được chứng minh ở 11 nghiên cứu mở, không kiểm soát ở châu Âu, Mỹ, Nhật Bản, châu Phi và châu Á, bao gồm 242 bệnh nhân bị viêm màng bồ đào nội sinh, trong đó phần lớn bệnh nhân thường đã điều trị thất bại hoặc bị các tác dụng phụ không mong muốn. Trong 4 nghiên cứu mù có theo dõi ở Israel, Nhật Bản, Hà Lan và Mỹ, 202 bệnh nhân được chỉ định dùng ciclosporin (97 bệnh nhân) hoặc điều trị theo quy ước - prednisolone, chlorambucil, colchicine – (92 bệnh nhân) hoặc giả dược (13 bệnh nhân). Trong số 339 bệnh nhân điều trị bằng ciclosporin, 161 người được chẩn đoán là viêm màng bồ đào Behcet và 178 người chủ yếu là là viêm màng bồ đào trung gian hoặc viêm màng bồ đào sau của nguyên nhân không nhiễm trùng. Bệnh nhân nam là 201 và bệnh nhân nữ là 138; độ tuổi trung bình là 35,8. Phần lớn bệnh nhân dùng ciclosporin dùng liều khởi đầu là 5 đến 10 mg/kg/ngày sau đó giảm liều dựa vào tình trạng viêm của mắt và khả năng hấp thu. Kết luận đầu tiên được sử dụng trong các chương trình lâm sàng là sự cải thiện về thị lực so với mức cơ sở, và tỉ lệ cơn đau mắt đã sử dụng cho viêm màng bồ đào Behcet. Trên 60% bệnh nhân được điều trị bằng ciclosporin đã cải thiện thị lực so với mức cơ bản sau khi đo 3 đến 6 tháng sau khi khởi đầu điều trị. Các nhân tố hạn chế ban đầu cho việc cải thiện trong phần lớn 40% còn lại là thay đổi không thể đảo ngược được phát triển trong quá trình bệnh trước khi khởi đầu điều trị bằng ciclosporin. Tỉ lệ cơn đau mắt ở bệnh nhân bị viêm màng bồ đào Behcet giảm đáng kể ($p=0,001$) ở bệnh nhân điều trị bằng ciclosporin so với bệnh nhân điều trị bằng colchicine.

Hội chứng thận hư

Hiệu quả của Sandimmun đã được chứng minh trong bốn nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm soát và 5 nghiên cứu không kiểm soát. Kết quả lâm sàng từ chín nghiên cứu lâm sàng này đã được phân tích sử dụng dữ liệu tổng hợp từ tất cả nghiên cứu (có đối chứng và không có đối chứng)

Hai nghiên cứu giả dược đa trung tâm mù đôi có đối chứng (9515 và 9516) và một nghiên cứu đa trung tâm để so sánh Ciclosporin với cyclophosphamide ở bệnh nhân

kháng steroid (9508) đã ngừng lại sớm vì thiếu bệnh nhân thích hợp đồng ý dùng giả dược hoặc thuốc ức chế.

Tập hợp dữ liệu hồi cứu từ các bệnh nhân đã được điều trị bằng ciclosporin được thực hiện trong thử nghiệm OL 03

Bệnh nhân người lớn và trẻ em trong các nghiên cứu chủ yếu kháng steroid hoặc bệnh nhân phụ thuộc steroid hoặc bệnh nhân có dấu hiệu độc tính steroid cần được điều trị thay thế.

Các nghiên cứu có kiểm soát bao gồm 47 bệnh nhân trong số đó có 43 bệnh nhân nhi (được định nghĩa là bệnh nhân đến 16 tuổi). Các bệnh nhân này bị Bệnh xơ hóa cầu thận khu trú từng phần (focal segmental glomerulosclerosis - FSGS), Bệnh thận sang thương tối thiểu (Minimal change nephropathy - MCN) và Viêm cầu thận màng (Membranous glomerulonephritis - MG) và phụ thuộc steroid và kháng lại steroid. Ngoài ra, 24 bệnh nhân người lớn với bệnh thận IgA (có thể bị hội chứng thận hư, đặc biệt phổ biến ở bệnh nhân châu Á) cũng đã được nghiên cứu. Các nghiên cứu so sánh ciclosporin với cyclophosphamide (OL9511), chlorambucil (OL9505), giả dược (OL9509) hoặc "không điều trị" hoặc chăm sóc giảm nhẹ (OL9510).

Các thử nghiệm không kiểm soát đã nghiên cứu trên 361 bệnh nhân người lớn và 178 bệnh nhân nhi (tuổi từ 1-17) với hội chứng thận hư FSGS, MCN và MG và phụ thuộc steroid hoặc kháng steroid. Ngoài ra, 9 bệnh nhân người lớn và 27 bệnh nhân nhi thường xuyên tái phát với hội chứng thận hư FSGS và MCN đã được nghiên cứu.

Trong số 9 nghiên cứu được mô tả trong tài liệu này, bảy nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân nhi tuổi từ 1 đến 17. Một nghiên cứu có kiểm soát (OL9505) và một nghiên cứu không kiểm soát (OL9504) chỉ thực hiện trên bệnh nhân nhi. Nghiên cứu có tổng số 398 trẻ em (319 người điều trị bằng ciclosporin).

Kết quả về hiệu quả và độ an toàn từ các nghiên cứu bệnh nhân nhi tương đương với với nghiên cứu ở bệnh nhân người lớn. Phần lớn các bệnh nhân phụ thuộc steroid đã thuyên giảm hoàn toàn. Sự thải trừ của ciclosporin bị ảnh hưởng bởi tuổi của bệnh nhân. Bệnh nhân nhi thanh thải thuốc nhanh hơn bệnh nhân người lớn dựa trên cân nặng cơ thể. Vì thế bệnh nhân nhi cần liều ciclosporin trên 1 kilogam cân nặng để đạt được nồng độ thuốc trong máu cao hơn ở bệnh nhân người lớn (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG).

Viêm khớp dạng thấp

Hiệu quả của Sandimmun Neoral trong điều trị viêm khớp dạng thấp nặng đã được đánh giá trong 5 nghiên cứu lâm sàng liên quan đến tổng số 728 bệnh nhân điều trị bằng ciclosporin và 273 bệnh nhân điều trị bằng giả dược.

Tóm tắt kết quả được trình bày cho tỉ lệ "người đáp ứng" trên mỗi nhóm điều trị, với một người đáp ứng được định nghĩa là một bệnh nhân đã hoàn thành thử nghiệm với cải thiện 20% trong đau và sưng khớp và cải thiện 20% trong 2 trên 4 toàn bộ nghiên cứu viên, tổng thể bệnh nhân, độ tàn phế, tốc độ lắng hồng cầu (ESR) cho các nghiên cứu 651 và 652 và 3 trên 5 toàn bộ nghiên cứu viên, tổng thể bệnh nhân toàn cầu, độ tàn phế, thang đánh giá đau Visual Analog, và ESR cho các nghiên cứu 2008, 654 và 302.

Nghiên cứu 651 trên 264 bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp hoạt hóa với ít nhất 20 khớp liên quan, đã thất bại ít nhất một thuốc viêm khớp dạng thấp chính, sử dụng ngẫu nhiên 3:3:2 đến một trong 3 nhóm sau: (1) liều ciclosporin 2,5 – 5 mg/kg/ngày, (2) liều methotrexat 7,5-15 mg/tuần, hoặc (3) giả dược. Thời gian điều trị là 24 tuần. Liều ciclosporin trung bình tại lần thăm khám cuối cùng là 3,1 mg/kg/ngày. Xem Hình 1.

Nghiên cứu 652 thực hiện trên 250 bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp hoạt hóa với > 6 chỗ đau khớp, đã thất bại ít nhất một thuốc viêm khớp dạng thấp chính, sử dụng ngẫu

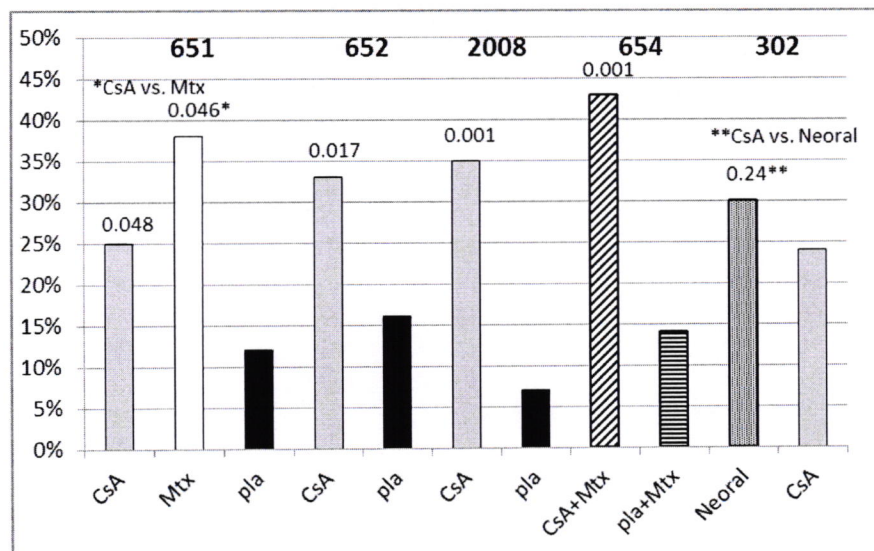
nhiên 3:3:2 đến một trong 3 nhóm sau: (1) liều ciclosporin 1,5 – 5 mg/kg/ngày, (2) liều ciclosporin 2,5-15 mg/tuần, hoặc (3) giả dược. Thời gian điều trị là 16 tuần. Liều ciclosporin trung bình của nhóm 2 tại lần thăm khám cuối cùng là 2,92 mg/kg/ngày. Xem Hình 1.

Nghiên cứu 2008 thực hiện trên 144 bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp hoạt hóa với > 6 khớp hoạt hóa, đã thất bại với điều trị bằng aspirin và vàng hoặc Penicillamine. Các bệnh nhân được ngẫu nhiên vào 1 trong 2 nhóm điều trị (1) ciclosporin 2,5-5 mg/kg/ngày có điều chỉnh sau tháng đầu để đạt được nồng độ đích và (2) giả dược. Thời gian điều trị là 24 tuần. Liều ciclosporin trung bình tại lần thăm khám cuối cùng là 3,63 mg/kg/ngày. Xem Hình 1.

Nghiên cứu 654 thực hiện trên 148 bệnh nhân còn đang viêm ở 6 khớp hoặc nhiều hơn mặc dù điều trị với liều tối đa còn dung nạp của methotrexate trong ít nhất ba tháng. Bệnh nhân tiếp tục với liều hiện tại của methotrexate và ngoài ra được dùng ngẫu nhiên và một trong các thuốc sau: (1) ciclosporin 2,5 mg/kg/ngày tăng lên 0,5 mg/kg/ngày tại tuần 2 và 4 nếu không thấy dấu hiệu về độc tính và sau đó tăng thêm 0,5 mg/kg/ngày tại tuần 8 và 16 nếu giảm <30% khớp viêm mà không có độc tính đáng kể; giảm liều tại bất kỳ thời điểm nào có độc tính hoặc (2) giả dược. Thời gian điều trị là 24 tuần. Liều ciclosporin trung bình tại lần thăm khám cuối cùng là 2,8 mg/kg/ngày (khoảng 1,3 – 4,1). Xem Hình 1.

Nghiên cứu 302 thực hiện trên 299 bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp đang viêm nặng, 99% không có đáp ứng hoặc không hấp thu với ít nhất 1 thuốc RA trước đây. Bệnh nhân được ngẫu nhiên chọn vào 1 trong 2 nhóm điều trị (1) Neoral và (2) ciclosporin, cả hai đều được bắt đầu với mức liều 2,5 mg/kg/ngày và tăng lên 0,5 mg/kg/ngày sau 4 tuần không hiệu quả, đến tối đa 5 mg/kg/ngày và giảm liều tại bất kỳ thời điểm nào có độc tính. Thời gian điều trị là 24 tuần. Liều ciclosporin trung bình tại lần thăm khám cuối cùng là 2,91 mg/kg/ngày (khoảng 0,72 – 5,17) đối với Neoral và 3,27 mg/kg/ngày (khoảng 0,73-5,68) đối với ciclosporin. Xem Hình 1.

Hình 1 Hiệu quả của ciclosporin trong điều trị viêm khớp dạng thấp nặng trong 5 nghiên cứu lâm sàng (651, 652, 2008, 654 và 302)



*CsA: ciclosporin, Mtx: methotrexate, Pla: Giả dược (Placebo)

Bệnh vẩy nến

Hiệu quả của ciclosporin đã được chứng minh trong 1.270 bệnh nhân bị bệnh vẩy nến nặng trong 13 nghiên cứu lâm sàng. Ba thử nghiệm chính mù đôi, giả dược có kiểm soát thực hiện trên 296 bệnh nhân, trong đó 199 người được điều trị bằng ciclosporin và 97 người dùng giả dược, được tiến hành trong khoảng 12-16 tuần điều trị (Nghiên cứu US299, US501 và US502); nghiên cứu giả dược có đối chứng nhỏ hơn bao gồm 105 bệnh nhân, trong đó 53 người được điều trị bằng ciclosporin và 52 người dùng giả dược (Nghiên cứu OL8002, OL8003, OL8006 và CyA40) đã hỗ trợ việc sử dụng ngắn hạn. Hai nghiên cứu lớn hơn (Nghiên cứu OL8013 và OL8014) bao gồm 405 bệnh nhân, trong đó 192 người được điều trị bằng ciclosporin và 38 người dùng etretinate, cung cấp thông tin về hiệu quả dài hạn, độ an toàn và hấp thu của liệu ciclosporin khác nhau. Hai công thức của ciclosporin được so sánh trực tiếp trong một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi bao gồm 309 bệnh nhân (Nghiên cứu OLP302), được hỗ trợ bởi một nghiên cứu đánh giá (Nghiên cứu OL8095) trong đó công thức vi nhũ tương được dùng liên tục cho 41 bệnh nhân.

Các bệnh nhân được điều trị trong chương trình lâm sàng là bệnh nhân người lớn bị bệnh vẩy nến nặng trong đó điều trị thông thường là không hiệu quả hoặc không thích hợp. Một số các phương pháp cơ bản khác nhau về hiệu quả đã được sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng, như điểm tổng quát và toàn thể đánh giá bởi các nhà nghiên cứu, thời gian tái phát, đánh giá diện tích diện tích bề mặt cơ thể (BSA), đánh giá diện tích vẩy nến và chỉ số nghiêm trọng (Điểm PASI).

Kết quả của một phân tích gộp của 3 thử nghiệm giả dược, mù đôi, có kiểm soát (Nghiên cứu US299, US501 và US502) đã cho thấy giảm ít nhất 75% PASI trong khoảng từ 76% bệnh nhân điều trị bằng liệu khởi đầu 3 mg/kg/ngày tới 100% bệnh nhân điều trị với liệu khởi đầu 7,5 mg/kg/ngày, 83% ở bệnh nhân điều trị 5 mg/kg/ngày. Tỷ lệ phần trăm cao nhất của bệnh nhân trong nhóm dùng giả dược là 4%. Kết quả phân tích gộp của một thử nghiệm khác (Nghiên cứu 8002, 8003, 8006, CyA-40, 8013 và 8014) cho thấy giảm ít nhất 75% PASI của 55% bệnh nhân điều trị bằng liệu khởi đầu 2,5 mg/kg/ngày đến 87% bệnh nhân điều trị với liệu khởi đầu 5 mg/kg/ngày. Giảm ít nhất 75% của PASI đã được quan sát thấy ở 72% của 152 bệnh nhân điều trị bằng Sandimmun Neoral và ở 62% của 156 bệnh nhân điều trị bằng Sandimmun (Nghiên cứu OLP302), ở cả hai nhóm liệu khởi đầu là 2,5 mg/kg/ngày.

Viêm da dị ứng

Hiệu quả của ciclosporin đã được chứng minh trong viêm da dị ứng nghiêm trọng ở 2 thử nghiệm chéo giả dược, mù đôi, có đối chứng tiến hành trong 8 tuần điều trị (SIM 79 và SIM 80) và một nghiên cứu giả dược, có đối chứng, mù đôi tiến hành trong 6 tuần điều trị (SIM 24). Liệu 5 mg/kg/ngày được sử dụng ở cả 3 nghiên cứu. Ngoài ra, ba nghiên cứu nhãn mở không đối chứng (SIM AD01, SIM AD02 và OL10085), một nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng, dò liệu (SIM AD 5-4-3/3-4-5) và một nghiên cứu đơn trung tâm (SIM SF04) đã được thực hiện để kiểm tra tỷ lệ tái phát sau khi ngừng dùng ciclosporin hoặc ảnh hưởng của điều trị lâu dài và mức liều khác nhau.

Trong một trong những nghiên cứu này (SIM SF04), 5 mg/kg mỗi ngày của thuốc được dùng trong 6 tuần, sau đó tỷ lệ tái phát được quan sát thấy sau 6 tuần sau; bệnh nhân bị tái phát đã được dùng liều thứ hai của ciclosporin và theo dõi việc tái phát lại. Trong các nghiên cứu dài hạn (SIM AD02, OL 10085, SIM AD 5-4-3/3-4-5), liều của ciclosporin được điều chỉnh dựa theo đáp ứng và tác dụng phụ. Trong các nghiên cứu mở, bệnh nhân đã được khởi đầu với liều thấp ciclosporin (25-3,0 mg/kg/ngày), sau đó được điều chỉnh nếu cần thiết. Trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng ngoại trừ OL 10901 mà vi nhũ tương ciclosporin với công thức ciclosporin thân dầu đã được sử dụng. Tổng số 376 bệnh nhân trong 9 nghiên cứu, 296 bệnh nhân được điều trị bằng ciclosporin, 23 người dùng giả dược và 57 người dùng cả ciclosporin và giả dược trong hai nghiên cứu chéo (SIM 79, SIM 80). Tổng số 259 bệnh nhân đã được điều trị bằng ciclosporin trong thời gian ngắn (89 người dùng trong 6 tuần và 170 người dùng trong 8 tuần); 117 bệnh nhân trong nghiên cứu dài hạn, 100 người trong số đó đã được điều trị ít nhất 12 tháng. Bệnh nhân đã được điều trị trong chương trình lâm sàng là bệnh nhân người lớn bị viêm da dị ứng nặng đã được điều trị thông thường không hiệu quả hoặc không thích hợp. Trong các nghiên cứu có kiểm soát và phần lớn các nghiên cứu nhãn

mở, phép đo hiệu quả chính là diện tích vùng da bị nhiễm và mức độ nặng của bệnh da. Các phép đo khác bao gồm chỉ tiêu ngứa và mất ngủ.

Các kết quả nghiên cứu giả dược có kiểm soát (SIM 79, SIM 80 và SIM 24) đã chứng minh rằng ciclosporin đã có hiệu quả trên phần lớn bệnh nhân bị viêm da dị ứng nặng; chỉ có 5 trên 80 bệnh nhân đã được điều trị bằng ciclosporin trong các nghiên cứu này bị điều trị thất bại. Kết quả của các nghiên cứu dài hạn đã chỉ ra rằng hiệu quả có thể duy trì tại mức liều nhỏ hơn 5 mg/kg/ngày trong quá trình điều trị của các nghiên cứu này, mặc dù khó đánh giá ảnh hưởng của quá trình tự nhiên của bệnh trên kết quả dài hạn. Trong nghiên cứu SIM SF04, lần lượt 43% và 52% bệnh nhân tái phát 2 tuần sau khi ngừng điều trị bằng ciclosporin lần đầu và lần thứ hai; tỉ lệ tái phát tăng lên tương ứng 71 và 87% sau 6 tuần.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Khi uống, ciclosporin không cho chứng cứ về độc tính gây biến dị hoặc gây quái thai trong các hệ thống thử nghiệm chuẩn [mỗi ngày cho uống 17 mg/kg (chuột cống) và 30 mg/kg (thỏ)]. Với các liều độc (chuột cống: 30 mg/kg và thỏ: 100 mg/kg mỗi ngày), ciclosporin có độc tính với phôi thai như đã thấy có sự tăng tỷ lệ súc vật chết trước và sau khi sinh, và giảm cân nặng của bào thai cùng với chậm tạo xương.

Trong hai công trình nghiên cứu đã công bố, thỏ tiếp xúc với ciclosporin trong tử cung của thỏ mẹ (tiêm dưới da mỗi ngày 10 mg/kg) đã cho thấy có giảm số đơn vị thận, phì đại thận, tăng huyết áp hệ thống và suy thận tiến triển tới 35 tuần tuổi.

Chuột cống cái có chữa tiêm tĩnh mạch mỗi ngày 12 mg/kg ciclosporin (gấp 2 lần liều tiêm tĩnh mạch khuyến cáo cho người) đã làm cho thai tăng tần số khuyết tật ở vách ngăn tâm thất.

Những phát hiện trên chưa được chứng minh ở các loài súc vật khác và có liên quan đến người hay không cũng chưa biết.

Những nghiên cứu gây ung thư đã tiến hành trên chuột cống và chuột nhắt cả 2 giống. Nghiên cứu 78 tuần trên chuột nhắt cho thấy, với các liều 1-4-16 mg/kg mỗi ngày, bằng chứng cho thấy có khuynh hướng rõ rệt về u lymphô bào ở chuột cống và tăng rõ rệt tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào gan ở chuột đực dùng liều trung bình khi so sánh với giá trị ở lô chứng. Nghiên cứu cho chuột cống dùng thuốc 24 tháng với liều 0,5-2-8 mg/kg mỗi ngày, với liều thấp cũng gặp tỷ lệ u tuyến tế bào đảo tuyến tụy vượt rõ rệt tỷ lệ ở nhóm chứng. Ung thư biểu mô tế bào gan và u tuyến đảo tụy tạng không thấy phụ thuộc liều lượng.

Ảnh hưởng tới khả năng sinh sản trong các nghiên cứu ở chuột cống đực và cái chưa được chứng minh

Ciclosporin không có độc tính gây biến dị/độc tính với gien trong test Ames, test v79-hgprt, test nhân nhỏ trên chuột nhắt và hamster Trung quốc, test sai lạc thể nhiễm sắc ở tủy xương của hamster Trung quốc, thử nghiệm chết trội ở chuột nhắt và test sửa chữa DNA ở tinh trùng chuột nhắt dùng thuốc. Một nghiên cứu phân tích sự trao đổi nhiễm sắc tử (SCE) được gây cảm ứng bởi ciclosporin có sử dụng tế bào lymphô của người *in vitro* cho thấy có tác dụng dương tính (tức là gây cảm ứng SCE) khi dùng nồng độ cao của hệ thống này.

Sự tăng tỷ lệ u ác tính là biến chứng được công nhận của sự ức chế miễn dịch ở các bệnh nhân ghép tạng. Những dạng hay gặp nhất của tân sinh là u lymphô bào không Hodgkin và ung thư biểu mô ở da. Nguy cơ u ác tính trong khi dùng ciclosporin sẽ cao hơn bình thường ở người khỏe mạnh, nhưng tương đương với ở bệnh nhân dùng các thuốc ức chế miễn dịch khác. Có báo cáo rằng khi giảm hoặc ngừng thuốc ức chế miễn dịch có thể giúp thoái lui các tổn thương.

TÁ DƯỢC

Dung dịch uống

Alpha-tocopherol, ethanol khan, propylen glycol, dầu ngô mono-di-triglycerid, macrogolglycerol hydroxystearat (Dược điển châu Âu)/dầu thầu dầu polyoxyl 40 hydrogen hóa (Dược Điển Mỹ). Dung dịch uống Sandimmun Neoral chứa 12% ethanol tt/tt (9,5% kl/tt) (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

TƯƠNG Kỵ

Chưa có

BẢO QUẢN

Dung dịch uống Sandimmun Neoral cần phải bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30°C, nhưng không dưới 20°C trong hơn 1 tháng, vì dung dịch có chứa các thành phần dầu thiên nhiên dễ bị rắn ở nhiệt độ thấp. Sẽ tạo dạng như thạch nếu bảo quản < 20°C, tuy nhiên sẽ hồi phục với nhiệt độ 30°C. Có thể luôn luôn nhận thấy các mảnh nhỏ hoặc cặn nhẹ. Hiện tượng này không có ảnh hưởng tới hiệu lực và độ an toàn của thuốc và phải định liều bằng ống pipet để đảm bảo chính xác. Sau khi mở, dung dịch uống Sandimmun Neoral nên dùng trong 2 tháng.

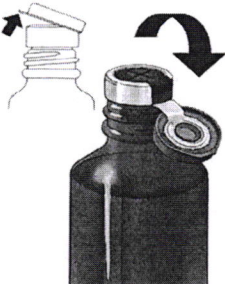
Không nên dùng Sandimmun Neoral sau hạn dùng ghi chữ "EXP" ở bao bì.



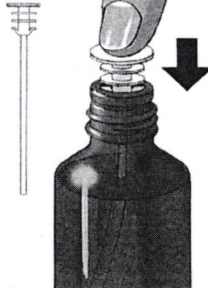
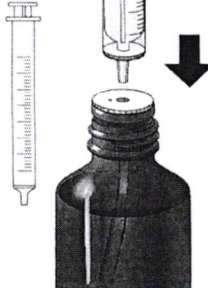
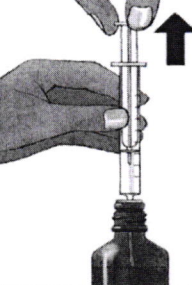
Sandimmun Neoral phải để xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ THAO TÁC

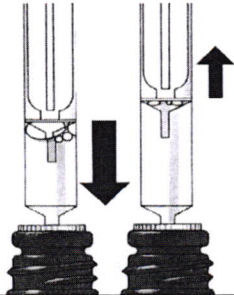
Hướng dẫn sử dụng và thao tác dung dịch uống Sandimmun Neoral

Dung dịch uống Sandimmun Neoral được cung cấp thêm 2 bơm tiêm để đo liều dùng. Bơm tiêm 1 mL để đo liều dùng ít hơn hoặc bằng 1 mL (mỗi vạch chia 0,05 mL tương đương với 5 mg ciclosporin). Bơm tiêm 4 mL để đo liều dùng lớn hơn 1 mL đến 4 mL (mỗi vạch chia 0,1 mL tương đương với 10 mg ciclosporin).

1.	Kéo nắp lọ ở giữa vòng kim loại ra	
----	------------------------------------	---

2.	Xé đứt hoàn toàn vòng xi gấn	
3.	Rút nút đen ra và vứt đi	
4.	Đẩy ống có nút trắng vào trong cổ chai	
5.	Chọn bơm tiêm tùy thuộc vào thể tích được chỉ định. Đối với thể tích ít hơn 1 mL hoặc bằng 1 mL, dùng bơm tiêm 1 mL. Đối với thể tích lớn hơn hơn 1 mL, dùng bơm tiêm 4 mL. Ấn đầu bơm tiêm vào trong nút trắng	
6.	Rút lên thể tích dung dịch được chỉ định (vị trí phần dưới của vòng pittông ở vạch chia tương ứng với thể tích được chỉ định)	

Handwritten signature

7.	Đuổi mọi bọt to trong ống bằng cách ấn xuống và rút pít-tông lên vài lần trước khi rút bơm tiêm chứa liều thuốc đã được chỉ định ra khỏi chai. Sự có mặt của vài bọt nhỏ không quan trọng gì và không hề có ảnh hưởng chút nào tới liều lượng thuốc.	
8.	Đẩy thuốc khỏi ống tiêm và cho thuốc vào một cốc nhỏ đã đựng một lượng nước ép quả nào đó, nhưng không được dùng nước ép quả bưởi. Tránh không để bơm tiêm tiếp xúc với nước trong cốc. Có thể trộn đều thuốc với dịch nước ép trước khi uống. Khuấy đều và uống hết ngay một lần chỗ dịch đã trộn. Sau khi đã trộn, uống thuốc ngay lập tức sau khi pha chế!	
9.	Sau khi sử dụng, lau chùi bên ngoài ống tiêm chỉ bằng vải khô và đặt bơm tiêm vào chỗ cũ. Nút trắng và ống vẫn để lại trong chai. Đóng chai lại với nắp được cung cấp.	

Sử dụng tiếp tục

Bắt đầu từ điểm 5.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 chai thủy tinh 50 ml dung dịch uống

NHÀ SẢN XUẤT

Delpharm Huningue S.A.S
Site Industriel de Huningue
26, rue de la Chapelle – 68330 Huningue, Pháp.
Cho Novartis Pharma AG, Basel, Thụy Sĩ.

Tờ hướng dẫn sử dụng cho toàn cầu

Ngày phát hành thông tin: tháng 2 năm 2012
® = nhãn hiệu đã đăng ký
Phiên bản VN: tháng 2 năm 2012.



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

PHARMACEUTICALS