

 **NOVARTIS**

Rx Sandimmun Neoral®

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

THUỐC ĐỘC

Độc xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

THÀNH PHẦN

Thành phần hoạt chất

Dung dịch uống chứa 100 mg ciclosporin mỗi 1 ml. Mỗi kg 50 ml chứa 5.000 mg ciclosporin.

Thành phần tá dược

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

DẠNG BẢO CHẾ

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

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 được 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 của thuốc 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, ghép phổi hợp tim-phổi, 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 màng bồ đào sau đang trong giai đoạn hoạt tính, đe dọa thị giác và có nguồn gốc không nhiễm khuẩn ở bệnh nhân mà cách trị liệu thông thường đã thất bại hoặc gây nên những tác dụng phụ không thể chấp nhận được.

Điều trị viêm màng bồ đào Behcet với những cơn viêm lặp đi lặp lại, ảnh hưởng đến võng 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 tổn thiếu, xơ hóa cầu thận khu trú từng phần hoặc viêm cầu thận màng.

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

Viêm khớp dạng thấp

Điều trị viêm khớp dạng thấp nặng, đang hoạt động.

Bệnh vẩy nến

Điều trị bệnh vẩy nến nặng ở bệnh nhân mà cách trị liệu thông thường là không thích hợp hoặc không hiệu quả.

Viêm da cơ địa

Sandimmun Neoral được chỉ định cho bệnh nhân bị viêm da cơ địa nặng khi cần phải điều trị toàn thân.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Liều dùng

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 được động học của thuốc (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC), liều dùng cần được chuẩn độ cho từng cá nhân 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 bất lợi 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 do bệnh ngoài chỉ định ghép tạng, việc theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu có giá trị hạn chế ngoại trừ trong trường hợp thất bại điều trị ngoài dự đoán hoặc tái phát, khi mà việc theo dõi nồng độ thuốc có thể thích hợp để củng cố khả năng xảy ra các tình huống như nồng độ rất thấp do không tuân thủ điều trị, giảm hấp thu đường tiêu hóa hoặc tương tác được động học (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Đối tượng bệnh nhân chung

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

Khi dùng dung dịch Sandimmun có 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 tủy xương

Liều khởi đầu cần dùng vào ngày trước khi ghép. Trong đa số trường hợp, Sandimmun tiêm truyền tĩnh mạch (i.v.) được chọn 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 Sandimmun Neoral cao hơn 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, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ (GVHD) xảy ra sau khi ngừng dùng ciclosporin, nhưng thông thường thì bệnh nhân đáp ứng thuận lợi khi điều trị trở lại. Trong những trường hợp như vậy, nên dùng một liều uống khởi đầu là 10 đến 12,5 mg/kg, tiếp theo sau bằng liều uống duy trì trước đó mà có đáp ứng dùng hàng ngày. Cần dùng liều thấp ciclosporin 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 lần xét nghiệm, 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 được chấp nhận là đường uống (Dạng đậm đặc pha truyền tĩnh mạch không được phép 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.
- Nên ngừng điều trị với Sandimmun Neoral nếu bệnh nhân không đạt được đáp ứng thỏa đáng trong một thời gian nhất định (thông tin cụ thể xem bên dưới) hoặc liều hiệu quả không tương thích với các hướng dẫn an toàn đã có.

Viêm màng bồ đào nội sinh

Để giúp làm truyền giảm bệnh, nên dùng liều uống khởi đầu là 5 mg/kg mỗi ngày, chia làm 2 lần, dùng cho tới khi truyền giảm viêm hoạt tính đáng kể hoặc cải thiện được thị lực. Trong trường hợp không có cải thiện, có thể tăng liều tới 7 mg/kg/ngày trong một thời gian có hạn định.

Để đạt được sự truyền 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 dùng Sandimmun Neoral chưa kiểm soát được đầy đủ tình trạng bệnh.

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

Hội chứng thận hư

Để làm truyền giảm bệnh, liều khuyến cáo mỗi ngày được chia làm 2 lần uống.

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

- 5 mg/kg cho người lớn, và
- 6 mg/kg cho 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 đơn trị liệu Sandimmun Neoral không đủ hiệu lực, đặc biệt với bệnh nhân kháng steroid.

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

Điều chỉnh liều theo từng cá thể bệnh nhân, tùy thuộc vào hiệu lực (protein-niêu) và độ an toàn (chủ yếu 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 đầu trị liệu, liều khuyến cáo mỗi ngày là 3 mg/kg, chia làm 2 lần uống. Nếu chưa đủ hiệu quả, liều hàng ngày có thể tăng dần theo sự dung nạp, nhưng không được dùng quá 5 mg/kg mỗi ngày. Để đạt được hiệu quả hoàn toàn, điều trị Sandimmun Neoral có thể cần đến 12 tuần.

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

Có thể phối hợp Sandimmun Neoral với corticoid liều thấp và/hoặc thuốc chống viêm không steroid (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Cũng có thể phối hợp Sandimmun Neoral với methotrexat liều thấp mỗi tuần nếu bệnh nhân không có đáp ứng đầy đủ khi dùng methotrexat đơn trị, bằng cách dùng liều khởi đầu 2,5 mg/kg Sandimmun Neoral, chia làm 2 lần uống trong ngày, với sự lựa chọn liều khi độ dung nạp cho phép.

Bệnh vẩy nến

Do tính thay đổi của bệnh này, điều trị nên được cá thể hóa cho từng bệnh nhân. Để giúp làm truyền 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 có các tổn thương vẩy nến không đáp ứng thỏa đáng 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 về an toàn đã thiết lập được (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).



Liều khởi đầu mỗi ngày 5 mg/kg đã được chứng minh cho bệnh nhân trong tình trạng cần phải cải thiện nhanh. Có thể ngừng dùng Sandimmun Neoral khi đã đạt được đáp ứng mong muốn, và sự tái phát sau đó được kiểm soát bằng cách bắt đầu sử dụng lại Sandimmun Neoral với liều có hiệu quả 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 có hiệu quả và không nên vượt quá mỗi ngày 5 mg/kg Viêm da cơ địa

Do tính chất hay thay đổi của bệnh này, điều trị nên được cá thể hóa theo từng bệnh nhân. Khoảng liều khuyến cáo mỗi ngày là 2.5 - 5 mg/kg, chia làm 2 lần uống. Nếu liều khởi đầu 2.5 mg/kg ngày 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 bệnh nghiêm trọng, sự kiểm soát nhanh và đầy đủ của bệnh này sẽ có đạt hơn, nếu dùng liều khởi đầu mỗi ngày là 5 mg/kg. Có thể giảm liều dần dần một khi đã đạt được đáp ứng mong muốn, và nếu có thể, nên ngừng dùng Sandimmun Neoral. Có thể quản lý sự tái phát bệnh sau đó bằng một liều 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 quả và được 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 chủ yếu qua thận và được đóng gói của nó không bị ảnh hưởng bởi suy thận (xem phần **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**). Tuy nhiên, do khả năng gây độc thận (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**), khuyến cáo cần theo dõi chức năng thận cẩn thận (xem phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG** - phần **Tất cả chỉ định**).

Các 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 cuối 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 SÀNG**). 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 SÀNG**).

Trẻ em

Kinh nghiệm dùng ciclosporin ở trẻ em vẫn còn hạn chế. Các nghiên cứu lâm sàng bao gồm trẻ em từ 1 năm tuổi sử dụng liều ciclosporin chuẩn không gặp vấn đề đặc biệt nào. 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 cho trẻ em mắc bệnh thuộc các chỉ định không phải ghép tạng, ngoại trừ 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 ciclosporin 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 đường uống, có 17,5% số bệnh nhân bằng hoặc trên 65 tuổi. Những bệnh nhân này đã phát sinh tăng huyết áp tâm thu hơn và dễ có tăng creatinin-huyết thanh lên ≥ 50% cao hơn mức ban đầu sau khi dùng thuốc 3-4 tháng.

Nghiên cứu lâm sàng với ciclosporin ở người bệnh ghép tạng và bệnh nhân vẩy nến không bao gồm đủ số người ≥ 65 tuổi để xác định xem họ có đáp ứng khác với người trẻ tuổi hay không. Các nghiên cứu 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, phân tích lâm sàng cao hơn và 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 đáy của ciclosporin trong máu bản phần là tương đương. Tuy vậy ở nhiều bệnh nhân, nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{max}) cao hơn và mức lưu trữ thuốc (AUC) tăng lên. Ở một số ít bệnh nhân, nồng độ 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 tử mật, bệnh nhân ghép gan có kèm ở một hay tất cả mắt 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 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 đổi 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 đổi thuốc hoặc nếu nồng độ creatinin huyết thanh tăng hơn 30% so với nồng độ trước khi dùng Sandimmun qua hơn 1 lần xét nghiệm, thì cần giảm liều thuốc (xem cả mục "Thận trọng bổ sung" trong phần **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**). Cũng cần theo dõi nồng độ đáy của thuốc trong máu trong trường hợp có độc tính hoặc không có hiệu quả như dự đoán với ciclosporin.

Chuyển đổi giữa các dạng bào chế ciclosporin đường uống

Việc chuyển từ ciclosporin dạng uống này sang một dạng uống khác cần phải được thực hiện thận trọng và có sự giám sát của bác sĩ. Khởi đầu một dạng bào chế mới cần được thực hiện cùng với việc theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu để đảm bảo rằng nồng độ ciclosporin vẫn được 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 quả bưởi để pha loãng (xem phần **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC**). Không để ống bơm rút thuốc tiếp xúc với dung dịch dùng pha loãng thuốc. Nếu ống bơm rút thuốc cần được làm sạch, chỉ lau bên ngoài ống bằng khăn giấy khô mà không được rửa (xem mục **Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ**).

Không được tiêm.

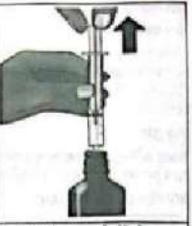
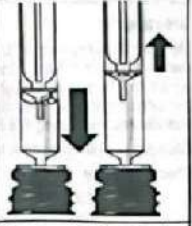
Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ

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

Dung dịch uống Sandimmun Neoral được cung cấp thêm 2 ống bơm rút thuốc để đo liều dùng. Ống bơm 1 mL để đo liều dùng ít hơn hoặc bằng 1 mL (mỗi vạch chia 0,05 mL tương đương với 5 mg ciclosporin). Ống bơm 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).

Cách sử dụng ban đầu dung dịch uống Sandimmun Neoral

1. Kéo nắp chai ra giữa vòng kim loại ra	
2. Xé đứt hoàn toàn vòng xi-gan	
3. Rút nút đen ra và vứt đi	
4. Đẩy ống có nút trắng cho gắn chặt vào trong cổ chai	
5. Chọn ống bơm rút thuốc tùy thuộc vào thể tích được chỉ định. Đối với thể tích ít hơn 1 mL hoặc bằng 1 mL, dùng bơm 1 mL. Đối với thể tích lớn hơn 1 mL, dùng bơm 4 mL. Ấn đầu bơm vào trong nút trắng	

Rút lên thể tích dung dịch được chỉ định (vị trí phần dưới của vòng pitông ở vạch chia tương ứng với thể tích được chỉ định)	
Đuổi mọi bọt trong ống bằng cách ấn xuống và rút pit-tông lên và lần trước khi rút bơm 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.	
Đẩy thuốc khỏi ống bơm 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 ống bơm 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 cho dịch đã trộn. Sau khi đã trộn, uống thuốc ngay lập tức sau khi pha chế!	
Sau khi sử dụng, lau chùi bên ngoài ống tiêm chỉ bằng vải khăn giấy 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.

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

Phối hợp với các thuốc chứa Hypericum perforatum (cỏ St John's) (xem phần **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC**).

Phối hợp với các thuốc là cơ chất của bơm tổng đa thuốc P-glycoprotein hoặc các protein vận chuyển anion hữu cơ (OATP) và những thuốc làm tăng nồng độ thuốc này trong máu có liên quan đến những biến cố trầm trọng và/hoặc đe dọa tính mạng. Ví dụ như bosentan, dabigatran etexilate và aliskiren (xem phần **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC**).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

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

U lympho bào và các bệnh ác tính khác
Cũng giống như các thuốc ức chế miễn dịch khác, ciclosporin làm tăng nguy cơ u lympho bào và các bệnh ác tính khác, đặc biệt là bệnh của da. Sự tăng nguy cơ có vẻ liên quan tới mức độ và thời hạn ức chế miễn dịch hơn là việc sử dụng các loại thuốc đặc hiệu. Vì vậy một chế độ điều trị chưa nhiều loại thuốc ức chế miễn dịch (bao gồm cả ciclosporin) đều cần phải sử dụng thận trọng, vì có thể dẫn tới các rối loạn tăng sinh lympho bào và các u của tạng đặc, một số u có thể gây tử vong (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**).

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, thường là các mầm bệnh cơ hội. Việc kích hoạt nhiễm Polyomavirus tiềm ẩn có thể gây ra bệnh thận do Polyomavirus (PVAN), đặc biệt là hội chứng BK virus (BKVN), hoặc bệnh lý chất trắng da ở tiến triển do JC virus đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng ciclosporin. Những tình trạng này thường liên quan tới việc dùng quá liều hoặc 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 BẤT LỢI**).

Độc tính trên thận cấp và mạn tính
Một biến chứng hay gặp và nghiêm trọng là tăng creatinin và ure trong huyết thanh, có thể gặp trong vài tuần đầu sử dụng ciclosporin. Những thay đổi chức năng này 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 có thể phát triển các thay đổi về cấu trúc của thận (như thoái hóa hyalin tiểu động mạch, teo ống thận, xơ thận kẽ) vốn cần phải phân biệt với các thay đổi do thải ghép mạn tính ở bệnh nhân ghép thận, (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**). Cần theo dõi chặt chẽ các thông số đánh giá chức năng thận. Có thể cần đến giảm liều thuốc khi thấy có các giá trị bất thường (xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG** và phần **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**).

Độc tính trên gan và tổn thương gan
Ciclosporin 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 BẤT LỢI**). Để có báo cáo theo yêu cầu và báo cáo tự phát sau khi thuốc lưu hành các trường hợp nhiễm độc gan và tổn thương gan bao gồm vàng da ứ mật, viêm gan và suy gan ở bệnh nhân điều trị với ciclosporin. Hầu hết các báo cáo bao gồm những bệnh nhân mắc thêm các bệnh đáng kể khác, các bệnh tiềm ẩn, và những yếu tố gây nhiễm 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 BẤT LỢI**). Cần 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 DÙNG VÀ CÁCH DÙNG** và phần **DƯỢC LÝ LÂM SÀNG**).

Người già 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 ciclosporin bệnh nhân ghép tạng, thường xuyên theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu là một biện pháp an toàn quan trọng (xem phần **LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Để theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu toàn phần, phương pháp kháng thể đơn dòng đặc hiệu để đo lường thuốc chính thường được chọn; phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) cũng được dùng để đo thuốc chính và cũng được sử dụng tốt. Khi sử dụng huyết tương hoặc huyết thanh, cần tuân theo quy trình và 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 DÙNG VÀ CÁCH DÙNG**).

Tăng huyết áp
Cần theo dõi đầu huyết áp khi dùng ciclosporin, khi gặp tăng huyết áp, phải dùng thuốc chống tăng huyết áp thích hợp (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**). Ưu tiên sử dụng thuốc chống tăng huyết áp không ảnh hưởng đến dược động học của ciclosporin, như lisinapril (xem phần **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC**).

Tăng lipid máu
Vi ciclosporin 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 đầu tiên điều trị. Khi gặp tăng lipid máu, cần hạn chế ăn mỡ và, nếu thích hợp, thì cần nhắc để giảm liều thuốc (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**).

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 BẤT LỢI**). Cần 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, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC**). Cần kiểm tra nồng độ kali máu trong những trường hợp trên.

Giảm magesi máu
Ciclosporin làm tăng độ thanh lọc của magesi, điều này có thể dẫn tới giảm nồng độ magesi máu có triệu chứng, đặc biệt trong giai đoạn quanh kỳ ghép tạng (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**). Vì vậy, cần kiểm tra nồng độ magesi máu trong giai đoạn quanh kỳ ghép tạng, đặc biệt khi có các triệu chứng tiêu hiệu thần kinh. Nếu cần nhắc thấy cần thiết, có thể bổ sung thêm magesi.

Tăng acid uric máu
Cần thận trọng với bệnh nhân có tăng acid uric máu (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**).

Tiền chứng véc-xin sống giảm độc lực
Trong khi dùng ciclosporin, tiền chứng có thể bị giảm hiệu lực; cần tránh dùng các véc-xin sống giảm độc lực.

Tương tác thuốc
Cần thận trọng khi dùng phối hợp ciclosporin với các thuốc làm tăng hoặc giảm đáng kể nồng độ ciclosporin trong huyết tương thông qua việc ức chế hay cảm ứng CYP3A4 và/hoặc P-glycoprotein (xem phần **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC**).

Cần giảm sát các độc tính trên thận khi bắt đầu sử dụng ciclosporin với các hoạt chất làm tăng nồng độ ciclosporin hoặc với các thuốc hiệp đồng gây độc trên thận (xem phần **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC**).

Nên tránh sử dụng đồng thời ciclosporin và tacrolimus (xem phần **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC**).

Ciclosporin là một chất cảm ứng CYP3A4, P-glycoprotein bơm tổng đa thuốc và các protein vận chuyển anion hữu cơ (OATP) và có thể làm tăng nồng độ trong máu của các chất là cơ chất của các enzyme và chất vận chuyển này khi dùng đồng thời. Cần thận trọng khi dùng đồng thời ciclosporin với những thuốc này hoặc tránh sử dụng đồng thời (xem phần **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC**).

Ciclosporin làm tăng nồng độ của các chất ức chế HMG-CoA-reductase (các statin). Khi dùng đồng thời với ciclosporin, cần giảm liều của statin và nên tránh dùng đồng thời với một số statin nhất định dựa theo những khuyến cáo trên toa của các statin này. Dùng statin cần tạm thời hoãn lại hoặc ngưng hẳn ở bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng bệnh cơ hoặc ở người đã gặp các yếu tố nguy cơ tổn thương thận nghiêm trọng, bao gồm suy thận, bệnh thận thứ phát sau tiểu cầu vẩn (xem phần **TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC**).

Sau khi dùng phối hợp ciclosporin và lecanidipin, diện tích dưới đường cong nồng độ (AUC) của lecanidipin tăng gấp ba lần và diện tích dưới đường cong nồng độ của ciclosporin tăng 21%. Vì vậy, nên tránh dùng kết hợp ciclosporin cùng với lecanidipin. Việc sử dụng ciclosporin sau 3 giờ sau khi sử dụng lecanidipin không làm thay đổi AUC của lecanidipin nhưng AUC của ciclosporin tăng lên 57%. Do đó, phối hợp này cần dùng thận trọng với khoảng cách sử dụng 2 thuốc ít nhất là 3 giờ.

đặc biệt: Ethanol

m để y giảm lượng ethanol (xem phần **THÀNH PHẦN**) khi dùng cho phụ nữ có thai và cho con bú mẹ, ở những bệnh nhân bị bệnh thận hoặc động kinh, bệnh nhân nghiện rượu, hoặc nếu dùng Sandimmun Neoral cho trẻ em.

những thận trọng bổ sung trong các chỉ định không phép tặng

nh 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, nhiễm trùng không kiểm soát được, hoặc bất cứ dạng nào của ung thư thì đều không nên dùng ciclosporin.

những thận trọng bổ sung trong viêm màng bồ đào nội sinh

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 ban đầu trong hơn một lần định lượng, thì cần giảm liều Sandimmun Neoral tới 25 - 50%. Nếu tăng quá 50% so với mức ban đầu, nên xem xét việc giảm liều. Những khuyến cáo này cũng áp dụng ngay cả khi các giá trị xét nghiệm của bệnh nhân nằm trong khoảng giá trị xét nghiệm bình thường.

En 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.

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

ững thận trọng bổ sung trong hội chứng thận hư

ndimmun 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 ban đầu trong hơn một lần xét nghiệm thì cần giảm 25 - 30% liều Sandimmun Neoral. Nếu tăng quá 50% so với mức ban đầu, nên xem xét việc giảm liều thêm nữa. Bệnh nhân có chức năng thận lúc ban đầu bất thường cần khởi đầu bằng liều 50 ngày 2.5 mg/kg và phải được theo dõi rất cẩn thận.

một số bệnh nhân, có thể có khó khăn để phát hiện rối loạn chức năng thận gây nên do Sandimmun Neoral, vì có những thay đổi về ức năng thận liên quan tới chính hội chứng thận hư. Điều này giải thích tại sao trong những trường hợp hiếm đã quan sát thấy ững thay đổi cấu trúc thận do dùng Sandimmun Neoral mà không có tăng creatinin-huyết thanh. Vì vậy, cần phải cân nhắc làm sinh xét thận cho bệnh nhân có bệnh thận có thay đổi tới thiếu phụ thuộc steroid và điều trị Sandimmun Neoral đã duy trì được hơn 1 năm.

ình thoái cổ báo cáo về các bệnh lý ác tính (bao gồm u lymphô Hodgkin) ở bệnh nhân có hội chứng thận hư dùng thuốc ức chế miễn dịch (bao gồm cả ciclosporin).

hững thận trọng bổ sung trong viêm khớp dạng thấp

I Sandimmun Neoral có thể làm suy giảm chức năng thận, cần xác thực mức 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 cách mỗi 2 tuần trong 3 tháng đầu điều trị và sau đó là mỗi tháng 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 các thuốc dùng đồng trị với ciclosporin và vào các bệnh đồng trị. Cần kiểm tra thường xuyên hơn nếu có tăng liều Sandimmun Neoral hoặc khi dùng đồng trị với thuốc chống viêm không steroid (NSAID) hoặc có tăng liều của NSAID (xem phần **TUANG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC**).

ếu creatinin huyết thanh vẫn tăng quá 30% so với mức ban đầu trong hơn 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 **TUANG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC**).

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

hững thận trọng bổ sung trong bệnh vẩy nến

I 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 mỗi 2 tuần trong 3 tháng đầu điều trị. Sau đó, nếu creatinin ổn định, cần xét nghiệm theo khoảng cách từng tháng. Nếu creatinin huyết thanh tăng mà giữ mức tăng > 30% so với mức ban đầu trong hơn 1 lần xét nghiệm, thì phải giảm liều Sandimmun Neoral tới 25-50%. Nếu tăng quá 50% so với mức ban đầu, 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 một trong quá trình điều trị, có tăng huyết áp mà không kiểm soát được bằng liệu pháp thích hợp (xem phần **TUANG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC**).

Chỉ dùng cho người cao tuổi khi có bệnh vẩy 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 vẩy nến.

Với bệnh nhân vẩy nến dùng ciclosporin, cũng như với người dùng thuốc ức chế miễn dịch cổ điển, đã có báo cáo các bệnh lý ác tính (đặc biệt ở da). Những tổn thương ở da không đặc hiệu cho vẩy nến, nhưng nghi là ác tính hoặc tiền-ác tính cần được sinh thiết trước thì khởi đầu dùng Sandimmun Neoral. Bệnh nhân có thay đổi 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 vẩy 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 tia xạ cực tím B hoặc quang hóa liệu pháp PUVA.

Những thận trọng bổ sung 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 mỗi 2 tuần trong 3 tháng đầu điều trị. Sau đó, nếu creatinin ổn định, cần xét nghiệm theo khoảng cách từng tháng. Nếu creatinin-huyết thanh tăng > 30% so với mức ban đầu trong hơn 1 lần xét nghiệm, thì phải giảm 25-50% liều dùng Sandimmun Neoral. Nếu tăng quá 50% so với mức ban đầu, 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 thể kiểm soát bằng liệu pháp thích hợp (xem phần **PHẢN ỨNG BẤT LỢI**).

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 nhân bạch huyết bệnh thường kèm theo bùng phát viêm da cơ địa và mất đi tự phát không đối hoặc với sự cải thiện chung của bệnh. Cần theo dõi huyết áp theo dõi bệnh bạch huyết đặc biệt khi dùng ciclosporin. Nếu bệnh bạch huyết còn tồn tại, chỉ rằng đã cải thiện được bệnh nhân da, thì cần kiểm tra tăng sinh bạch cầu tiểu nhân, phát hiện trong đó tìm ra ác tính có 1/1000 bệnh nhân.

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. Tuy xảy ra nhiễm virus này, 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 phần **TUANG TÁC, TƯƠNG KÝ CỦA THUỐC**), 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 dùng đồng thời với chiếu xạ tia cực tím B hoặc dùng quang hóa liệu pháp PUVA.

PHẢN ỨNG BẤT LỢI

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 rối loạn chức năng thận, run, rậm lông, tăng huyết áp, tiêu chảy, chán ăn, buồn nôn và nôn.

Nhiều tác dụng phụ đi kèm với trị liệu ciclosporin là phụ thuộc liều và thường 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 như cầu sau khi ghép tạng, nên các tác dụng phụ thường phổ biến hơn, nghiêm trọng hơn với bệnh nhân ghép tạng so với bệnh nhân được điều trị do các chỉ định khác.

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 có tăng nguy cơ bị nhiễm trùng (ví dụ, 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 Polymavirus có thể dẫn đến bệnh thần do Polymavirus (PIAN) hoặc bệnh lý chất trắng do tiến triển do JC virus (PML). Các tương 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 bất lợi của thuốc từ các thử nghiệm lâm sàng

Các phản ứng bất lợi của thuốc từ các thử nghiệm lâm sàng (Bảng 1) được liệt kê bởi hệ thống phản loại tổ chức MedDRA. Trong mỗi phản loại hệ thống tổ chức, các phản ứng bất lợi của thuốc được xếp loại theo tần suất, đầu tiên là hay gặp nhất. Trong mỗi nhóm tần suất, phản ứng bất lợi 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 bất lợi của thuốc dựa vào quy ước sau đây: rất hay gặp (≥ 1/10), thường gặp (≥ 1/100), hiếm gặp (≥ 1/1.000, < 1/1.000), rất hiếm gặp (< 1/10.000), bao gồm cả các báo cáo lẻ tẻ.

Bảng 1 Các phản ứng bất lợi 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	Cơ giết, 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	Biếng ăn, nôn, khó chịu ở bụng, tiêu chảy, phôi đại lợi.
Hay gặp	Loét da 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	Mụn 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 phản ứng bất lợi của thuốc từ kinh nghiệm sau khi lưu hành thuốc (tần suất không rõ)

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

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

Các rối loạn về máu và hệ bạch huyết	
Bệnh huyết khối mạch, hội chứng tan huyết ure huyết, ban xuất huyết giảm tiểu cầu; thiếu máu; giảm tiểu cầu	
Các rối loạn về chuyển hóa và dinh dưỡng	
Tăng lipid máu, tăng acid uric máu, tăng kali máu, giảm magnes máu.	

Các rối loạn về hệ thần kinh

Bệnh não bao gồm Hội chứng Bénédy 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 và ảo, hôn mê, suy nhược, mất điều hòa tiểu não, phù da quang bao gồm phù gai thị, khiếm thị có thể thứ phát do tăng áp lực nội sọ lạnh tính, bệnh lý thần kinh ngoại vi, đau nửa đầu.

Các rối loạn về tiêu hóa

Viêm tụy cấp

Các rối loạn về gan mật

Nhiễm độc gan và tổn thương gan bao gồm ứ mật, vàng da, viêm gan, và suy gan với một số kết cục tử vong (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)

Các rối loạn về da và mô dưới da

Râm ngứa

Các rối loạn về cơ xương và mô liên kết

Bệnh cơ, cơ thất cơ, đau cơ, yếu cơ bắp, đau chi dưới

Các rối loạn về hệ sinh sản và vú

Chứng vô đẻ đàn ông

Các rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc

Mệt mỏi, tăng cân

Mô tả về các phản ứng bất lợi 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 mắc thêm các bệnh khác, các bệnh có từ trước, và những yếu tố gây thêm 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

Bệnh nhân điều trị bằng các chất ức chế calcineurin (CNIs), bao gồm ciclosporin và phác đồ bao gồm ciclosporin, có 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 ciclosporin. Các trường hợp độc tính trên thận cấp tính được báo cáo về rối loạn hằng định nội môi và điện giải, như là tăng kali máu, giảm magnes 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 thoái hyalin tiểu động mạch, teo ống thận và xơ hóa mô kẽ (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Đau chi dưới

Đã có một số báo cáo nặng nề về các trường hợp đau chi dưới liên quan đến ciclosporin. Đau chi dưới cũng được ghi nhận là một phần của hội chứng đau do cảm ứng chất ức chế Calcineurin (CIPS) như mô tả trong y văn.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA 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. Một số thuốc được ghi nhận là làm tăng hoặc giảm nồng độ trong huyết tương hoặc trong máu toàn phần của ciclosporin do gây cảm ứng hoặc ức chế enzym tham gia vào quá trình chuyển hoá ciclosporin, đặc biệt là CYP3A4.

Ciclosporin là một chất ức chế CYP3A4, P-glycoprotein vận chuyển ra ngoài của nhiều thuốc và các protein vận chuyển anion hữu cơ (OATP) và có thể làm tăng nồng độ huyết tương của thuốc dùng đồng thời là cơ chất của enzyme và/hoặc các chất vận chuyển này. Các thuốc được biết làm giảm hoặc tăng sinh khả dụng của ciclosporin ở những bệnh nhân ghép tạng cần thường xuyên xác định nồng độ ciclosporin và điều chỉnh liều ciclosporin, nếu cần, đặc biệt là khi bắt đầu dùng hoặc ngưng dùng của thuốc dùng phối hợp. Ở những bệnh nhân không ghép tạng, mối liên hệ giữa nồng độ thuốc trong máu và tác dụng trên lâm sàng ít được thiết lập hơn. Đối với những thuốc được biết làm tăng nồng độ ciclosporin khi dùng đồng thời, việc đánh giá chức năng thận thường xuyên và kiểm soát cẩn thận các tác dụng không mong muốn liên quan đến ciclosporin là hợp lý hơn so với xác định nồng độ thuốc trong máu.

Các thuốc làm giảm nồng độ ciclosporin

Tất cả các chất gây cảm ứng CYP3A4 và/hoặc P-glycoprotein đều có thể làm giảm nồng độ ciclosporin. Một số ví dụ về các thuốc làm giảm nồng độ ciclosporin như sau:

Barbiturate, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, nafcillin, sulfadiazine (linh mạch), rifampicin, octreotide, probucol, orlistat, Hypericum perforatum (cỏ St. John's), ticlopidine, sulfisoxazole, terfenadine, bosentan.

Các thuốc có chứa Hypericum perforatum (cỏ St. John's) không được sử dụng đồng thời với Neoral do nguy cơ làm nồng độ ciclosporin trong máu và do đó làm giảm tác dụng của thuốc (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Ritampicin gây cảm ứng chuyển hóa ở gan và ruột của ciclosporin. Có thể cần tăng liều của ciclosporin lên từ 3 đến 5 lần khi sử dụng đồng thời với các thuốc này.

Octreotide làm giảm hấp thu đường uống của ciclosporin và có thể cần tăng liều của ciclosporin lên 50% hoặc chuyển qua dùng đường tiêm.

Các thuốc làm tăng nồng độ ciclosporin

Tất cả các chất gây ức chế CYP3A4 và/hoặc P-glycoprotein đều có thể làm giảm nồng độ ciclosporin. Một số ví dụ như sau:

Nicardipin, metoprolol, thuốc ngừa thai (uống), methylprednisolone (liều cao), allopurinol, acid cholic và dẫn xuất, thuốc ức chế protease, imatinib, colchicine, nefazodone.

Kháng sinh Macrolide: Erythromycin có thể làm tăng nồng độ của ciclosporin từ 4 đến 7 lần, đôi khi dẫn đến độc tính trên thận. Clarithromycin đã được báo cáo làm tăng nồng độ của ciclosporin 2 lần. Azithromycin làm tăng nồng độ ciclosporin lên khoảng 20%.

Kháng sinh nhóm Azole: Ketconazole, fluconazole, itraconazole và voriconazole có thể làm tăng hơn gấp đôi nồng độ ciclosporin. Verapamil làm tăng nồng độ của ciclosporin trong máu từ 2 đến 3 lần.

Việc sử dụng đồng thời với telaprevir làm tăng khoảng 4,64 lần nồng độ (AUC) của ciclosporin.

Amlodaron làm tăng đáng kể nồng độ trong máu của ciclosporin và nồng độ creatinin trong huyết thanh. Do amlodaron có thời gian bán hủy rất dài (khoảng 50 ngày), tương tác này vẫn có thể xảy ra sau một khoảng thời gian sau khi ngừng dùng thuốc.

Danazol đã được báo cáo là làm tăng nồng độ ciclosporin trong máu xấp xỉ 50%.

Dexamethasone (liều 90 mg/ngày) có thể làm tăng nồng độ ciclosporin trong máu lên đến 50%.

Imatinib có thể làm tăng nồng độ của ciclosporin khoảng 20%.

Tương tác thuốc và thức ăn

Đã có báo cáo về việc tăng sinh khả dụng của ciclosporin khi dùng đồng thời với bưởi và nước bưởi ép.

Tương tác thuốc có khả năng tăng độc tính trên thận

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 aminoglycosid (bao gồm gentamycin, tobramycin), amphotericin B, ciprofloxacin, vancomycin, trimethoprim (+ sulfamethoxazole), dẫn xuất của acid folic (ví dụ như bezafibrate, fenofibrate), thuốc kháng viêm không steroid (bao gồm diclofenac, naproxen, sulindac), melphalan, thuốc đối kháng thụ thể histamin H2 (ví dụ: cimetidin, ranitidin), methotrexate (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Khi dùng cùng với một thuốc có hiệp đồng gây độc với thận, cần tiến hành theo dõi chặt chẽ chức năng thận. Nếu suy chức năng thận rõ rệt, cần giảm liều của thuốc dùng đồng thời hoặc cân nhắc dùng thuốc thay thế.

Cần tránh dùng cùng lúc ciclosporin với tacrolimus do nguy cơ gây độc với thận và tương tác dược động học qua CYP3A4 và/hoặc P-gp (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Ảnh hưởng của ciclosporin lên các thuốc khác

Ciclosporin là một chất ức chế CYP3A4, P-glycoprotein vận chuyển ra ngoài của nhiều thuốc và các protein vận chuyển anion hữu cơ (OATP). Sử dụng đồng thời ciclosporin với các thuốc là cơ chất của CYP3A4, P-gp và OATP có thể làm tăng nồng độ huyết tương của thuốc dùng đồng thời là cơ chất của enzyme và/hoặc chất vận chuyển này.

Một số ví dụ được liệt kê dưới đây:

Ciclosporin có thể làm giảm độ thanh lọc của digoxin, colchicin, prednisolon, các thuốc ức chế HMG-CoA-reductase (các statin) và etoposide. Cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ nếu sử dụng đồng thời ciclosporin với bất kỳ thuốc nào trong những thuốc này nhằm phát hiện sớm những biểu hiện độc tính, theo sau là giảm liều hoặc ngưng sử dụng thuốc. Khi dùng đồng thời với ciclosporin, cần giảm liều của statin và nên tránh dùng đồng thời với một số statin nhất định dựa theo những khuyến cáo trên tờ của những thuốc này. Những thay đổi về nồng độ của một số statin thường dùng khi dùng cùng với ciclosporin được tổng kết trong Bảng 3. Trị liệu statin cần được tạm thời hoãn lại hoặc ngưng hẳn ở bệnh nhân có dấu hiệu và triệu chứng bệnh cơ hoặc ở người dễ gặp các yếu tố nguy cơ dẫn tới tổn thương thận nghiêm trọng, bao gồm suy thận, bệnh thận thứ phát sau tiểu cơ vãn.

Bảng 3 Những thay đổi về nồng độ của một số statin thường dùng khi dùng cùng với ciclosporin

Statin	Liều	Thay đổi nồng độ khi dùng đồng thời với ciclosporin
Atorvastatin	10-80 mg	8-10
Simvastatin	10-80 mg	8-8
Fluvastatin	20-80 mg	2-4
Lovastatin	20-40 mg	5-8
Pravastatin	20-80 mg	5-10
Rosuvastatin	5-40 mg	5-10
Pitavastatin	1-4 mg	4-6

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời ciclosporin với lecanidipin (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Sau khi dùng đồng thời ciclosporin và aliskiren, một cơ chất của P-gp, C_{max} của aliskiren tăng lên khoảng 2,5 lần và AUC khoảng 5 lần. Tuy nhiên, thông số dược động học của ciclosporin không thay đổi đáng kể. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời ciclosporin và aliskiren (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH). Không dùng đồng thời dabigatran etexilate và ciclosporin do ciclosporin ức chế hoạt động của P-gp (xem phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Ciclosporin dùng đồng thời với nifedipine có thể làm tăng tỷ lệ tăng sản lợi sọ với khi chỉ dùng riêng ciclosporin.

Diclofenac dùng đồng thời với ciclosporin làm tăng rõ rệt 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 của chuyển hóa lần đầu. Nếu dùng cùng lúc 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.

Có tăng creatinin-huyết thanh trong các nghiên cứu sử dụng everolimus hoặc sirolimus phối hợp với liều ciclosporin dạng vi nhũ tương. Độc tính này thường có hồi phục khi giảm liều ciclosporin. 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 dùng phối hợp.

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 chưa kali vì chúng có thể dẫn đến việc tăng có ý nghĩa kali trong huyết thanh (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Ciclosporin có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của repaglinide và do đó làm tăng nguy cơ hạ hạ đường huyết. Dùng phối hợp bosentan và ciclosporin ở người tình nguyện khỏe mạnh làm tăng nhiều lần nồng độ bosentan và giảm 35% nồng độ ciclosporin. Không dùng đồng thời ciclosporin với bosentan (xem tiểu mục ở trên Các thuốc làm giảm nồng độ ciclosporin và phần CHỐNG CHỈ ĐỊNH).

Dùng đa 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 doxorubicin, mitoxantrone, daunorubicin) ở những bệnh nhân ung thư khi tiêm tĩnh mạch đồng thời các kháng sinh anthracycline và liều rất cao ciclosporin.

Trong khi điều trị với ciclosporin, hiệu quả của vaccin có thể bị giảm và nên tránh sử dụng vaccin sống giảm độc lực.

Trẻ em

Các nghiên cứu về tương tác thuốc chỉ được thực hiện trên người lớn.

Tính tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

PHỤ NỮ CÓ KHẢ NĂNG MANG THAI, PHỤ NỮ CÓ THAI, CHO CON BÚ VÀ KHẢ NĂNG 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 có 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 ANTOÀN PHI 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 nhận tạng, bao gồm cả ciclosporin và phác đồ 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 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. Cũng cần lưu tâm đến hàm lượng ethanol khi dùng thuốc cho phụ nữ mang thai (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG).

Phụ nữ cho con bú

Ciclosporin bài tiết được qua sữa mẹ. Cần lưu tâm đến hàm lượng ethanol trong công thức của Sandimmun Neoral (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 bất lợi nghiêm trọng của thuốc 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

Chưa có dữ liệu về ảnh hưởng của ciclosporin trên khả năng thụ tinh của người còn hạn chế. Không có suy giảm về khả năng thụ tinh trong các nghiên cứu trên chuột đực và cái (xem mục DỮ LIỆU AN TOÀN PHI LÂM SÀNG).

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

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Liều gây chết 50% (LD₅₀) của ciclosporin đường uống là 2329 mg/kg (chuột nhắt), 1480 mg/kg (chuột cống) và > 1000 mg/kg (thỏ). LD₅₀ (liều chết) của ciclosporin là 148 mg/kg (chuột nhắt), 104 mg/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 dung nạp với những hậu quả về mặt lâm sàng tương đối nhẹ như nôn, buồn nôn, 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 vô ý dùng ciclosporin quá liều bằng đường truyền 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 thẩm tách được nhiều, mà cũng không được loại bỏ nhiều qua lọc máu bằng thận hoạt.

DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc ức chế miễn dịch, ức chế calcineurin

Mã ATC: L04A D01

Cơ chế tác động

Ciclosporin (còn gọi là ciclosporin A) là một polypeptid vòng gồm 11 acid amin. Là chất ức chế miễn dịch có hiệu lực trên sức 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 cả 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, 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 G₀ hoặc G₁ của chu kỳ tế bào và ức chế sự kết lymphokin gây nên do kháng nguyên bởi các tế bào T được hoạt hóa.

Mọi chứng cơ sở cho 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 ciclosporin ít có biến chứng nhiễm khuẩn hơn so với khi dùng tế bào ức chế miễn dịch khác.

Các cuộc ghép tạng đặc và tụy xương đã được thực hiện thành công trên người dùng ciclosporin 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 đường tĩnh mạch lâm 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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Khi dùng Sandimmun Neoral, thuốc cải thiện được nồng độ tiếp xúc của ciclosporin (AUC₀₋₁₂) tuyến tính với liều sự hấp thu ổn định hơn, và ít bị ảnh hưởng hơn bởi thức ăn dùng cùng lúc và bởi nhịp sinh học ban ngày, nếu so với Sandimmun. Những đặc điểm đó kết hợp với lợi điểm ít thay đổi về được động học của ciclosporin theo từng cá thể bệnh nhân, và sự tương quan mạnh hơn giữa nồng độ đầy với nồng độ tiếp xúc toàn thể thuốc (AUC₀₋₁₂). Kết quả của ưu điểm này là thời gian sử dụng Sandimmun Neoral trong ngày không cần linh hoạt 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 đầy trong máu toàn phần là giống nhau, qua đó giữ được khoảng nồng độ đầy 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.

Phân bố

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.

Chuyển hóa

Ciclosporin được sinh chuyển hóa mạnh để cho ra khoảng 15 chất chuyển hóa. Không có một con đường chuyển hóa đơn 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.

Thải trừ

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 trung bình khoảng từ 6,3 giờ với người tình nguyện khỏe mạnh với tới 20,4 giờ với bệnh nhân suy gan nặng (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 (V_{dss}) là 3,49 l/kg và độ thanh thải toàn thân (CL_T) 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 cuối 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.

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Chỉ định ghép tạng

Ghép tạng đặc

Hiệu quả của ciclosporin thể hiện trong 13 nghiên cứu toàn cầu đánh giá thành công của kỹ thuật 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 8 đến 8 mg/kg mỗi ngày như là liều duy trì (xem phần LIỀU DÙNG 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)
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 bệnh nhân) CsA + Pred (15) 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+ TDD Nhóm II: CsA ^b Nhóm III: CsA ^b Tất cả bệnh nhân dùng CS	Thận Nhóm I: 12 Nhóm II: 20 Nhóm III: 34
Nghiên cứu # 6 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	Mở, Ngẫu nhiên CsA+pred so với AZA+pred	Thận (Tổng số 41; 21 CsA)

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

TDD: ống dẫn lưu ngực (thoracic duct drainage); CsA: ciclosporin; CS: corticosteroids; Pred: prednisone; ATG: anti-thymocyte globulin; AZA: azathioprine; * CsA dùng liều đơn trong ngày ghép tạng và sau đó; †: CsA dùng 2-30 ngày trước khi ghép tạng, không có TDD; ‡: 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 công 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 C_{max} và giá trị diện tích dưới đường cong (AUC) của Sandimmun Neoral cao hơn Sandimmun.

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. Được đóng học	Tổng số 466 (373 chuyển sang SIM Neoral) 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 (45chuyển sang SIM Neoral)

SIM: Sandimmun; SIM Neoral: Sandimmun Neoral

Gi ghép gan

Trong ghép gan (xem Bảng 6), các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra tỷ lệ sống còn 1 năm của bệnh nhân trong nhóm dùng ciclosporin cao hơn nhóm chứng 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 quá trình lấy tạng ghép và quy trình bảo quản tạng ghép), hoặc tái phát của bệnh gan ban đầu.

Giai đoạn thải trừ cấp tính thường được kiểm soát bởi việc tăng sử dụng steroid khi một số giai đoạn độc thần được ghi nhận đã xử lý được 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 chuyển sử dụng azithromycin và steroids.

Bảng 6 Gi ghép tạng đặc – Các nghiên cứu ghép gan

Số nghiên cứu / Nước	Thiết kế	Cơ quan (N)	Bệnh nhân/ Màng ghép sống còn
Nghiên cứu #4 Mỹ	Nhóm đơn CsA+CS so với Theo dõi trong quá khứ với TDD	Gan (14)	71% (CsA) 32% (Theo dõi trong 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)

Gi ghép tim và tim - phổi

Trong ghép tim, các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng tỷ 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, tỷ 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 nghỉ ngơi 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 Gi ghép tạng đặc – Các nghiên cứu ghép tim và ghép tim/phổi

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

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

Gi 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 ngừa các biến chứng GVHD (theo dõi quá khứ trong các thử nghiệm mở) và liệu pháp steroid trong việc điều trị của thử nghiệm C-H-N. Tổng 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 cấp tính. Tổng số 20 bệnh nhân HLA không phù hợp cũng như một số 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. Tương hợp tỷ lệ sống có liên quan đến GVHD chỉ là 10/132 bệnh nhân (8%), thấp hơn nhiều so với kết quả trước đây với MTX có màng ghép (tỷ lệ sống >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 đáng kể để cấy ghép và nguy cơ tương đối khoảng 50% của phát triển GVHD lớn hơn Đột biến III (p=N.S.). Nghiên cứu ở Mỹ #5 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 đôi 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, 181 người được chẩn đoán là viêm màng bồ đào Behcet và 178 người chủ yếu 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 ít có cơn đau mắt dẫn đến 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 đi 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% cơn lại là thay đổi không thể đảo ngược được phát triển trong quá trình bệnh thực hiện khi khởi đầu điều trị bằng ciclosporin. Tỷ 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 nh (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 nh (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 nh 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 nh 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 nh. 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 nh tương đương với nghiên cứu ở bệnh nhân người lớn. Phần lớn các bệnh nhân phụ thuộc steroid đã chuyển giảm hoàn toàn. Sự thải trừ của ciclosporin bị ảnh hưởng bởi tuổi của bệnh nhân. Bệnh nhân nh thành thạo thuốc nhanh hơn bệnh nhân người lớn dựa trên cân nặng cơ thể. Vì thế bệnh nhân nh cần liều ciclosporin trên 1 kilogram cân nặng để đạt được nồng độ thuốc trong máu cao hơn ở bệnh nhân người lớn (xem phần LIỀU DÙNG 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 tỷ 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% số khớp đau và sưng và cải thiện 20% trong 2 trên 4 đánh giá là đánh giá toàn bộ của nghiên cứu viên, đánh giá toàn bộ của bệnh nhân, độ tàn phế, tốc độ lắng hồng cầu (ESR) cho các nghiên cứu 651 và 652 và 3 trên 5 đánh giá là đánh giá toàn bộ của nghiên cứu viên, đánh giá toàn bộ của bệnh nhân, 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 tính với ít nhất 20 khớp liên quan, đã thất bại ít nhất một thuốc viêm khớp dạng thấp chính, được xếp nhóm ngẫu nhiên 3:3:2 vào 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.

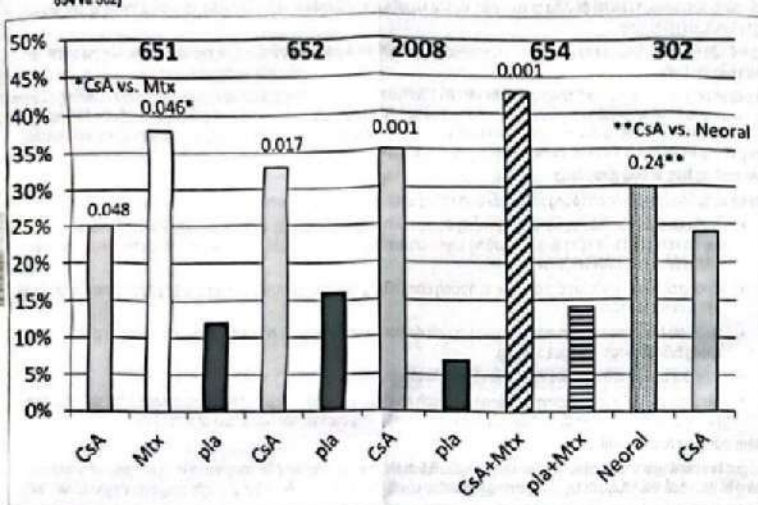
Nghiên cứu 652 thực hiện trên 250 bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp hoạt tính với > 6 chỗ đau khớp, đã thất bại ít nhất một thuốc viêm khớp dạng thấp chính, xếp nhóm ngẫu nhiên 3:3:2 vào một trong 3 nhóm sau: (1) liều ciclosporin 1,5 – 5 mg/kg/ngày, (2) liều ciclosporin 2,5-15 mg/tuần, hoặc (3) giả dược. 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 tính với > 6 khớp hoạt hóa, đã thất bại với điều trị bằng aspirin và vàng hoặc Penicillamine. Các bệnh nhân được xếp 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 và 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 3,8 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 xếp ngẫu nhiên chon 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 liều cyclosporin 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 được động học nhỏ hơn bao gồm 39 bệnh nhân (Nghiên cứu N101) và bởi một nghiên cứu đánh giá (Nghiên cứu OL8095) trong đó dùng thực phẩm như lượng 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 và hiệu quả đã được sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng, như điểm tổng quát và đánh giá toàn cầu thực hiện bởi các nhà nghiên cứu, thời gian tái phát, đánh giá diện tích bề mặt cơ thể bị viêm (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 liều khởi đầu 3 mg/kg/ngày tới 100% bệnh nhân điều trị với liều 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 15% PASI của 55% bệnh nhân điều trị bằng liều khởi đầu 2,5 mg/kg/ngày đến 87% bệnh nhân điều trị với liều 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 liều khởi đầu là 2,5 mg/kg/ngày.

Liều đa dụng

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 94). Liều 5 mg/kg/ngày được sử dụng ở cả 3 nghiên cứu. Ngoài ra, ba nghiên cứu nhân mô không đối chứng (SIM AD01, SIM AD02 và XL10085), một nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng, có liều (SIM AD 5-4-3-3-4-5) và một nghiên cứu đơn trung tâm (SIM SF04) đã 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 AD12, OL10065, SIM AD 5-4-3-3-4-5), liều của ciclosporin được điều chỉnh dựa trên độ an toàn và tác dụng

phụ. Trong các nghiên cứu mở, bệnh nhân đã được khởi đầu với liều thấp ciclosporin (25-30 mg/kg/ngày), sau đó được điều chỉnh nếu cần thiết. Trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng ngoại trừ OL 10901 mà vì nhu cầu ciclosporin với công thức ciclosporin thân dầu đã được sử dụng. Tổng số 378 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 nhân mô, phép đo hiệu quả chính là diện tích vùng da bị viêm và mức độ nặng của bệnh da. Các phép đo khác bao gồm biểu chỉ 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; tỷ lệ tái phát tăng lên tương ứng 71 và 87% sau 6 tuần.

ĐỒ LIỀU AN TOÀN PHỤ LÂM SÀNG

Khi uống, ciclosporin không có 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 phụ phối như đã thấy có sự tăng tỷ lệ sục 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, thử tiếp xúc với ciclosporin trong túi còng của thỏ mẹ (tiêm dưới da mỗi ngày 10 mg/kg) đã cho thấy có giảm số đom vệt tinh, phì đại thận, tăng huyết áp hệ thống và suy thận tiến triển tới 35 tuần tuổi.

Chuột cống cái có chứa tiềm tính mạch máu mỗi ngày 12 mg/kg ciclosporin tiếp 2 lần liều tiềm tính mạch huyết cao cho người) đã làm cho thai tăng tần số khuyết tật ở vòm ngăn tâm thất.

Những phát hiện trên chưa được chứng minh ở các loài súc vật khác và mối liên quan trên người còn chưa rõ.

Những nghiên cứu gây ung thư đã tiến hành trên chuột cống và chuột nhắt ở 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 lympho bào ở chuột cái và tăng rõ rệt tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào gan ở chuột đực dùng liều trung bình khi so sánh với giả trị ở lò chúng. 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 bảo tuyến tụy vượt rõ rệt tỷ lệ ở nhóm chứng. Ung thư biểu mô tế bào gan và u tuyến đảo tụy tăng 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 gen trong test Ames, test v79-hprt, test nhân nhũ 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 lympho 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 tổn thương là u lympho 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.

ĐIỀU KIỆN 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, và 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.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sau khi mở, dung dịch uống Sandimmun Neoral nên dùng trong 2 tháng.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 chai thủy tinh 50 ml dung dịch uống

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: TCOS

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Delpham Huningue S.A.S

25 Rue de la Chapelle, F 68330 Huningue, Pháp.

PHIÊN BẢN

PL Sandimmun Neoral_OS_FR_IPL Aug 2014/VN Mar 2019_V1.0

® = nhãn hiệu đã đăng ký



504583 VN