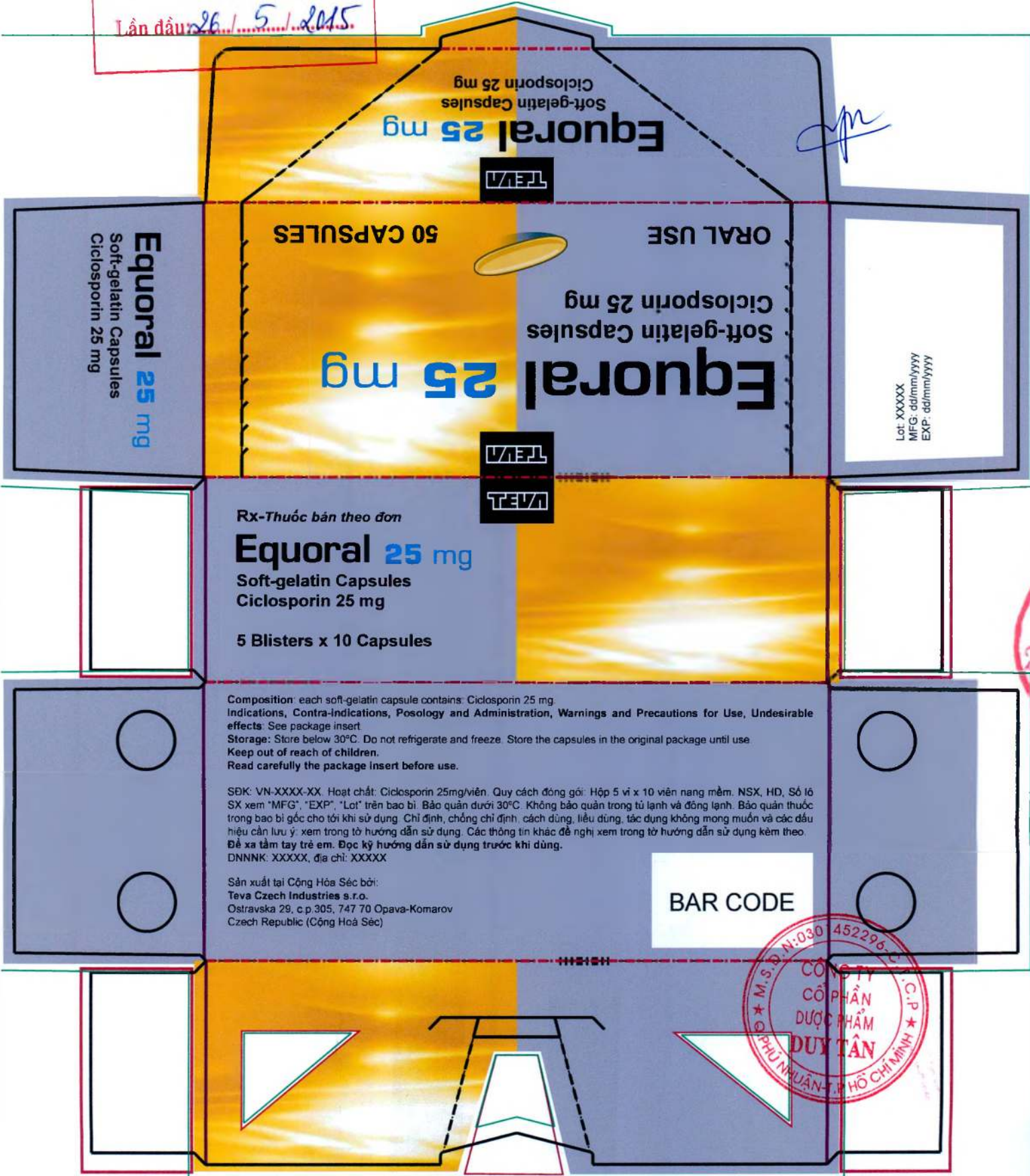


37/90b1

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 26/5/2015

Equoral 25 - Box





Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ. Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em. Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.

EQUORAL 25 MG

Viên nang mềm

Ciclosporin

Thành phần:

Mỗi viên nang mềm có chứa:

- **Hoạt chất:** Ciclosporin 25 mg
- **Tá dược:** Cồn ethanol tuyệt đối, macrogolglycerol hydroxystearat, polyglyceryl-3 oleat, polyglyceryl-10 oleat, alpha tocopherol, gelatin, glycerol 85%, sorbitol 70% không kết tinh, oxid sắt vàng, titan dioxid, glycin, mực in xanh.

Dược lực học:

Nhóm trị liệu: Các thuốc ức chế miễn dịch.

Mã ATC: L04AD01.

Cơ chế tác dụng: Tác dụng ức chế miễn dịch của ciclosporin là do khả năng ngăn chặn giai đoạn sớm của quá trình hoạt hóa tế bào lympho T và ức chế tổng hợp các cytokin (đặc biệt là interleukin-2) hay ức chế hoạt động sao mã của các gen mã hóa các cytokin này. Nghiên cứu cơ chế tác dụng cho thấy ciclosporin tác dụng như một tiền chất. Ciclosporin gắn với các Protein nội bào (cyclophilin) tạo ra một phức hợp, sau đó phức hợp này gắn với phosphatase nội bào (calcineurin) và ức chế hoạt tính men của phosphatase cần cho quá trình hoạt hóa tiểu đơn vị của yếu tố nhân của tế bào lympho T hoạt hóa (NFAT). Các tiểu đơn vị NFAT không được hoạt hóa không thể đi vào nhân tế bào và do đó quá trình trưởng thành của NFAT cũng như quá trình sao mã gen mã hóa IL-2 kiểm soát bởi NFAT bị ức chế.

Các đặc tính dược lực học liên quan đến việc sử dụng thuốc: Ciclosporin là một thuốc ức chế miễn dịch mạnh giúp kéo dài thời gian tồn tại của các cơ quan ghép dị thân như da, tim, thận, tụy, tủy xương, ruột non và phổi khi thử nghiệm trên động vật. Ciclosporin ức chế các phản ứng qua trung gian tế bào bao gồm các phản ứng miễn dịch của cơ quan ghép dị thân, phản ứng quá mẫn muộn trên da, viêm não tủy dị ứng thực nghiệm, viêm khớp do sử dụng trợ chất Freund, bệnh cơ quan ghép chống lại vật chủ và sự sản xuất các kháng thể phụ thuộc tế bào T. Ở cấp độ tế bào, ciclosporin ức chế sự hình thành và giải phóng các lymphokin như interleukin-2 (yếu tố tăng trưởng tế bào T). Ciclosporin ức chế các tế bào lympho ở trạng thái nghỉ trong pha G0 hay G1 của chu trình tế bào và bằng cách hoạt hóa các tế bào T, ciclosporin ức chế giải phóng lymphokin do cảm ứng với kháng nguyên. Tác dụng của ciclosporin trên các tế bào lympho là tác dụng đặc hiệu và có thể hồi phục. Khác với các thuốc ức chế tăng sinh tế bào, ciclosporin không làm giảm tạo máu hoặc ảnh hưởng đến chức năng thực bào. Bệnh nhân điều trị bằng ciclosporin ít nhạy cảm với nhiễm khuẩn hơn so với khi sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch khác. Sử dụng ciclosporin để dự phòng và điều trị thải ghép hoặc bệnh cơ quan ghép chống lại vật chủ đã giúp thực hiện thành công việc ghép các cơ quan nhu mô và tủy xương trên người. Tác dụng điều trị của ciclosporin cũng đã được chứng minh trong nhiều bệnh khác nhau có nguyên nhân tự miễn.

Dược động học:

Hấp thu và sinh khả dụng: Quá trình hấp thu ciclosporin có sự khác biệt đáng kể giữa các cá thể hoặc trên cùng một cá thể và chịu ảnh hưởng bởi dạng bào chế. Vị trí hấp thu của ciclosporin chủ yếu là tá tràng và hồi tràng nhưng một phần thuốc có thể hấp thu tại hồi tràng và đại tràng. Sinh khả dụng trung bình của ciclosporin ở người tình nguyện khỏe mạnh là 30%.

Nồng độ đỉnh của ciclosporin trong máu đạt được trong vòng 1-6 giờ sau khi uống. Ở một số bệnh nhân có thể quan sát thấy đường cong nồng độ có hai đỉnh do mức độ hấp thu tăng lên sau bữa ăn hoặc do chu trình gan-ruột. Sự có mặt của cytochrom P 450 III A ở thành ruột làm giảm sinh khả dụng của thuốc do ciclosporin bị chuyển hóa trước khi vào được tuần hoàn chung. Mức độ hấp thu ciclosporin giảm xuống khi bệnh nhân bị tiêu chảy và tăng lên khi tốc độ làm trống dạ dày nhanh hơn. Chiều dài ruột non ảnh hưởng đáng kể đến quá trình hấp thu ciclosporin. Ở trẻ em, liều cần thiết để duy trì nồng độ điều trị của thuốc giảm xuống khi ruột non của chúng phát triển theo thời gian. Quá trình hấp thu ciclosporin giảm khi có thay đổi chức năng ruột như phẫu thuật nối hồi tràng-hồi tràng, bệnh Crohn, giảm tiết mật, viêm ruột do hóa xạ trị và bệnh cơ quan ghép chống lại vật chủ. Tỷ lệ ciclosporin được hấp thu ở bệnh nhân da đen (khoảng 30%) thấp hơn so với ở bệnh nhân da trắng (khoảng 39%). Sinh khả dụng của thuốc tăng lên khi nồng độ triglycerid trong huyết thanh tăng và giảm xuống khi nồng độ hemoglobin tăng. Thực ăn giàu chất béo có thể gây cảm ứng Lipase tại gan, làm tăng nồng độ ciclosporin trong máu. Sử dụng đồng thời ciclosporin và alpha-tocopheryl-polyethylen-glycol 100 (TPGS) - một dạng vitamin E tan trong nước - làm tăng đáng kể sinh khả dụng của ciclosporin dùng theo đường uống ở trẻ em.

Phân bố: Khoảng 33-47% tổng liều ciclosporin sử dụng được tìm thấy trong huyết tương. Trong số này, 90% gắn với các protein huyết tương, chủ yếu là lipoprotein; 4-9% nằm trong các tế bào lympho, 5-12%

nằm trong bạch cầu hạt và 41-58% nằm trong hồng cầu. Ciclosporin là một thuốc ái mỡ, do đó bị tích lũy trong mỡ. Lượng ciclosporin nằm ở gan, tụy và thận cao hơn so với trong huyết tương. Ciclosporin cũng có thể được tìm thấy ở hệ thống lưới nội mô và hệ nội tiết. Thuốc được phân bố tới nhiều cơ quan và mô trong cơ thể cũng như được tiết vào sữa. Ciclosporin đạt nồng độ cao nhất trong các mô mỡ và tụy. Tuy nhiên, một lượng lớn thuốc cũng được tìm thấy ở thận, gan, lách, tủy xương, tim, động mạch chủ, da, mắt và hoạt dịch. Thể tích phân bố của ciclosporin từ 3,5 đến 13 L/kg. Thể tích phân bố của ciclosporin ở nữ giới hơi cao hơn so với ở nam giới do nữ giới có tỷ lệ mỡ lớn hơn. Thể tích phân bố ở bệnh nhân ghép thận là 4,5 L/kg, ở bệnh nhân suy gan là 3,9 L/kg và ở trẻ em suy tim là 0,9 L/kg. Thể tích phân bố ở trẻ em đái tháo đường rất cao, khoảng 15 L/kg. Ở bệnh nhân ghép tủy xương, thể tích phân bố thay đổi trong quá trình điều trị: tại thời điểm ban đầu, thể tích phân bố trung bình là 27,2 L/kg nhưng sau 3 tuần giảm còn 21,8 L/kg.

Chuyển hóa: Trong cơ thể, ciclosporin bị chuyển hóa hoàn toàn bởi hệ enzym monooxidase được xúc tác bởi cytochrom P450 III A thành nhiều chất chuyển hóa chính. Cho đến nay, về mặt hóa học đã nhận diện được hơn 25 chất chuyển hóa của ciclosporin. Các enzym tham gia vào quá trình chuyển hóa ciclosporin có mặt chủ yếu trong lưới nội chất của các tế bào gan và trong đường tiêu hóa. Quá trình chuyển hóa khởi đầu bằng việc hình thành 3 chất chuyển hóa chính, trong đó có 2 dẫn chất dạng monohydroxyl hóa (AM1 và AM9), chất chuyển hóa thứ ba là dẫn chất n-demethyl hóa (AM4N). Nhóm chất chuyển hóa chính thứ hai được tạo ra từ phản ứng oxy hóa tiếp tục các chất chuyển hóa kể trên tại các vị trí đặc hiệu lập thể 1, 4, 6 và 9 của amino acid undecapeptid dạng vòng. Các chất chuyển hóa phụ được hình thành từ các phản ứng liên hợp glucuronic và sulphat ở nhóm hydroxyl của β -C trong phân tử ciclosporin ban đầu. Các nhóm hydroxyl và carboxyl khác thích hợp cho quá trình liên hợp được tạo ra ở nhóm chất chuyển hóa ban đầu. Mặc dù có sự khác biệt đáng kể về các chất chuyển hóa giữa các cá thể nhưng AM1, AM9, AM11c và AM4N là những chất chuyển hóa hay gặp nhất ở người. Hoạt tính ức chế miễn dịch của các chất chuyển hóa của ciclosporin thấp hơn đáng kể so với ciclosporin. Dạng chuyển hóa có hoạt tính mạnh nhất là AM1 còn 10-20% hoạt tính của ciclosporin. Hoạt tính ức chế miễn dịch của các chất chuyển hóa giảm xuống tỷ lệ với mức độ tăng phân cực của chất chuyển hóa. Sự phân bố các chất chuyển hóa của ciclosporin trong các mô không giống nhau. Nồng độ các chất chuyển hóa được tìm thấy trong mô mỡ và tụy cao hơn đáng kể (khoảng 40 lần) so với trong máu. Nồng độ các chất chuyển hóa cao nhất được tìm thấy trong gan và thận (gấp 190 lần so với trong máu). Mặc dù các chất chuyển hóa của ciclosporin có độc tính thấp trong các thử nghiệm trên động vật nhưng không thể khẳng định chắc chắn các chất này sẽ gây độc tính trên gan và thận.

Sử dụng đồng thời các thuốc tác động trên hệ cytochrom P450 có thể ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa của ciclosporin. Các chất cảm ứng cytochrom P450 làm giảm còn các chất ức chế cytochrom P450 làm tăng nồng độ ciclosporin trong máu. Nước ép bưởi cũng ảnh hưởng tới quá trình chuyển hóa ciclosporin, do đó bệnh nhân cần tránh sử dụng nước ép bưởi khi đang dùng ciclosporin.

Thải trừ: Tốc độ thanh thải ciclosporin nằm trong khoảng từ 0,28 đến 3 L/giờ/kg. Đường thải trừ chính của ciclosporin là qua mật. Một phần ciclosporin đào thải qua mật được tái hấp thu. Quá trình đào thải ciclosporin ra khỏi máu diễn ra theo 2 pha. Thời gian bán thải cuối cùng của ciclosporin nằm trong khoảng từ 8-18 giờ (trung bình là 8,4 giờ). Ciclosporin được tiết vào sữa với nồng độ từ 16 đến 263 ng/ml, do đó, phụ nữ cho con bú cần tránh sử dụng ciclosporin. Một lượng nhỏ ciclosporin được đào thải qua nước tiểu (0,1-6% liều dùng) dưới dạng không biến đổi. Thời gian bán thải của ciclosporin ở bệnh nhân bị bong rỗng là 1-2 giờ. Thời gian bán thải của thuốc ngắn hơn ở bệnh nhân suy thận hoặc suy gan, trẻ em, bệnh nhân cao tuổi và đái tháo đường. Tốc độ thanh thải ciclosporin không bị ảnh hưởng đáng kể khi thâm phân máu. Dưới 1% liều ciclosporin được tìm thấy trong dịch thâm phân. Lọc huyết tương rất ít ảnh hưởng tới quá trình thanh thải ciclosporin.

Equoral là dạng bào chế mới chứa ciclosporin dùng theo đường uống, sau khi được cho vào môi trường có nước sẽ hình thành các tiểu phân dạng gel phân tán trong nước. Dạng bào chế mới này giúp làm tăng sinh khả dụng và giảm biến thiên được động học của ciclosporin. Ngoài ra, nồng độ ciclosporin trong máu không dao động đáng kể khi điều trị duy trì.

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận: Trong một nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, độ thanh thải toàn thân của ciclosporin bằng khoảng 2/3 thanh thải toàn thân trung bình ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Dưới 1% liều sử dụng được loại khỏi tuần hoàn nhờ thâm phân máu.

Bệnh nhân suy gan: Nồng độ ciclosporin tăng khoảng 2 đến 3 lần ở bệnh nhân suy gan. Trong một nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân mắc bệnh gan nặng với tình trạng xơ gan đã được chứng minh qua sinh thiết, thời gian bán thải giai đoạn cuối của thuốc là 20,4 giờ (trong khoảng từ 10,8 đến 48 giờ) so với 7,4 đến 11,0 giờ ở người khỏe mạnh.

Bệnh nhân nhi: Dữ liệu dược động học trên bệnh nhân nhi sử dụng ciclosporin còn rất hạn chế. Ở 15 bệnh nhân ghép thận từ 3-16 tuổi, độ thanh thải ciclosporin trong máu toàn phần sau khi dùng theo đường tĩnh mạch là $10,6 \pm 3,7$ ml/phút/kg (nghiệm pháp: miễn dịch phóng xạ đặc hiệu sử dụng Cyclo-Trac). Trong một nghiên cứu trên 7 bệnh nhân ghép thận từ 2-16 tuổi, thanh thải ciclosporin nằm trong khoảng 9,8 đến 15,5 ml/phút/kg. Ở 9 bệnh nhân ghép gan từ 0,65-6 tuổi, độ thanh thải của thuốc là

9,3±5,4 ml/phút/kg (nghiệm pháp: sắc ký lỏng hiệu năng cao). So với ở người lớn được ghép cơ quan, sự khác biệt về sinh khả dụng của các chế phẩm ciclosporin dùng theo đường uống ở trẻ em tương đương như ở người lớn.

Chỉ định điều trị:

Ghép cơ quan:

Ghép tạng: Phòng ngừa thải ghép sau khi ghép thận, gan, tim, phổi, tụy hoặc ghép cả tim và phổi. Điều trị phản ứng thải ghép trên các bệnh nhân đã được điều trị với các thuốc ức chế miễn dịch khác.

Ghép tủy xương: Phòng ngừa thải ghép sau khi ghép tủy xương. Phòng ngừa hoặc điều trị bệnh cơ quan ghép chống lại vật chủ.

Các chỉ định ngoài ghép cơ quan:

Viêm màng bồ đào nội sinh: Sau khi loại trừ nguyên nhân nhiễm khuẩn (viêm màng bồ đào toàn bộ, viêm màng bồ đào sau, các trường hợp nặng của viêm màng bồ đào giữa, viêm màng bồ đào như một phần của bệnh hệ thống như bệnh M. Behcet, viêm khớp dạng thấp ở trẻ vị thành niên, viêm mắt giao cảm) nếu các trị liệu theo quy ước không hiệu quả hoặc có các tác dụng không mong muốn không chấp nhận được.

Hội chứng thận hư: Hội chứng thận hư phụ thuộc steroid và kháng steroid trên người lớn và trẻ em xảy ra như là hậu quả của suy tiểu cầu thận do bệnh thận với sang thương tối thiểu, do xơ cứng tiểu cầu thận khu trú từng phần hoặc do viêm màng tiểu cầu thận. Equoral có thể dùng để đạt được và duy trì sự thuyên giảm giống như điều trị bằng steroid, nhờ vậy có thể ngưng dùng steroid.

Viêm khớp dạng thấp: Điều trị viêm khớp dạng thấp nặng, nếu điều trị theo quy ước bằng thuốc chống thấp tác dụng chậm không mang lại hiệu quả hoặc không thích hợp.

Bệnh vẩy nến: Điều trị các trường hợp vẩy nến nặng, nếu điều trị theo quy ước không mang lại hiệu quả hoặc không thích hợp.

Viêm da cơ địa: Điều trị ngắn hạn (8 tuần) với bệnh nhân viêm da cơ địa nặng nếu điều trị theo quy ước không mang lại hiệu quả hoặc không thích hợp.

Thuốc này nên điều trị cho trẻ em trên 3 tuổi, thanh thiếu niên và người lớn.

Liều lượng và cách dùng:

Liều dùng hàng ngày của Equoral cần chia làm 2 lần cách nhau 12 giờ (vào buổi sáng và buổi tối). Nồng độ ciclosporin trong máu cần được theo dõi thường xuyên. Các trị số thu được trên từng bệnh nhân chỉ có giá trị hướng dẫn trong việc xác định liều dùng phù hợp để đạt được nồng độ thuốc mong muốn. Do sự khác nhau về sinh khả dụng của các công thức bào chế ciclosporin dùng đường uống, không thể chuyển bệnh nhân đang dùng một công thức bào chế này sang một công thức bào chế khác mà không theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu, Creatinin huyết tương và huyết áp. Vì lý do này, việc kê đơn thuốc theo tên biệt dược là hợp lý.

Ghép tạng đặc: Điều trị với Equoral cần được bắt đầu chậm nhất là 12 giờ trước khi phẫu thuật với liều 10-15 mg/kg, chia làm 2 lần (vào buổi sáng và buổi tối), duy trì liều này trong 1-2 tuần sau khi phẫu thuật và sau đó giảm từ từ tùy theo nồng độ ciclosporin trong máu để đạt liều duy trì 2-6 mg/kg/ngày, cũng chia làm 2 lần vào buổi sáng và buổi tối. Điều chỉnh liều cần dựa vào nồng độ đáy của ciclosporin trong máu và chức năng thận.

Nếu Equoral dùng cùng với thuốc ức chế miễn dịch khác (ví dụ như các corticoid hoặc khi phổi hợp 3-4 thuốc), cần giảm liều khởi đầu (3-6mg/kg/ngày, chia làm 2 lần vào buổi sáng và buổi tối).

Ghép tủy xương: Trong phần lớn các trường hợp nên dùng ciclosporin truyền tĩnh mạch, liều đề nghị là 3-5mg/kg/ngày. Liều truyền tĩnh mạch này được duy trì trong giai đoạn ngay sau khi cấy ghép, ví dụ 2 tuần, và sau đó thay bằng điều trị đường uống với liều hàng ngày khoảng 12,5mg/kg/ngày. Có thể phải dùng liều cao hơn hoặc dùng thuốc đường tĩnh mạch trong trường hợp có rối loạn đường tiêu hóa làm giảm hấp thu.

Nếu dùng thuốc đường uống ngay khi bắt đầu điều trị, liều đề nghị của Equoral là 12,5-15mg/kg/ngày. Dùng lần đầu 1 ngày trước khi cấy ghép và sau đó duy trì trong ít nhất 3 tháng, nhưng tốt nhất là trong 6 tháng. Sau đó giảm dần đến khi ngưng hẳn sau 1 năm từ khi cấy ghép.

Trên một số bệnh nhân có thể xuất hiện bệnh cơ quan ghép chống lại vật chủ (GVHD) sau khi ngưng điều trị với Equoral. Thường có đáp ứng với việc điều trị nhắc lại. Cần dùng liều dùng thấp cho bệnh GVHD mức độ trung bình và mãn tính.

Các chỉ định ngoài ghép cơ quan: Khi sử dụng Equoral trong bất kỳ chỉ định ngoài ghép cơ quan nào, cần tuân thủ các nguyên tắc chung sau đây:

Trước khi bắt đầu điều trị, cần đánh giá chức năng thận mức cơ bản bằng ít nhất hai lần đo. Có thể sử dụng tốc độ lọc cầu thận ước lượng (eGFR) theo công thức MDRD để đánh giá chức năng thận ở người lớn và cần sử dụng một công thức phù hợp để xác định eGFR ở bệnh nhân nhi. Do Equoral có thể gây giảm chức năng thận, cần thường xuyên đánh giá chức năng thận. Nếu eGFR giảm trên 25% so với mức cơ bản khi đánh giá qua hơn một lần đo, cần giảm liều Equoral xuống còn 25 đến 50%. Nếu eGFR giảm quá 35% so với mức cơ bản, nên cân nhắc giảm tiếp liều Equoral. Các khuyến cáo này được áp dụng ngay cả khi các chỉ số sinh hóa của bệnh nhân vẫn nằm trong giới hạn bình thường. Nếu việc giảm liều

không có hiệu quả trong việc cải thiện eGFR trong vòng 1 tháng, cần ngừng điều trị bằng Equoral (xem mục Các cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng thuốc).

Cần giám sát đều đặn huyết áp.

Cần xác định nồng độ bilirubin và các chỉ số đánh giá chức năng gan trước khi bắt đầu điều trị và khuyến cáo giám sát chặt chẽ các chỉ số này trong quá trình điều trị. Nên xác định nồng độ lipid, kali, magesi và acid uric trong huyết thanh trước khi điều trị và định kỳ trong quá trình điều trị.

Việc thỉnh thoảng giám sát nồng độ ciclosporin trong máu có thể cần thiết trong các chỉ định ngoài ghép cơ quan, chẳng hạn khi Equoral được sử dụng cùng với các thuốc có thể ảnh hưởng đến dược động học của ciclosporin hoặc trong trường hợp gặp phải đáp ứng lâm sàng bất thường (như thiếu hiệu quả hoặc tình trạng không dung nạp thuốc tăng lên như loạn chức năng thận).

Ngoại trừ ở những bệnh nhân bị viêm màng bồ đào nội sinh ảnh hưởng đến thị lực và ở trẻ em mắc hội chứng thận hư, tổng liều hàng ngày không bao giờ được vượt quá 5 mg/kg.

Để điều trị duy trì, cần xác định liều có hiệu quả thấp nhất và được dung nạp tốt cho từng bệnh nhân.

Ở những bệnh nhân không đạt được đáp ứng thỏa đáng trong một khoảng thời gian (thông tin cụ thể xem dưới đây) hoặc liều có hiệu quả không phù hợp với các hướng dẫn an toàn đã công bố, cần ngừng điều trị bằng Equoral.

Viêm màng bồ đào: Liều khởi đầu đường uống là 5 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần được dùng cho đến khi đạt được sự thuyên giảm của tình trạng viêm tiến triển và thị lực được cải thiện. Trong trường hợp bệnh khó trị, có thể tạm thời tăng liều tới tối đa 7 mg/kg/ngày.

Có thể kết hợp thêm điều trị toàn thân prednison 0,2-0,6 mg/kg/ngày để đạt được sự thuyên giảm hoặc loại bỏ những đợt viêm mắt nếu tác dụng của Equoral không đủ đối với tiến trình của bệnh.

Trong quá trình điều trị duy trì, liều dùng cần giảm đến liều thấp nhất có hiệu quả, không vượt quá 5 mg/kg/ngày ngay khi đã đạt được sự thuyên giảm.

Hội chứng thận hư: Nếu chức năng thận bình thường ngoại trừ protein niệu, liều đề nghị để đạt được sự thuyên giảm là 5mg/kg/ngày với người lớn và 6mg/kg/ngày với trẻ em. Trên bệnh nhân với suy chức năng thận, liều khởi đầu không vượt quá 2,5 mg/kg/ngày. Nếu điều trị đơn độc bằng Equoral không hiệu quả, cần kết hợp với corticosteroid đường uống liều thấp, nhất là ở bệnh nhân kháng steroid.

Cần ngưng thuốc nếu tình trạng bệnh nhân không cải thiện sau 3 tháng điều trị với Equoral.

Liều dùng cần điều chỉnh dựa trên hiệu quả (protein niệu) và tính an toàn (creatinin huyết thanh) để đạt được nồng độ duy trì thấp nhất có hiệu quả. Tuy nhiên, không nên vượt quá 5mg/kg/ngày với người lớn và 6mg/kg/ngày với trẻ em. Trong quá trình điều trị duy trì, liều dùng cần giảm từ từ cho đến khi đạt được nồng độ thấp nhất có hiệu quả.

Viêm khớp dạng thấp: Điều trị khởi đầu nên kéo dài khoảng 12 tuần. Liều đề nghị trong 6 tuần đầu của trị liệu là 3mg/kg/ngày, chia làm 2 lần (dùng buổi sáng và buổi tối). Nếu không đạt được hiệu quả lâm sàng, liều dùng hàng ngày có thể tăng từ từ tùy theo độ dung nạp của từng bệnh nhân, nhưng không vượt quá 4mg/kg/ngày. Trong quá trình điều trị duy trì, liều dùng cần được điều chỉnh tùy theo độ dung nạp của từng bệnh nhân.

Có thể dùng Equoral phối hợp với liều thấp các thuốc corticosteroid hoặc các thuốc chống thấp khớp không steroid. Cần chú ý tương tác dược lực học giữa ciclosporin với các thuốc chống thấp khớp không steroid.

Bệnh vẩy nến: Liều khởi đầu để đạt được sự thuyên giảm là 2,5 mg/kg/ngày, chia làm 2 lần dùng buổi sáng và buổi tối. Nếu tình trạng bệnh nhân chưa cải thiện sau 1 tháng dùng Equoral, liều hàng ngày có thể tăng dần, tuy nhiên không được vượt quá 5 mg/kg/ngày. Nếu tình trạng bệnh nhân không cải thiện sau 6 tháng dùng liều 5 mg/kg/ngày, hoặc hoạt chất chính không đảm bảo các chỉ tiêu an toàn, cần ngưng dùng thuốc.

Có thể dùng liều 5 mg/kg/ngày cho các bệnh nhân có tình trạng sức khỏe cần cải thiện nhanh. Có thể ngưng thuốc sau khi đạt được hiệu quả điều trị thỏa đáng. Trong trường hợp tái phát có thể dùng lại Equoral với liều có tác dụng trước đó. Tuy nhiên đối với một số bệnh nhân, cần điều trị liên tục.

Trong điều trị duy trì, liều dùng cần được điều chỉnh theo từng cá nhân để đạt được nồng độ thấp nhất có hiệu quả, nhưng không vượt quá 5mg/kg/ngày.

Viêm da cơ địa: Điều trị dựa trên từng đối tượng tùy theo sự thay đổi của tình trạng bệnh.

Liều đề nghị hàng ngày là 2,5-5 mg/kg/ngày chia làm 2 lần/ngày, trong tối đa 8 tuần. Nếu sau 2 tuần dùng liều khởi đầu 2,5mg/kg/ngày không cải thiện tình trạng bệnh nhân, cần nhanh chóng tăng liều dùng lên 5mg/kg/ngày. Đặc biệt trong trường hợp bệnh nặng, tác dụng cải thiện nhanh có thể đạt được với liều khởi đầu 5mg/kg/ngày. Sau khi đạt được cải thiện thỏa đáng, cần giảm dần liều. Và khi tình trạng sức khỏe bệnh nhân cho phép cần ngưng dùng Equoral. Nếu có tái phát có thể tiếp tục điều trị với Equoral.

Điều trị kéo dài trong thời gian 8 tuần là đủ để đạt được đáp ứng thỏa đáng. Tuy nhiên, khi sử dụng Equoral trong thời gian 1 năm, thuốc vẫn được dung nạp tốt.

Trẻ em*: Liều dùng ở trẻ em tương tự liều cho người lớn.

Có thể dùng viên nang cho trẻ trên 3 tuổi.

Không có các nghiên cứu về trẻ em sau khi cấy ghép được tiến hành. Chưa có báo cáo về trẻ trên 3 tuổi dùng ciclosporin ở liều đề nghị sau cấy ghép. Với liều dùng gần giới hạn trên của liều đề nghị dẫn tới tăng nguy cơ phù, co thắt và cao huyết áp và cho thấy đáp ứng thuận lợi khi giảm liều.

* không áp dụng cho các chỉ định không liên quan đến ghép tạng, trừ hội chứng thận hư

Người già: Cần dùng Equoral rất cẩn trọng và theo dõi chặt chẽ nồng độ creatinin huyết tương và nồng độ ciclosporin trong máu.

Bệnh nhân thâm nhiễm: Không cần điều chỉnh liều với bệnh nhân đang hoặc sau khi thâm nhiễm.

Liều dùng trong một số tình trạng bệnh lý: Bệnh nhân xơ nang và đái tháo đường cần dùng liều cao hơn các bệnh nhân khác. Ciclosporin gây tăng độc tính với hệ thần kinh trung ương trên các bệnh nhân giảm cholesterol máu, do vậy cần giảm liều (giảm 50% liều dùng khi creatinin cholesterol huyết thanh giảm 50%). Bệnh nhân béo phì dùng liều dựa trên thể trọng lý tưởng mà không theo cân nặng thực tế của bệnh nhân.

Đường dùng: cần nuốt nguyên cả viên nang với nước, không được nhai. Cần uống đều mỗi 12 giờ, luôn cùng thời gian với bữa ăn (trước, sau hoặc trong bữa ăn).

Do khả năng ức chế hệ enzym P450, không nên sử dụng bưởi chùm hoặc nước ép bưởi chùm trong vòng 1 giờ trước khi dùng Equoral.

Theo dõi nồng độ trong máu: Việc theo dõi nồng độ ciclosporin trong máu là cần thiết trong quá trình điều trị. Nồng độ ciclosporin trong máu nên theo dõi bởi phương pháp sử dụng kháng thể đơn dòng đặc hiệu (đo nồng độ thuốc gốc), mặc dù cũng có thể dùng phương pháp HPLC. Theo dõi ban đầu trên các bệnh nhân cấy ghép có thể tiến hành theo phương pháp kháng thể đơn dòng đặc hiệu hoặc đánh giá đồng thời sử dụng cả kháng thể đơn dòng đặc hiệu và không đặc hiệu nhằm mục đích đảm bảo sự ức chế miễn dịch thích hợp. Thông thường, nồng độ ciclosporin được xác định trong toàn bộ mẫu máu sử dụng phương pháp RIA tại thời điểm nồng độ tối thiểu trong máu, tức là trước khi dùng liều kế tiếp. Phương pháp RIA sử dụng kháng thể đơn dòng không đặc hiệu và xác định nồng độ ciclosporin và các chất chuyển hóa. Giới hạn nồng độ điều trị không được xác định chính xác, khoảng tham chiếu được xác định bởi nhà sản xuất thiết bị cung cấp. Nồng độ ciclosporin trong máu cần được theo dõi 2 lần mỗi tuần trong 2 tuần đầu sau khi cấy ghép, một lần mỗi tuần từ tuần thứ 3 đến tuần thứ 6, và một lần mỗi 2-3 tháng khi bệnh nhân ngoại trú. Nếu thay đổi liều, nồng độ ciclosporin không nên kiểm tra sớm hơn sau 2 ngày. Với bệnh nhân đang mắc các bệnh tự miễn, giới hạn của nồng độ điều trị chưa được thống nhất và cần đánh giá tùy theo từng đối tượng. Nồng độ ciclosporin trong máu chỉ là một trong các yếu tố để xác định tình trạng lâm sàng bệnh nhân và do đó các kết quả này cùng với các thông số lâm sàng và xét nghiệm khác sẽ là cơ sở để hướng dẫn điều chỉnh liều.

Chống chỉ định:

Quá mẫn với ciclosporin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Ở bệnh nhân mắc bệnh vảy nến và viêm da cơ địa, không được dùng Equoral trong trường hợp bệnh nhân có chức năng thận bất thường, tăng huyết áp chưa được kiểm soát, nhiễm khuẩn chưa được kiểm soát hoặc mắc bất kỳ tình trạng bệnh ác tính nào khác.

Ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, không được sử dụng Equoral trong trường hợp bệnh nhân có chức năng thận bất thường, tăng huyết áp chưa được kiểm soát, nhiễm khuẩn chưa được kiểm soát hoặc mắc bất kỳ tình trạng bệnh ác tính nào khác.

Ở bệnh nhân mắc hội chứng thận hư, không được sử dụng Equoral trong trường hợp bệnh nhân có chức năng thận bất thường, tăng huyết áp chưa được kiểm soát, nhiễm khuẩn chưa được kiểm soát hoặc mắc bất kỳ tình trạng bệnh ác tính nào khác.

Với viêm khớp dạng thấp: không dùng thuốc cho bệnh nhân dưới 18 tuổi.

Dùng kết hợp với tacrolimus.

Dùng kết hợp với rosuvastatin.

Các cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng thuốc:

Equoral chỉ được phép kê đơn bởi các thầy thuốc có đủ kinh nghiệm trong điều trị ức chế miễn dịch và có thể theo dõi bệnh nhân cẩn thận, bao gồm thăm khám định kỳ, kiểm tra huyết áp và các thông số an toàn.

Bệnh nhân sau cấy ghép cần được điều trị với đầy đủ trang thiết bị phòng thí nghiệm và các thiết bị khác. Bác sĩ điều trị duy trì cần có các thông tin chính xác cần thiết cho việc theo dõi bệnh nhân.

Tương tự như các thuốc ức chế miễn dịch khác, ciclosporin có thể dẫn đến nhiễm khuẩn với nhiều mầm bệnh bao gồm vi khuẩn, ký sinh trùng, virus, nấm và các mầm bệnh cơ hội khác.

Hiện tượng kích hoạt tình trạng nhiễm polyomavirus tiềm tàng, dẫn đến bệnh thận do polyomavirus (PVAN), đặc biệt là bệnh thận do BK virus (BKV) hoặc bệnh lý não chất trắng đa ổ tiến triển (PML) do JC virus đã được ghi nhận ở bệnh nhân điều trị bằng ciclosporin. Các tình trạng này thường có liên quan đến mức độ ức chế miễn dịch cao và cần lưu ý trong chẩn đoán phân biệt ở bệnh nhân bị ức chế miễn dịch với chức năng thận suy giảm hoặc có các triệu chứng thần kinh. Các hậu quả nghiêm trọng và/hoặc tử vong đã được báo cáo. Cần áp dụng các chiến lược dự phòng và điều trị hiệu quả, đặc biệt là ở bệnh nhân sử dụng nhiều thuốc ức chế miễn dịch dài ngày.

Tương tự như các thuốc ức chế miễn dịch khác, ciclosporin làm tăng nguy cơ gặp phải các tình trạng bệnh ác tính như u lympho, khối u ở da và các vị trí khác. Việc tăng nguy cơ này liên quan tới mức độ và thời gian ức chế miễn dịch hơn là với việc sử dụng ciclosporin. Do vậy điều trị với các thuốc ức chế miễn

dịch căn thận trọng do có thể gây các rối loạn tăng sinh lympho và các khối u tạng đặc, một số có thể gây tử vong. Cần thận trọng trong quá trình điều trị phối hợp ciclosporin với methotrexat.

Do nguy cơ gặp phải các tình trạng ác tính ở da, cần cảnh báo bệnh nhân, đặc biệt là những người đang được điều trị bệnh vẩy nến và viêm da cơ địa nên tránh phơi nhiễm quá mức với ánh sáng mặt trời và không nên sử dụng đồng thời ciclosporin cùng với tia UV B và quang hóa trị liệu.

Biến chứng thường gặp và có thể nghiêm trọng là tăng creatinin và urê huyết thanh, có thể xuất hiện trong vài tuần đầu điều trị bằng ciclosporin. Những thay đổi chức năng này phụ thuộc liều dùng và có thể hồi phục, thường đáp ứng với việc giảm liều. Trong quá trình điều trị dài ngày, một số bệnh nhân có thể tiến triển những thay đổi cấu trúc ở thận (như xơ thận kẽ). Cần phân biệt tình trạng này với thay đổi do thải ghép mạn tính ở bệnh nhân ghép thận. Ciclosporin cũng có thể gây tăng nồng độ bilirubin và đôi khi là men gan trong huyết thanh, phụ thuộc liều dùng và có thể hồi phục.

Đã có những báo cáo tự phát về tình trạng nhiễm độc và tổn thương gan như tắc mật, vàng da, viêm gan và suy gan ở bệnh nhân điều trị bằng ciclosporin. Hầu hết các báo cáo này đều ghi nhận ở những bệnh nhân mắc các bệnh đồng thời, mang các tình trạng bệnh tiềm tàng và các yếu tố nguy cơ khác như biến chứng nhiễm khuẩn và sử dụng phối hợp các thuốc có nguy cơ gây nhiễm độc gan. Trong một số trường hợp, chủ yếu là ở bệnh nhân ghép tạng, tử vong đã được ghi nhận. Phải theo dõi chặt chẽ các thông số đánh giá chức năng thận và gan. Cần giảm liều ciclosporin nếu phát hiện thấy các thông số này bất thường.

Ở bệnh nhân cao tuổi, cần giám sát chức năng thận kết hợp với chăm sóc đặc biệt.

Để giám sát nồng độ ciclosporin trong máu toàn phần, ưu tiên sử dụng một kháng thể đơn dòng đặc hiệu để định lượng thuốc gốc ban đầu. Cũng có thể sử dụng phương pháp HPLC để định lượng thuốc gốc ban đầu. Nếu dùng mẫu huyết tương hoặc huyết thanh, cần tuân thủ quy trình phân tách chuẩn (về mặt thời gian và nhiệt độ). Để giám sát ban đầu ở bệnh nhân ghép gan, nên sử dụng kháng thể đơn dòng đặc hiệu hoặc định lượng song song bằng cả kháng thể đơn dòng đặc hiệu và không đặc hiệu để đảm bảo liều ciclosporin sử dụng tạo ra tác dụng ức chế miễn dịch thỏa đáng.

Cần lưu ý rằng nồng độ ciclosporin trong máu, huyết tương hoặc huyết thanh chỉ là một trong nhiều yếu tố đóng góp vào tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Vì vậy, trị số này chỉ được dùng để hướng dẫn liều dùng trong mối tương quan với các thông số lâm sàng và cận lâm sàng khác.

Cần thường xuyên kiểm tra huyết áp khi dùng Equoral. Nếu cao huyết áp xảy ra, cần điều trị với trị liệu thích hợp, tốt nhất là với thuốc hạ huyết áp không ảnh hưởng đến dược động học của ciclosporin.

Do trong một số trường hợp hiếm gặp, ciclosporin đã được ghi nhận là gây tăng nhẹ và có thể hồi phục nồng độ lipid máu, cần tiến hành kiểm tra nồng độ lipid trước khi dùng thuốc và sau 1 tháng điều trị. Trong trường hợp phát hiện thấy tình trạng tăng lipid máu, cần cân nhắc áp dụng chế độ ăn hạn chế lipid và nếu thích hợp, nên giảm liều ciclosporin.

Ciclosporin làm tăng nguy cơ tăng kali máu, đặc biệt là ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận. Cũng cần thận trọng khi ciclosporin được sử dụng đồng thời với các thuốc giữ kali (như thuốc lợi tiểu giữ kali, thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II) và các thuốc có chứa kali cũng như ở bệnh nhân đang áp dụng chế độ ăn giàu kali. Cần kiểm soát nồng độ kali trong những trường hợp này.

Ciclosporin có thể tăng bài tiết magesi, có thể dẫn tới triệu chứng giảm magesi máu, đặc biệt trong quá trình cấy ghép. Cần kiểm tra nồng độ magesi huyết tương trong thời kỳ cấy ghép, đặc biệt với các bệnh nhân có các triệu chứng về thần kinh. Nếu cần thiết, có thể dùng bổ sung magesi.

Đặc biệt thận trọng khi dùng cho các bệnh nhân bị tăng uric máu.

Tác dụng của vắc xin trong thời gian điều trị có thể giảm, không nên dùng vắc xin sống.

Cần dùng metronidazol trong trường hợp phi đại lợi không đáp ứng với việc giảm liều.

Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời lercanidipin cùng với ciclosporin.

Ciclosporin có thể làm tăng nồng độ trong máu của các thuốc dùng đồng thời là cơ chất của p-glycoprotein (Pgp) như aliskiren.

Ciclosporin có thể làm tăng nguy cơ tăng áp lực nội sọ lành tính. Cần kiểm tra bệnh nhân có các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ và nếu tình trạng này được chẩn đoán, nên ngừng sử dụng ciclosporin do bệnh nhân có nguy cơ mất thị lực vĩnh viễn.

Cần giám sát độc tính trên thận khi bắt đầu sử dụng ciclosporin cùng với các thuốc làm tăng nồng độ ciclosporin hoặc với các thuốc có tác dụng hiệp đồng gây độc trên thận (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Cần tránh dùng đồng thời ciclosporin và tacrolimus (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Ciclosporin là một thuốc ức chế CYP3A4, p-glycoprotein vận chuyển tổng đa thuốc và protein vận chuyển anion hữu cơ (OATP), có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc sử dụng đồng thời là cơ chất của enzyme và/hoặc chất vận chuyển này. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời ciclosporin cùng với các thuốc này hoặc nên tránh dùng đồng thời (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Ciclosporin làm tăng nồng độ các thuốc ức chế HMG-CoA reductase (các statin). Khi sử dụng đồng thời với ciclosporin, cần giảm liều statin và nên tránh dùng đồng thời ciclosporin với một số statin theo khuyến cáo của các thuốc này. Cần tạm dừng hoặc ngưng điều trị bằng statin ở bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng mắc bệnh cơ hoặc bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ dẫn đến tổn thương thận nặng, kể cả suy thận, do tiêu cơ vân (xem mục Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác).

Khi sử dụng đồng thời ciclosporin cùng với lercanidipin, trị số AUC của lercanidipin tăng gấp 3 lần còn trị số AUC của ciclosporin tăng 21%. Do đó, cần tránh dùng phối hợp ciclosporin cùng với lercanidipin. Sử dụng ciclosporin 3 giờ trước khi dùng lercanidipin không làm thay đổi AUC của lercanidipin nhưng AUC của ciclosporin tăng 27%. Do đó, cần thận trọng khi phối hợp các thuốc này và giữ khoảng cách tối thiểu 3 giờ.

Tá dược đặc biệt: Macrogolglycerol hydroxystearat

Viên nang Equoral có chứa macrogolglycerol hydroxystearat, có thể gây khó chịu dạ dày hoặc tiêu chảy.

Tá dược đặc biệt: Ethanol

Viên nang Equoral có chứa 18,5% ethanol tính theo thể tích. Một liều viên nang Equoral 500 mg chứa 798 mg ethanol, tương đương với gần 20 ml bia (5%) hay 8,3 ml rượu (12%). Điều này có thể gây hại cho bệnh nhân nghiện rượu và cần lưu ý khi sử dụng cho phụ nữ có thai và cho con bú, bệnh nhân biểu hiện bệnh gan hoặc động kinh, hay khi dùng thuốc này cho trẻ em.

Tá dược đặc biệt: Sorbitol:

Bệnh nhân mắc các bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp fructose không nên sử dụng thuốc này do thành phần thuốc có chứa sorbitol.

Những lưu ý bổ sung cho các chỉ định không liên quan đến ghép tạng: Không nên sử dụng ciclosporin cho bệnh nhân bị giảm chức năng thận (trừ bệnh nhân mắc hội chứng thận hư với mức độ suy thận có thể chấp nhận được), tăng huyết áp chưa được kiểm soát, nhiễm khuẩn chưa được kiểm soát hoặc mắc bất kỳ tình trạng ác tính nào khác.

Trước khi bắt đầu điều trị, cần đánh giá chức năng thận mức cơ bản bằng ít nhất hai lần đo eGFR. Phải thường xuyên đánh giá chức năng thận trong quá trình điều trị để hiệu chỉnh liều (xem mục Liều lượng và cách dùng).

Những lưu ý bổ sung trong trường hợp viêm màng bồ đào nội sinh: Do ciclosporin có thể gây giảm chức năng thận, cần thường xuyên đánh giá chức năng thận và nếu nồng độ creatinin huyết thanh vẫn tăng trên 30% sau hơn một lần đo so với mức khi chưa điều trị, cần giảm liều ciclosporin từ 25 đến 50%. Khuyến cáo này được áp dụng ngay cả khi nồng độ creatinin huyết thanh của bệnh nhân vẫn nằm trong khoảng giới hạn bình thường.

Chưa có đủ kinh nghiệm về việc sử dụng ciclosporin ở trẻ em bị viêm màng bồ đào nội sinh.

Những lưu ý bổ sung trong trường hợp hội chứng thận hư: Do ciclosporin có thể gây giảm chức năng thận, cần thường xuyên đánh giá chức năng thận và nếu nồng độ creatinin huyết thanh vẫn tăng trên 30% sau hơn một lần đo so với mức khi chưa điều trị, cần giảm liều ciclosporin từ 25 đến 50%.

Bệnh nhân có chức năng thận bất thường khi chưa điều trị thì nên bắt đầu điều trị với liều 2,5 mg/kg/ngày và phải theo dõi rất cẩn thận.

Ở một số bệnh nhân, có thể khó phát hiện tình trạng rối loạn chức năng thận do ciclosporin vì những thay đổi chức năng thận liên quan đến chính hội chứng thận hư. Điều này giải thích tại sao ở một số trường hợp hiếm gặp, những thay đổi cấu trúc thận do sử dụng Equoral đã được ghi nhận mà không kèm theo tình trạng tăng creatinin huyết thanh. Nên cân nhắc tiến hành sinh thiết thận ở bệnh nhân mắc bệnh cầu thận có thay đổi tối thiểu phụ thuộc steroid mà được điều trị duy trì bằng ciclosporin trong thời gian hơn 1 năm.

Ở bệnh nhân mắc hội chứng thận hư được điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch (như ciclosporin), các tình trạng ác tính (như u lympho Hodgkin) đôi khi đã được ghi nhận.

Những lưu ý bổ sung trong trường hợp viêm khớp dạng thấp: Do ciclosporin có thể gây giảm chức năng thận, cần biết được nồng độ creatinin trong huyết thanh ban đầu đáng tin cậy tại tối thiểu 2 lần đo trước khi điều trị và phải giám sát nồng độ creatinin trong huyết thanh sau mỗi 2 tuần trong vòng 3 tháng đầu điều trị hoặc mỗi tháng một lần sau đó. Sau 6 tháng điều trị, cần kiểm tra nồng độ creatinin huyết thanh sau mỗi 4 đến 8 tuần tùy theo mức độ ổn định của tình trạng bệnh, các thuốc dùng đồng thời và các bệnh mắc kèm. Cần kiểm tra thường xuyên hơn khi tăng liều ciclosporin hoặc bắt đầu sử dụng đồng thời hay tăng liều thuốc chống viêm không steroid.

Nếu nồng độ creatinin huyết thanh vẫn tăng trên 30% so với mức cơ bản tại hơn một lần đo, cần giảm liều ciclosporin. Nếu nồng độ creatinin huyết thanh tăng trên 50%, phải giảm 50% liều ciclosporin. Khuyến cáo này được áp dụng ngay cả khi nồng độ creatinin huyết thanh của bệnh nhân vẫn nằm trong khoảng giới hạn bình thường. Nếu việc giảm liều không giúp ích trong việc làm giảm nồng độ creatinin huyết thanh trong vòng 1 tháng, cần ngừng điều trị bằng ciclosporin.

Việc ngừng sử dụng ciclosporin cũng có thể cần thiết nếu tình trạng tăng huyết áp tiến triển trong quá trình điều trị bằng ciclosporin không được kiểm soát bằng liệu pháp chống tăng huyết áp thích hợp.

Tương tự như khi sử dụng dài ngày các thuốc ức chế miễn dịch khác (kể cả ciclosporin), cần lưu ý nguy cơ rối loạn tăng sinh lympho có thể tăng lên trong quá trình điều trị. Cần đặc biệt thận trọng khi ciclosporin được sử dụng phối hợp với methotrexat.

Những lưu ý bổ sung trong trường hợp bệnh vẩy nến: Do ciclosporin có thể gây giảm chức năng thận, cần biết được nồng độ creatinin trong huyết thanh ban đầu đáng tin cậy tại tối thiểu 2 lần đo trước khi điều trị và phải giám sát nồng độ creatinin trong huyết thanh sau mỗi 2 tuần trong vòng 3 tháng đầu điều trị.

Sau đó, nếu nồng độ creatinin vẫn ổn định, cần tiến hành kiểm tra trị số này hàng tháng. Nếu nồng độ creatinin huyết thanh tăng lên trên 30% so với mức cơ bản tại hơn một lần đo, cần giảm liều ciclosporin từ 25 đến 50%. Khuyến cáo này được áp dụng ngay cả khi nồng độ creatinin huyết thanh của bệnh nhân vẫn nằm trong khoảng giới hạn bình thường. Nếu việc giảm liều không giúp ích trong việc làm giảm nồng độ creatinin huyết thanh trong vòng 1 tháng, cần ngừng điều trị bằng ciclosporin.

Việc ngừng sử dụng ciclosporin cũng có thể cần thiết nếu tình trạng tăng huyết áp tiến triển trong quá trình điều trị bằng ciclosporin không được kiểm soát bằng liệu pháp chống tăng huyết áp thích hợp.

Chỉ nên dùng thuốc cho bệnh nhân cao tuổi khi bệnh vẩy nến gây mất khả năng hoạt động và cần giám sát chức năng thận kèm theo chăm sóc đặc biệt.

Chưa có đủ kinh nghiệm về việc sử dụng ciclosporin ở trẻ em bị viêm vẩy nến.

Sự phát triển khối u (đặc biệt với da) đã được báo cáo trên các bệnh nhân vẩy nến được điều trị với ciclosporin cũng như trong điều trị quy ước. Cần tiến hành xác định tất cả các loại khối u đang tồn tại bao gồm cả da và cơ tử cung. Các tổn thương da không đặc hiệu với vẩy nến cần được sinh thiết trước khi tiến hành điều trị với ciclosporin để loại trừ ung thư da, bệnh nấm hoặc các rối loạn tiền ác tính khác. Bệnh nhân với các biến đổi ác tính và tiền ác tính của da chỉ nên điều trị với ciclosporin sau khi đã tiến hành các trị liệu thích hợp với các tổn thương và chỉ khi nếu không tồn tại lựa chọn nào cho điều trị thành công.

Trên một số bệnh nhân vẩy nến điều trị với ciclosporin có thể thấy các rối loạn tăng lympho, đó là các dấu hiệu để ngưng thuốc ngay.

Bệnh nhân đang điều trị bằng ciclosporin không nên dùng đồng thời tia UV B và quang hóa trị liệu.

Những lưu ý bổ sung trong trường hợp viêm da dị ứng: Do ciclosporin có thể gây giảm chức năng thận, cần biết được nồng độ creatinin trong huyết thanh ban đầu đáng tin cậy tại tối thiểu 2 lần đo trước khi điều trị và phải giám sát nồng độ creatinin trong huyết thanh sau mỗi 2 tuần trong vòng 3 tháng đầu điều trị.

Sau đó, nếu nồng độ creatinin vẫn ổn định, cần tiến hành kiểm tra trị số này hàng tháng. Nếu nồng độ creatinin huyết thanh tăng lên trên 30% so với mức cơ bản tại hơn một lần đo, cần giảm liều ciclosporin từ 25 đến 50%. Khuyến cáo này được áp dụng ngay cả khi nồng độ creatinin huyết thanh của bệnh nhân vẫn nằm trong khoảng giới hạn bình thường. Nếu việc giảm liều không giúp ích trong việc làm giảm nồng độ creatinin huyết thanh trong vòng 1 tháng, cần ngừng điều trị bằng ciclosporin.

Việc ngừng sử dụng ciclosporin cũng có thể cần thiết nếu tình trạng tăng huyết áp tiến triển trong quá trình điều trị bằng ciclosporin không được kiểm soát bằng liệu pháp chống tăng huyết áp thích hợp.

Chưa có đủ kinh nghiệm về việc sử dụng ciclosporin ở trẻ em bị viêm da cơ địa. Không khuyến cáo sử dụng cho dưới 16 tuổi. Chỉ nên dùng thuốc cho bệnh nhân cao tuổi khi viêm da cơ địa gây mất khả năng hoạt động và cần giám sát chức năng thận kèm theo chăm sóc đặc biệt.

Bệnh hạch bạch huyết lành tính thường liên quan đến việc bùng phát bệnh trong viêm da cơ địa, và luôn biến mất tự động hoặc khi tình trạng bệnh được cải thiện. Cần thường xuyên giám sát bệnh hạch bạch huyết ghi nhận được trong quá trình điều trị bằng ciclosporin. Cần đánh giá bệnh hạch bạch huyết tồn tại dai dẳng ngay cả khi tình trạng bệnh đã được cải thiện bằng sinh thiết như một biện pháp thận trọng để đảm bảo bệnh nhân không có u lympho.

Cần điều trị khỏi hẳn *Herpes simplex* thể hoạt động trước khi bắt đầu điều trị bằng ciclosporin. Không cần phải ngừng dùng thuốc nếu tình trạng nhiễm *Herpes simplex* xuất hiện trong quá trình điều trị bằng ciclosporin, trừ khi ở mức độ nghiêm trọng.

Equoral không bị chống chỉ định tuyệt đối trong trường hợp nhiễm khuẩn *Staphylococcus aureus* trên da, nhưng cần kiểm soát nhiễm khuẩn bằng các kháng sinh thích hợp. Cần tránh sử dụng erythromycin theo đường uống do nguy cơ làm tăng nồng độ ciclosporin trong máu. Nếu không có lựa chọn thay thế, khuyến cáo giám sát chặt chẽ nồng độ ciclosporin trong máu, chức năng thận và các tác dụng phụ của ciclosporin.

Bệnh nhân đang điều trị bằng ciclosporin không nên dùng đồng thời tia UV B và quang hóa trị liệu.

Sử dụng cho bệnh nhân nhi cho các chỉ định không liên quan đến ghép tạng: Trừ trường hợp điều trị hội chứng thận hư, chưa có đủ kinh nghiệm về việc sử dụng ciclosporin cho bệnh nhân nhi. Do đó, không khuyến cáo sử dụng ciclosporin cho trẻ em dưới 16 tuổi với các chỉ định không liên quan đến ghép tạng, ngoài trường hợp hội chứng thận hư.

Viên nang mềm Equoral có chứa 14,7% ethanol tính theo khối lượng, nghĩa là mỗi liều (175 mg ciclosporin) có chứa 280 mg ethanol (khi áp dụng chế độ liều 5 mg/kg/ngày, ngày 2 lần). Lượng ethanol này tương đương với 7 ml bia (độ cồn 5%) hoặc 3 ml rượu (độ cồn 12%). Điều này có thể gây hại cho

bệnh nhân nghiện rượu và cần lưu ý khi dùng cho phụ nữ có thai hoặc cho con bú, bệnh nhân mắc bệnh gan hoặc động kinh, hay khi thuốc được dùng cho trẻ em.

Thành phần viên nang mềm Equoral có chứa macrogolglycerol hydroxystearat, có thể gây khó chịu ở dạ dày hoặc tiêu chảy.

Bệnh nhân mắc các bệnh di truyền hiếm gặp không dung nạp fructose không nên sử dụng Equoral do thành phần viên nang mềm có chứa sorbitol.

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác:

Tương tác với thức ăn: Flavone có trong nước bưởi ảnh hưởng đến cytochrom P450 IIIA. Dùng đồng thời nước bưởi đã được báo cáo là tăng sinh khả dụng của ciclosporin.

Nếu ciclosporin dùng đồng thời với thức ăn, nồng độ trong máu của ciclosporin có thể tăng hoặc giảm do ảnh hưởng bởi sự hấp thu. Trong một số trường hợp sự hấp thu không bị ảnh hưởng. Cần dùng thuốc với cùng thời gian liên quan với bữa ăn để đảm bảo sự hấp thu tương tự trong quá trình điều trị. Thức ăn giàu lipid có thể gây hiệu ứng men gan, có thể dẫn đến tăng nồng độ ciclosporin trong máu.

Uống nhiều rượu có thể tăng ciclosporin máu trên bệnh nhân sau khi ghép thận.

Tương tác thuốc: Trong số nhiều thuốc được ghi nhận là gây tương tác với ciclosporin, nhưng thuốc mà tương tác đã được chứng minh thỏa đáng và có ý nghĩa lâm sàng được liệt kê dưới đây.

Rất nhiều yếu tố được biết có thể gây tăng hoặc giảm nồng độ trong máu của ciclosporin thường do ức chế hoặc cảm ứng các enzym tham gia vào quá trình chuyển hóa ciclosporin, đặc biệt là CYP3A4. Ciclosporin cũng là một thuốc ức chế CYP3A4 và bơm tổng thuốc p-glycoprotein, có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của các thuốc dùng đồng thời là cơ chất của enzym này hoặc bơm tổng thuốc.

Các thuốc đã biết là gây giảm hoặc tăng sinh khả dụng của ciclosporin: Ở bệnh nhân ghép cơ quan, cần thường xuyên kiểm tra nồng độ ciclosporin và nếu cần, hiệu chỉnh liều ciclosporin, đặc biệt là khi bắt đầu hoặc ngừng sử dụng các thuốc dùng đồng thời. Ở bệnh nhân không ghép cơ quan, mối liên hệ giữa nồng độ thuốc trong máu và tác dụng trên lâm sàng ít được chứng minh rõ ràng. Nếu các thuốc đã biết là gây tăng nồng độ ciclosporin được dùng đồng thời, việc thường xuyên kiểm tra chức năng thận và giám sát cẩn thận các tác dụng phụ liên quan đến ciclosporin có thể thích hợp hơn so với kiểm tra nồng độ thuốc trong máu.

Các thuốc có thể giảm nồng độ Ciclosporin: Các thuốc chống động kinh không thuộc nhóm barbiturat (phenytoin, carbamazepin, oxcarbazepin), các barbiturat, nafcilin, octreotid, probucol, orlistat, ticlopidin, rifampicin, sulfadimidin dùng tiêm tĩnh mạch, thuốc chứa hypericum perforatum (St. John's Wort), sulfapyrazon, terbinafin, bosentan.

Rifampicin gây cảm ứng chuyển hóa ciclosporin ở ruột và gan. Có thể cần tăng liều ciclosporin gấp 3 đến 5 lần khi dùng đồng thời với rifampicin.

Octreotid làm giảm hấp thu ciclosporin qua đường tiêu hóa; có thể cần tăng 50% liều ciclosporin hoặc chuyển sang dùng ciclosporin theo đường tĩnh mạch.

Các thuốc có thể tăng nồng độ ciclosporin: Các thuốc tránh thai đường uống, methylprednisolon (liều cao), các kháng sinh nhóm macrolid (erythromycin, azithromycin và clarithromycin), các thuốc chống nấm imidazol và triazol (fluconazol, itraconazol và ketoconazol và voriconazol), các thuốc chẹn dòng calci (diltiazem, nifedipin, verapamil), alopurinol, danazol, metoclopramid, amiodaron, acid cholic, các dẫn xuất, chất ức chế protease, imatinib; colchicines; nefazodon.

Kháng sinh macrolid: Erythromycin có thể làm tăng nồng độ ciclosporin từ 4 đến 7 lần, đôi khi gây ngộ độc thận. Clarithromycin đã được ghi nhận là làm tăng gấp đôi nồng độ ciclosporin. Azithromycin làm tăng nồng độ ciclosporin khoảng 20%.

Các kháng sinh azol: ketoconazol, fluconazol, itraconazol và voriconazol có thể làm tăng hơn gấp đôi nồng độ ciclosporin.

Verapamil làm tăng nồng độ ciclosporin trong máu từ 2 đến 3 lần.

Sử dụng đồng thời với telaprevir làm tăng nồng độ chuẩn hóa theo liều dùng (AUC) của ciclosporin khoảng 4,64 lần.

Amiodaron làm tăng đáng kể nồng độ ciclosporin trong huyết tương, đồng thời làm tăng nồng độ creatinin trong huyết thanh. Tương tác này có thể xuất hiện trong thời gian dài sau khi ngừng sử dụng amiodaron do thời gian bán thải của amiodaron rất dài (khoảng 50 ngày).

Danazol đã được ghi nhận là làm tăng nồng độ ciclosporin trong máu khoảng 50%.

Diltiazem (ở các mức liều 90 mg/ngày) có thể làm tăng nồng độ ciclosporin trong huyết tương tới 50%.

Imatinib có thể làm tăng nồng độ và C_{max} của ciclosporin khoảng 20%.

Các thuốc gây độc tính thận như ciclosporin: Cần thận trọng khi sử dụng ciclosporin cùng với các thuốc khác hiệp đồng gây nhiễm độc thận như: các kháng sinh aminoglycosid (gồm gentamicin, tobramycin), amphotericin B, ciprofloxacin, vancomycin. Trimetoprim (thêm sulfamethoxazol), các thuốc kháng viêm NSAID (bao gồm diclofenac, naproxen, sulindac), melphalan, các thuốc đối kháng thụ thể histamin H2 (như cimetidin, ranitidin), methotrexat.

Các thuốc ức chế HMG-CoA reductase, colchicin, etoposid: Ciclosporin có thể làm giảm thanh thải của digoxin, colchicin, các thuốc ức chế HMG-CoA reductase (các Statin) và etoposid.

Các trường hợp nhiễm độc cơ như đau cơ và yếu cơ, viêm cơ và tiêu cơ vân trong y văn và từ quá trình theo dõi hậu marketing đã được ghi nhận khi sử dụng đồng thời ciclosporin cùng với lovastatin, simvastatin, atorvastatin, pravastatin và trong một số trường hợp hiếm gặp là fluvastatin. Khi sử dụng đồng thời với ciclosporin, cần giảm liều các statin này theo khuyến cáo. Cần tạm ngừng hoặc ngưng sử dụng Statin ở bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh cơ hoặc ở bệnh nhân mang các yếu tố nguy cơ dẫn đến các tổn thương thận nặng như suy thận do tiêu cơ vân.

Diclofenac: Dùng đồng thời diclofenac và ciclosporin đã thấy có tăng đáng kể sinh khả dụng của diclofenac, với khả năng gây suy thận có thể hồi phục. Việc tăng sinh khả dụng của diclofenac có thể do giảm lượng thuốc không được hấp thụ. Sử dụng đồng thời các thuốc NSAID có lượng thuốc không được hấp thụ thấp (như acid acetylsalicylic) với ciclosporin thường không làm tăng sinh khả dụng của các thuốc đó.

Digoxin: Ciclosporin cũng có thể giảm thanh thải digoxin do đó gây nhiễm độc digoxin. Tình trạng nhiễm độc digitalis nặng đã được ghi nhận trong vòng vài ngày sau khi bắt đầu sử dụng ciclosporin ở một số bệnh nhân điều trị bằng digoxin. Cũng đã có báo cáo về khả năng ciclosporin làm tăng các tác dụng gây độc của colchicin như bệnh cơ và bệnh thận, đặc biệt là ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận. Nếu digoxin dùng đồng thời với ciclosporin, cần theo dõi lâm sàng chặt chẽ để phát hiện sớm dấu hiệu nhiễm độc, theo đó là giảm liều hoặc ngưng thuốc.

Nifedipin: Dùng đồng thời nifedipin và ciclosporin có thể gây tăng tỷ lệ phì đại lợi so với khi dùng ciclosporin đơn độc.

Tacrolimus: Cần tránh sử dụng đồng thời tacrolimus và ciclosporin do nguy cơ nhiễm độc thận tăng lên.

Everolimus, sirolimus: Tình trạng tăng nồng độ creatinin huyết thanh đã được ghi nhận trong các nghiên cứu sử dụng phối hợp everolimus hoặc sirolimus cùng với liều đầy đủ ciclosporin dạng vi nhũ tương. Tác dụng này thường có thể hồi phục khi giảm liều ciclosporin. Everolimus và sirolimus chỉ ít ảnh hưởng đến dược động học của ciclosporin. Sử dụng đồng thời ciclosporin làm tăng rõ rệt nồng độ everolimus và sirolimus trong máu.

Các thuốc giữ kali: Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời các thuốc giữ kali (như thuốc lợi tiểu giữ kali, các thuốc ức chế men chuyển angiotensin, thuốc đối kháng thụ thể angiotensin II) hoặc các thuốc có chứa kali do có thể gây tăng đáng kể nồng độ kali trong huyết thanh.

Lercanidipin: Khi sử dụng đồng thời ciclosporin và lercanidipin, trị số AUC của lercanidipin tăng gấp 3 lần và AUC của ciclosporin giảm 21%. Do vậy, cần thận trọng khi sử dụng đồng thời hai thuốc này.

Cơ chất của Pgp: Ciclosporin là một thuốc ức chế mạnh Pgp và có thể làm tăng nồng độ trong máu của các thuốc dùng đồng thời là cơ chất của Pgp như aliskaren. Khi sử dụng đồng thời ciclosporin và aliskaren, trị số C_{max} của aliskaren tăng khoảng 2,5 lần và AUC tăng gần 5 lần. Tuy nhiên, dược động học của ciclosporin không thay đổi đáng kể. Cần thận trọng khi sử dụng đồng thời ciclosporin cùng với aliskaren.

Repaglinid: Ciclosporin có thể gây tăng nồng độ repaglinid trong huyết tương và do đó làm tăng nguy cơ hạ đường huyết.

Khuyến cáo:

Nếu việc sử dụng đồng thời các thuốc đã được biết là gây tương tác với ciclosporin là không thể tránh khỏi, cần tuân thủ các khuyến cáo cơ bản sau:

Trong quá trình sử dụng đồng thời *một thuốc hiệp đồng gây nhiễm độc thận* cùng với ciclosporin, cần giám sát chặt chẽ chức năng thận (đặc biệt là nồng độ creatinin huyết thanh). Nếu chức năng thận giảm rõ rệt, cần giảm liều của thuốc dùng đồng thời và cân nhắc sử dụng thuốc khác thay thế.

Ở bệnh nhân ghép tạng, đã có những báo cáo đơn lẻ về việc giảm chức năng thận đáng kể (biểu hiện bằng tăng nồng độ creatinin huyết thanh) nhưng có thể hồi phục khi sử dụng đồng thời ciclosporin cùng với các *dẫn chất của acid fibrin* (như bezafibrat, fenofibrat).

Do đó, phải giám sát chặt chẽ chức năng thận ở những bệnh nhân này. Trong trường hợp chức năng thận giảm rõ rệt, nên ngừng thuốc sử dụng đồng thời.

Các thuốc gây giảm hoặc tăng sinh khả dụng của ciclosporin: ở bệnh nhân ghép tạng, cần thường xuyên kiểm tra nồng độ ciclosporin trong huyết tương và nếu cần, hiệu chỉnh liều ciclosporin, đặc biệt là khi bắt đầu hoặc ngừng thuốc sử dụng đồng thời. Ở bệnh nhân không ghép tạng, ý nghĩa của việc giám sát nồng độ ciclosporin trong máu vẫn còn là nghi vấn do ở những bệnh nhân này, mối quan hệ giữa nồng độ thuốc trong máu và hiệu quả lâm sàng chưa được chứng minh rõ ràng. Nếu các thuốc gây tăng nồng độ ciclosporin được dùng đồng thời, cần thường xuyên đánh giá chức năng thận và việc giám sát cần thận các tác dụng phụ liên quan đến ciclosporin có thể hợp lý hơn việc theo dõi nồng độ thuốc trong máu.

Cần tránh sử dụng đồng thời *nifedipin* cùng với ciclosporin ở những bệnh nhân mà tình trạng tăng sản lợi tiến triển do tác dụng phụ của ciclosporin.

Ở bệnh nhân điều trị bằng ciclosporin, nên sử dụng *các thuốc chống viêm không steroid đã được biết là bị chuyển hóa lần đầu mạnh* (như diclofenac) với liều thấp hơn so với liều dùng cho bệnh nhân không sử dụng ciclosporin.

Nếu digoxin, colchicin hoặc các thuốc ức chế HMG-CoA reductase (các statin) được sử dụng đồng thời với ciclosporin, cần theo dõi chặt chẽ tình trạng bệnh nhân trên lâm sàng để có thể phát hiện sớm các biểu hiện ngộ độc thuốc, từ đó giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Mang thai và cho con bú:

Sử dụng cho phụ nữ có thai: Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính với sinh sản của ciclosporin ở chuột và thỏ. Có rất ít kinh nghiệm về việc sử dụng ciclosporin cho phụ nữ có thai. Phụ nữ mang thai sử dụng các liệu pháp ức chế miễn dịch sau ghép tạng như ciclosporin và các thuốc có chứa ciclosporin có nguy cơ đẻ non (< 37 tuần). Đã có một số quan sát hạn chế ở trẻ em tới khoảng 7 tuổi đã từng phơi nhiễm với ciclosporin trong tử cung. Chức năng thận và huyết áp ở những trẻ này bình thường. Tuy nhiên, do chưa có các nghiên cứu đầy đủ có kiểm soát trên phụ nữ mang thai, ciclosporin chỉ dùng trên phụ nữ mang thai nếu lợi ích mang lại cao hơn nguy cơ có thể xảy ra với thai nhi.

Cho con bú: Ciclosporin được bài tiết qua sữa mẹ, do vậy không nên cho con bú khi đang dùng thuốc.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Không có ảnh hưởng nào đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

Tác dụng không mong muốn:

Nhiều tác dụng phụ liên quan đến việc sử dụng ciclosporin phụ thuộc vào liều dùng và đáp ứng với việc giảm liều. Trong nhiều chỉ định khác nhau, các tác dụng phụ ghi nhận được về cơ bản là như nhau. Tuy nhiên, có sự khác biệt về tần suất và mức độ nghiêm trọng. Do bệnh nhân ghép tạng phải sử dụng liều khởi đầu cao hơn và điều trị duy trì kéo dài hơn, các tác dụng phụ ghi nhận được cũng thường xuyên hơn và thường nghiêm trọng hơn so với ở bệnh nhân được điều trị với các chỉ định khác.

Các phản ứng phản vệ đã được ghi nhận khi dùng thuốc theo đường tĩnh mạch.

Nhiễm khuẩn và xâm lấn: Bệnh nhân sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin và các thuốc có chứa ciclosporin có nguy cơ nhiễm khuẩn (virus, vi khuẩn, nấm, kí sinh trùng) tăng lên. Có thể xảy ra cả nhiễm khuẩn toàn thân và cục bộ. Tình trạng nhiễm khuẩn trước đó cũng có thể nặng thêm và hiện tượng tái hoạt hóa tình trạng nhiễm polyomavirus có thể dẫn đến bệnh thận do polyomavirus (PVAN) hoặc bệnh lý não đa ổ tiến triển (PML) do JC virus. Các hậu quả nghiêm trọng và/hoặc tử vong đã được ghi nhận.

Khối u lành tính, ác tính hoặc chưa xác định (kể cả u nang và polyp): Bệnh nhân sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch như ciclosporin và các thuốc có chứa ciclosporin bị tăng nguy cơ tiến triển khối u lympho hoặc rối loạn tăng sinh lympho và các tình trạng ác tính khác, đặc biệt là trên da. Tần suất của các tình trạng ác tính này tăng lên theo cường độ và thời gian điều trị. Một số tình trạng ác tính có thể dẫn đến tử vong.

Tần suất đánh giá: Rất hay gặp $\geq 10\%$, hay gặp $\geq 1\%$ đến $< 10\%$, Ít gặp $\geq 0,1\%$ đến $< 1\%$; Hiếm gặp $\geq 0,01\%$ đến $< 0,1\%$; Rất hiếm gặp $< 0,01\%$ (bao gồm cả các báo cáo riêng lẻ).

Các rối loạn máu và hệ bạch huyết:

Ít gặp: Thiếu máu, giảm tiểu cầu.

Hiếm gặp: thiếu máu tan máu ở mao mạch, hội chứng tan máu urê huyết cao.

Các rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:

Rất hiếm gặp: tăng lipid máu, tăng cholesterol máu.

Hay gặp: Tăng uric máu, tăng kali máu, giảm magnesi máu, biếng ăn.

Hiếm gặp: tăng đường huyết.

Các rối loạn hệ thần kinh:

Rất hiếm gặp: run, đau đầu bao gồm đau nửa đầu.

Hay gặp: dị cảm.

Ít gặp: các dấu hiệu của bệnh não như co giật, rối loạn, mất phương hướng, giảm đáp ứng, kích động, mất ngủ, rối loạn thị giác, mù vỏ não, hôn mê, liệt, mất điều hòa tiêu não.

Hiếm gặp: viêm đa dây thần kinh vận động.

Rất hiếm gặp: phù đĩa thị, kể cả phù gai thị, có thể gây giảm thị lực do tăng áp lực nội sọ lành tính.

Các rối loạn mạch:

Rất hiếm gặp: cao huyết áp.

Các rối loạn hệ tiêu hóa:

Hay gặp: biếng ăn, buồn nôn, nôn, đau bụng, phì đại lợi tăng sản.

Hiếm gặp: viêm tụy.

Các rối loạn gan-mật:

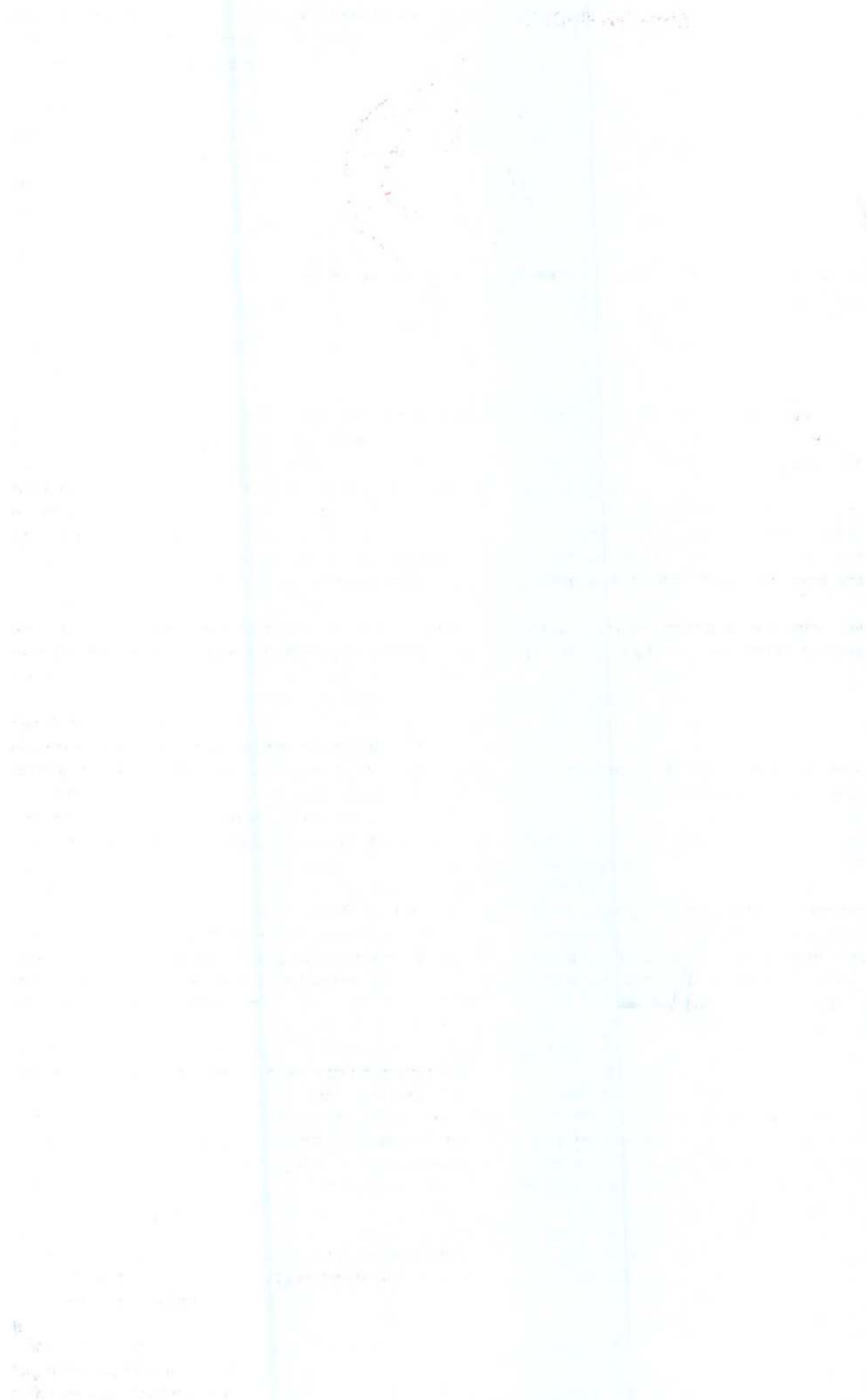
Hay gặp: rối loạn chức năng gan.

Các rối loạn da và tế bào dưới da:

Hay gặp: rậm lông.

Ít gặp: ban dị ứng.

Các rối loạn cơ xương khớp:



Hay gặp: chuột rút, đau cơ.

Hiếm gặp: yếu cơ, bệnh cơ.

Các rối loạn thận và tiết niệu:

Rất hiếm gặp: rối loạn chức năng thận.

Các rối loạn tuyến vú và hệ sinh sản:

Hiếm gặp: rối loạn kinh nguyệt, to vú đàn ông.

Các rối loạn tổng quát và tình trạng tại nơi dùng thuốc:

Hay gặp: mệt mỏi.

Ít gặp: phù, tăng cân.

Các phản ứng bất lợi khác thu được từ quá trình theo dõi sau lưu hành:

Đã có những báo cáo tự phát về tình trạng nhiễm độc và tổn thương gan như tắc mật, vàng da, viêm gan và suy gan ở bệnh nhân điều trị bằng ciclosporin. Hầu hết các báo cáo này đều ghi nhận ở những bệnh nhân mắc các bệnh đồng thời, mang các tình trạng bệnh tiềm tàng và các yếu tố nguy cơ khác như biến chứng nhiễm khuẩn và sử dụng các thuốc có nguy cơ gây nhiễm độc gan. Trong một số trường hợp, chủ yếu là ở bệnh nhân ghép tạng, tử vong đã được ghi nhận.

Ngộ độc thận cấp và mạn tính:

Bệnh nhân đang sử dụng các thuốc ức chế calcineurin, kể cả ciclosporin và các chế độ điều trị có ciclosporin bị tăng nguy cơ ngộ độc thận cấp và mạn tính. Đã có báo cáo từ các thử nghiệm lâm sàng và từ dữ liệu theo dõi sau khi thuốc được lưu hành liên quan đến việc sử dụng ciclosporin. Các trường hợp ngộ độc thận cấp ghi nhận tình trạng rối loạn cân bằng nội môi như tăng kali máu, giảm magnesi máu và tăng acid uric trong máu. Các trường hợp ghi nhận thay đổi hình thái thận mạn tính bao gồm hyalin hóa tiểu động mạch, teo ống thận và xơ kẽ (xem mục Các cảnh báo đặc biệt và thận trọng khi sử dụng thuốc).

Bệnh nhân nhi:

Các nghiên cứu lâm sàng đã được tiến hành trên trẻ em từ 1 tuổi sử dụng liều ciclosporin chuẩn cho thấy độ an toàn của thuốc ở đối tượng này tương đương như ở người lớn.

Báo cáo khi nghi ngờ có phản ứng bất lợi:

Việc báo cáo khi nghi ngờ có phản ứng bất lợi sau lưu hành thuốc là rất quan trọng. Việc này giúp giám sát liên tục cân bằng lợi ích/nguy cơ của thuốc. Nhân viên y tế nên báo cáo khi có nghi ngờ bất kỳ phản ứng bất lợi nào qua hệ thống báo cáo của mỗi quốc gia.

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

Quá liều:

Liều LD₅₀ của ciclosporin khi dùng theo đường uống là 2.329 mg/kg ở chuột nhắt, 1.480 mg/kg ở chuột cống và > 1.000 mg/kg ở thỏ. Liều LD₅₀ khi dùng theo đường tĩnh mạch là 148 mg/kg ở chuột nhắt, 104 mg/kg ở chuột cống và 46 mg/kg ở thỏ.

Triệu chứng: Chưa có đủ kinh nghiệm về việc quá liều cấp ciclosporin. Các mức liều uống của ciclosporin tới 10 g (khoảng 150 mg/kg) đã được dung nạp với một số hậu quả tương đối nhẹ trên lâm sàng như nôn, ngủ gà, đau đầu, nhịp tim nhanh và ở một số bệnh nhân là giảm chức năng thận khá nặng, có thể hồi phục. Tuy nhiên, các triệu chứng ngộ độc nghiêm trọng đã được ghi nhận khi vô tình dùng quá liều ciclosporin theo đường tĩnh mạch ở trẻ sơ sinh đẻ non.

Điều trị: Trong tất cả các trường hợp quá liều, cần tiến hành điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Gây nôn ép buộc có thể có ích trong vòng vài giờ đầu tiên sau khi uống thuốc. Ciclosporin không được loại đáng kể khỏi máu bằng cách thẩm phân cũng như bằng cách lọc máu hấp thụ qua cột than hoạt tính.

Hạn dùng:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Bảo quản:

Bảo quản thuốc dưới 30°C. Không bảo quản trong tủ lạnh và đông lạnh. Bảo quản thuốc trong bao bì gốc cho tới khi sử dụng.

Đóng gói:

Hộp 5 vỉ x 10 viên.

Tiêu chuẩn chất lượng:

Nhà sản xuất.

Sản xuất tại Cộng Hoà Séc bởi:

TEVA Czech Industries s.r.o.

Ostravska 29, c.p.305, 747 70 Opava, Komarov – Czech Republic (Cộng Hoà Séc)



TUQ. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG

Nguyễn Huy Hoàng



[Handwritten signature or mark]

[Handwritten mark or signature]