Các cuộc ghép tạng đặc và tủy 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 dương tính hoặc âm tính với virus viêm gan C (HCV). Cũng thấy Sandimmun Neoral có lợi 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
Sau khi dùng Sandimmun Neoral theo đường uống, nồng độ đỉnh của ciclosporin trong máu đạt được trong vòng 1-2 giờ. Sinh khả dụng tuyệt đối đường uống của ciclosporin sau khi dùng Sandimmun Neoral là 20 đến 50%. AUC và C_{max} giảm 13 và 33% được ghi nhận khi dùng Sandimmun Neoral cùng với bữa ăn nhiều chất béo. Mối liên quan giữa liều dùng và phơi nhiễm (AUC) của ciclosporin là tuyến tính trong khoảng liều điều trị. Sự khác biệt về AUC và C_{max} giữa các cá thể và trong cùng một cá thể là khoảng 10-20%. Sandimmun Neoral dung dịch và viên nang mềm là tương đương nhau.

Phân bố
Ciclosporin phân bố rộng bên ngoài thể tích máu tuần hoàn, với thể tích phân bố biểu kiến trung bình là 3,5 l/kg. Trong máu, 33-47% có mặt trong huyết tương, 4-9% trong lympho 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.

Sinh chuyển hóa
Ciclosporin được sinh chuyển hóa mạnh để cho ra khoảng 15 chất chuyển hóa. Sự chuyển hóa diễn ra chủ yếu ở trong gan thông qua cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), và các con đường chuyển hóa chính bao gồm mono và dihydroxyl hóa và N-demethyl hóa tại các vị trí khác nhau trong phân tử. Tất cả các chất chuyển hóa được xác định đều bao gồm cấu trúc peptid nguyên vẹn của hợp chất mẹ; một số có hoạt động ức chế miễn dịch yếu (tới 1/10 các thuốc không bị biến đổi).

Thải trừ
Đào thải chủ yếu qua mật, chỉ có 6% liều uống thải qua nước tiểu, chỉ có 0,1% thải qua nước tiểu dưới dạng chưa chuyển hóa.
Có biến thiên lớn trong dữ liệu báo cáo về thời gian bán thải cuối cùng của ciclosporin tùy thuộc vào kỹ thuật xét nghiệm và quần thể xét nghiệm. Thời gian bán thải cuối cùng khoảng từ 6,3 giờ với người tình nguyện khỏe mạnh và tới 20,4 giờ với bệnh nhân suy gan nặng (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG và phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG). Thời gian bán thải ở bệnh nhân ghép thận là khoảng 11 giờ, biến thiên trong khoảng từ 4 đến 25 giờ.

Đối tượng đặc biệt
Suy thận
Trong một nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, độ thanh thải toàn thân này bằng khoảng 2/3 độ thanh thải toàn thân trung bình (của các bệnh nhân có chức năng thận bình thường). Dưới 1% liều dùng được loại bỏ bằng thẩm tách.

Suy gan
Nồng độ Ciclosporin tăng khoảng từ 2-3 lần có thể được quan sát thấy ở các bệnh nhân bị 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).

Trẻ em
Dữ liệu dược động học từ các bệnh nhân trẻ em dùng Sandimmun Neoral hoặc Sandimmun rất giới hạn. Trong 15 bệnh nhân ghép thận tuổi từ 3-16, độ thanh thải máu toàn phần của ciclosporin sau khi dùng Sandimmun đường tĩnh mạch là 10,6±3,7 ml/phút/kg (định lượng: Cyclo-trac specific RIA). Trong một nghiên cứu trên 7 bệnh nhân ghép thận tuổi từ 2-16, độ thanh thải ciclosporin biến đổi từ 9,8 đến 15,5 ml/phút/kg. Trên 9 bệnh nhân ghép gan tuổi từ 0,65-6, độ thanh thải là 9,3±5,4 ml/phút/kh (định lượng: HPLC). Khi so sánh với các bệnh nhân người lớn được cấy ghép, sự khác biệt về sinh khả dụng giữa Sandimmun Neoral và Sandimmun ở những bệnh nhân trẻ em là tương đương với những quan sát có được ở bệnh nhân người lớn.

CÁC NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Chỉ định ghép tạng

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

Các nghiên cứu lâm sàng được tình bày ở Bảng 4 đến 8 bên dưới.

Ghép thận và tụy
Bảng 4 trình bày các nghiên cứu lâm sàng chủ yếu thực hiện trên bệnh nhân ghép thận và Bảng 5 trình bày các nghiên cứu lâm sàng chỉ thực hiện trên bệnh nhân ghép thận. Bảng 4 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 lớn tại một năm đã cải thiện đáng kể ở những bệnh nhân điều trị bằng ciclosporin qua điều trị có kiểm soát.

Bảng 4. 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 patients) CsA + Pred (16) so với theo dõi trước đây	Thận (20)
Nghiên cứu # 5 Phần Lan	Đa trung tâm CsA so với AZA+MP so với CsA IV+ MP	Thận (9) (32) (32)

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

Bảng 5 Ghép tạng đặc – Các nghiên cứu lâm sàng ở Bắc Mỹ

Số nghiên cứu/ Nước	Đặc điểm nghiên cứu	Cơ quan (N)
Nghiên cứu # 2 Mỹ	Nhóm I: CsA[a]+ TDD Nhóm II: CsA[b] Nhóm III: CsA[c] Tất cả bệnh nhân dùng CS	Thận Nhóm I: 12 Nhóm II: 20 Nhóm III: 34
Nghiên cứu # 5 Mỹ	CsA +liều thấp pred so với AZA+ ATG	Thận (Tổng số 98; 47 CsA)
Nghiên cứu #7 Mỹ	CsA + CS+ thuốc lợi tiểu so với AZA+ CS+ thuốc lợi tiểu	Thận (Tổng số 27 ; 14 CsA)
Nghiên cứu #15 Mỹ	Mở, Ngẫu nhiên CsA+pred so với AZA+pred	Thận (Tổng số 41; 21 CsA)
Đa trung tâm của Canada	Ngẫu nhiên, CsA so với AZA + CS	Thận (Tổng số 209 ; 103 CsA)

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

Ngoài các nghiên cứu lâm sàng thực hiện ở các bệnh nhân ghép thận nêu trên, 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 6) khi mà Sandimmun được chuyển sang Sandimmun Neoral trong các phác đồ 1:1, dựa vào trạng thái ổn định của nồng độ đáy, các liều tương đương của Sandimmun Neoral với Sandimmun, đã cho thấy giá trị Cmax và diện tích dưới đường cong (AUC) của Sandimmun Neoral cao hơn của Sandimmun.

Bảng 6 Nghiên cứu về độ an toàn và hấp thu trong ghép thận

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

SIM: Sandimmun; SIM Neoral: Sandimmun Neoral

Ghép gan
Trong ghép gan (xem Bảng 7), các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra tỉ 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 gốc ban đầu.

Giai đoạn thải ghép cấp tính thường được kiểm soát bởi việc tăng sử dụng steroid khi một số giai đoạn độc thận 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 đem lại lợi ích đáng kể hơn là liệu pháp chuẩn sử dụng azithromycin và steroids.

Bảng 7 Ghép tạng đặc – Các nghiên cứu ghép gan

Nghiên cứu số/ Nước	Thiết kế	Cơ quan (N)	Bệnh nhân/ Mảnh ghép sống còn
Nghiên cứu #4 Mỹ	Nhóm đơn CsA+CS 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)

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

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

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

Kết quả của các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện ở các bệnh nhân ghép tim và ghép tim – phổi được tóm tắt trong Bảng 8 dưới đây.

Bảng 8 Ghép tạng đặc – Các nghiên cứu ghép tim và ghép tim/phổi

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

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

Ghép tủy xương
Hiệu quả của Sandimmun đã được chứng minh trong ghép tủy xương (BMT) trong tám nghiên cứu thực hiện ở châu Âu và Mỹ với tổng số 227 bệnh nhân. Bảy thử nghiệm đã được tiến hành cho việc phòng ngừa 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 xếp ngẫu nhiên cho việc dự phòng GVHD. Một thử nghiệm ngẫu nhiên (US #3) được tiến hành cho việc dự 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 các thử nghiệm dự phòng GVHD (đối chứng quá khứ trong các thử nghiệm mở) và liệu pháp steroid trong việc điều trị của thử nghiệm GVHD. Những nghiên cứu này bao gồm 227 bệnh nhân: 204 bệnh nhân là ghép tủy xương được điều trị dự phòng GVHD, và 23 bệnh nhân được điều trị GVHD đã có. Tổng số 20 bệnh nhân HLA không phù hợp trong những nghiên cứu này.

Liều của ciclosporin thay đổi trong các nghiên cứu khác nhau. Đối với việc phòng ngừa 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 dùng khoảng 1/3 liều uống.

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

Chỉ định không ghép tạng

Viêm màng bồ đào nội sinh bao gồm cả viêm màng bồ đào Behcet
Hiệu quả của ciclosporin đã được chứng minh ở 11 nghiên cứu mở, không kiểm soát ở châu Âu, Mỹ, Nhật Bản, châu Phi và châu Á, bao gồm 242 bệnh nhân bị viêm màng bồ đào nội sinh, trong đó phần lớn bệnh nhân thường đã điều trị thất bại hoặc bị các tác dụng phụ không mong muốn. Trong 4 nghiên cứu mù có theo dõi ở Israel, Nhật Bản, Hà Lan và Mỹ, 202 bệnh nhân được chỉ định dùng ciclosporin (97 bệnh nhân) hoặc điều trị theo quy ước - prednisolone, chlorambucil, colchicine – (92 bệnh nhân) hoặc giả dược (13 bệnh nhân). Trong số 339 bệnh nhân điều trị bằng ciclosporin, 161 người được chẩn đoán là viêm màng bồ đào Behcet và 178 người chủ yếu là viêm màng bồ đào trung gian hoặc viêm màng bồ đào sau không do nguyên nhân 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. Tiêu chí nghiên cứu chính được sử dụng thường nhất trong các thử nghiệm lâm sàng là sự cải thiện về thị lực so với mức ban đầu, và tỉ lệ cơn đau mắt đã sử dụng cho viêm màng bồ đào Behcet. Trên 60% bệnh nhân được điều trị bằng ciclosporin đã cải thiện thị lực so với mức ban đầu được đo 3 đến 6 tháng sau khi khởi đầu điều trị. Các nhân tố hạn chế ban đầu cho việc cải thiện trong phần lớn 40% còn lại là thay đổi không thể đảo ngược được phát triển trong quá trình bệnh trước khi khởi đầu điều trị bằng ciclosporin. Tỉ lệ cơn đau mắt ở bệnh nhân bị viêm màng bồ đào Behcet giảm đáng kể (p=0,001) ở bệnh nhân điều trị bằng ciclosporin so với bệnh nhân điều trị bằng colchicine.

Hội chứng thận hư
Hiệu quả của Sandimmun đã được chứng minh trong bốn nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm soát và 5 nghiên cứu không kiểm soát. Kết quả lâm sàng từ chín nghiên cứu lâm sàng này đã được phân tích bằng sử dụng dữ liệu gộp 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 là bệnh nhân kháng steroid hoặc phụ thuộc steroid hoặc bệnh nhân có dấu hiệu độc tính steroid cần được điều trị thay thế.

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

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

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

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

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

Tóm tắt kết quả được trình bày cho tỉ lệ "người đáp ứng" trên mỗi nhóm điều trị, với một người đáp ứng được định nghĩa là một bệnh nhân đã hoàn thành thử nghiệm với cải thiện 20% số khớp đau và sưng và cải thiện 20% trong 2 trên 4 đánh giá là đánh giá toàn cục của nghiên cứu viên, đánh giá toàn cục 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 methotrexate 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.

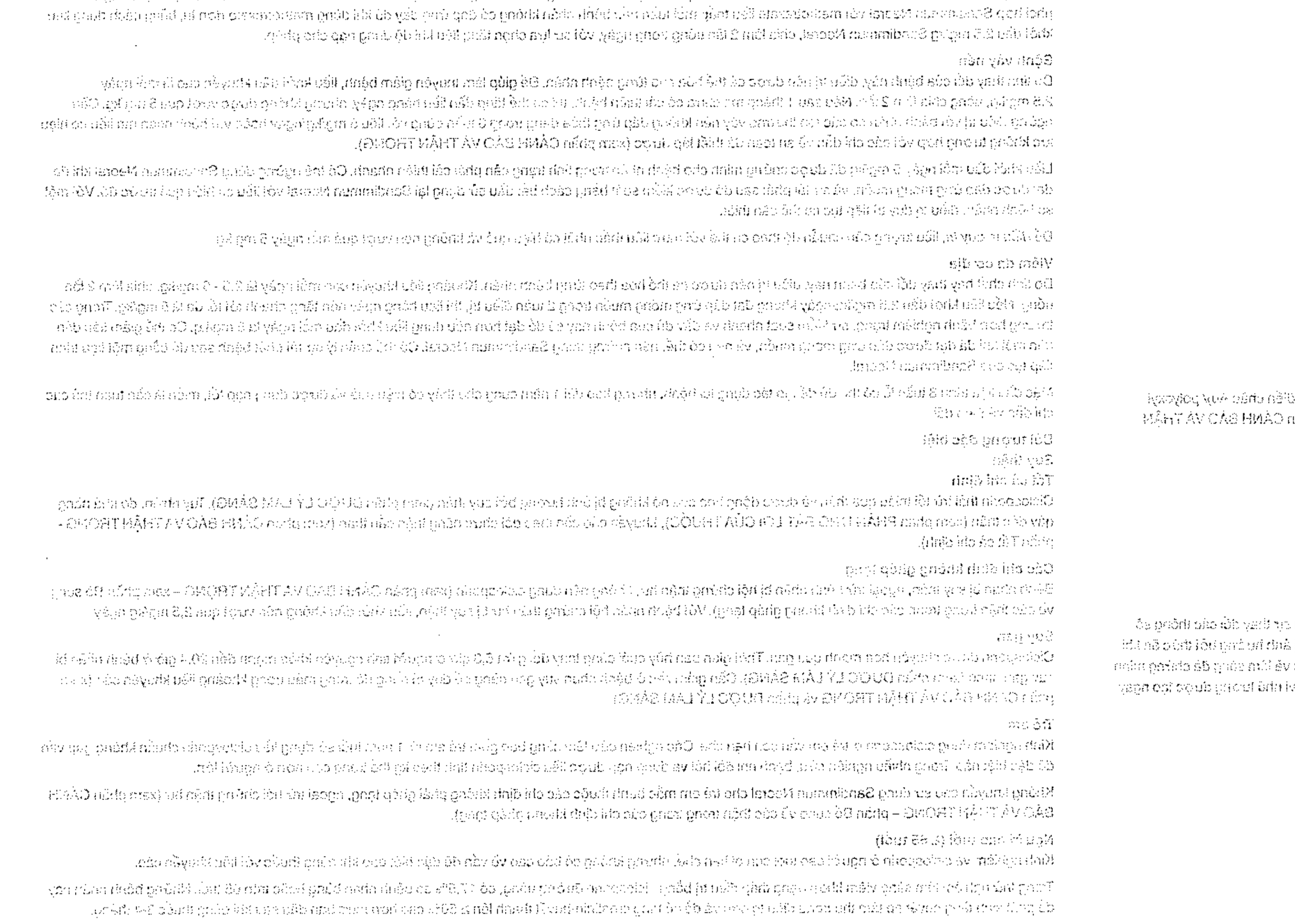
Nghiên cứu 652 thực hiện trên 250 bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp hoạt tính với > 6 chỗ đau khớp, đã thất bại ít nhất một thuốc viêm khớp dạng thấp chính, xếp nhóm ngẫu nhiên 3:3:2 vào một trong 3 nhóm sau: (1) liều ciclosporin 1,5 – 5 mg/kg/ngày, (2) liều ciclosporin 2,5-15 mg/tuần, hoặc (3) giả dược. 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 vẫn 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 một trong các thuốc sau: (1) ciclosporin 2,5 mg/kg/ngày tăng lên 0,5 mg/kg/ngày tại tuần 2 và 4 nếu không thấy dấu hiệu về độc tính và sau đó tăng thêm 0,5 mg/kg/ngày tại tuần 8 và 16 nếu giảm <30% khớp viêm mà không có độc tính đáng kể; giảm liều tại bất kỳ thời điểm nào có độc tính hoặc (2) giả dược. Thời gian điều trị là 24 tuần. Liều ciclosporin trung bình tại lần thăm khám cuối cùng là 2,8 mg/kg/ngày (khoảng 1,3 – 4,1). Xem Hình 1.

Nghiên cứu 302 thực hiện trên 299 bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp đang viêm nặng, 99% không có đáp ứng hoặc không hấp thu với ít nhất 1 thuốc RA trước đây. Bệnh nhân được ngẫu nhiên chọn vào 1 trong 2 nhóm điều trị (1) Neoral và (2) ciclosporin, cả hai đều được bắt đầu với mức liều 2,5 mg/kg/ngày và tăng lên 0,5 mg/kg/ngày sau 4 tuần không hiệu quả, đến tối ta 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 vảy nến
Hiệu quả của ciclosporin đã được chứng minh trong 1.270 bệnh nhân bị bệnh vảy 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 đối chứng cỡ 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 ciclosporin khác nhau. Hai công thức của ciclosporin được so sánh trực tiếp trong một nghiên cứu đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi bao gồm 309 bệnh nhân (Nghiên cứu OLP302), được hỗ trợ bởi một nghiên cứu Dược động học nhỏ hơn bao gồm 39 bệnh nhân (Nghiên cứu N101) và bởi một nghiên cứu đánh giá (Nghiên cứu OL8095) trong đó công thức vi nhũ tương được dùng liên tục cho 41 bệnh nhân.

Các bệnh nhân được điều trị trong chương trình lâm sàng là bệnh nhân người lớn bị bệnh vảy nến nặng trong đó điều trị thông thường là không hiệu quả hoặc không thích hợp. Một số các phương pháp cơ bản khác nhau về hiệu quả đã được sử dụng trong các nghiên cứu lâm sàng, như điểm tổng quát và đánh giá toàn cục đánh giá bởi các nghiên cứu viên, thời gian tái phát, đánh giá diện tích bề mặt cơ thể bị bệnh (BSA), đánh giá diện tích vảy 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. Tỉ lệ phần trăm cao nhất của bệnh nhân trong nhóm dùng giả dược là 4%. Kết quả phân tích gộp của một thử nghiệm khác (Nghiên cứu 8002, 8003, 8006, CyA-40, 8013 và 8014) cho thấy giảm ít nhất 75% PASI của 55% bệnh nhân điều trị bằng 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.

Viêm da dị ứng
Hiệu quả của ciclosporin đã được chứng minh trong viêm da dị ứng nghiêm trọng ở 2 thử nghiệm bắt chéo giả dược, mù đôi, có đối chứng tiến hành trong 8 tuần điều trị (SIM 79 và SIM 80) và một nghiên cứu giả dược, có đối chứng, mù đôi tiến hành trong 6 tuần điều trị (SIM 24). Liều 5 mg/kg/ngày được sử dụng ở cả 3 nghiên cứu. Ngoài ra, ba nghiên cứu nhãn mở không đối chứng (SIM AD01, SIM AD02 và OL 10085), một nghiên cứu ngẫu nhiên, có đối chứng, dò liều (SIM AD 5-4-3/3-4-5) và một nghiên cứu đơn trung tâm (SIM SF04) đã được thực hiện để kiểm tra tỷ lệ tái phát sau khi ngừng dùng ciclosporin hoặc ảnh hưởng của điều trị lâu dài và mức liều khác nhau.

Trong một trong những nghiên cứu này (SIM SF04), 5 mg/kg mỗi ngày của thuốc được dùng trong 6 tuần, sau đó tỉ lệ tái phát được quan sát thấy sau 6 tuần; bệnh nhân bị tái phát đã được dùng liều thứ hai của ciclosporin và theo dõi việc tái phát lại. Trong các nghiên cứu dài hạn (SIM AD02, OL 10085, SIM AD 5-4-3/3-4-5), liều của ciclosporin được điều chỉnh dựa theo đáp ứng và tác dụng phụ. Trong tất cả các nghiên cứu lâm sàng ngoại trừ OL 10901 mà vi nhũ tương liều thấp ciclosporin (25-3,0 mg/kg/ngày), sau đó được điều chỉnh nếu cần thiết. Trong tất cả các nghiên cứu, 296 bệnh nhân được điều trị bằng ciclosporin, ciclosporin với công thức ciclosporin thân dầu đã được sử dụng. Tổng số 376 bệnh nhân trong 9 nghiên cứu, 296 bệnh nhân được điều trị bằng ciclosporin, 23 người dùng giả dược và 57 người dùng cả ciclosporin và giả dược trong nghiên cứu chéo (SIM 79, SIM 80). Tổng số 259 bệnh nhân nghiên cứu dài hạn, 100 người trị bằng ciclosporin trong thời gian ngắn (89 người dùng trong 6 tuần và 170 người dùng trong 8 tuần); 117 bệnh nhân trong nghiên cứu dài hạn, 100 người trong số đó đã được điều trị ít nhất 12 tháng. Bệnh nhân đã được điều trị trong chương trình lâm sàng là bệnh nhân người lớn bị viêm da dị ứng nặng đã được điều trị thông thường không hiệu quả hoặc không thích hợp. Trong các nghiên cứu có kiểm soát và phần lớn các nghiên cứu nhãn mở, phép đo hiệu quả chính là diện tích vùng da bị nhiễm và mức độ nặng của bệnh da. Các phép đo khác bao gồm tiêu chí 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 các nghiên cứu dài hạn đã chỉ ra rằng hiệu quả có thể duy trì tại mức liều nhỏ hơn 5 mg/kg/ngày trong quá trình điều trị của các nghiên cứu này, mặc dù khó đánh giá ảnh hưởng của quá trình tự nhiên của bệnh trên kết quả dài hạn. Trong nghiên cứu SIM SF04, lần lượt 43% và 52% bệnh nhân tái phát 2 tuần sau khi ngừng điều trị bằng ciclosporin lần đầu và lần thứ hai; tỉ lệ tái phát tăng lên tương ứng 71 và 87% sau 6 tuần.

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

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

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

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

Những nghiên cứu gây ung thư đã tiến hành trên chuột cống và chuột nhắt cả 2 giống. Nghiên cứu 78 tuần trên chuột nhắt cho thấy, với các liều 1-4-16 mg/kg mỗi ngày, bằng chứng cho thấy có khuynh hướng rõ rệt về u 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 giá trị ở lô chứng. Nghiên cứu cho chuột cống dùng thuốc 24 tháng với liều 0,5-2-8 mg/kg mỗi ngày, với liều thấp cũng gặp tỷ lệ u tuyến tế bào đảo 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 gien trong test Ames, test V79-hgprt, test nhân nhỏ trên chuột nhắt và hamster Trung quốc, test sai lạc thể nhiễm sắc ở tủy xương của hamster Trung quốc, thử nghiệm trội ở chuột nhắt và test sửa chữa DNA ở tinh trùng chuột nhắt dùng thuốc. Một nghiên cứu phân tích sự tạo 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 tân sinh 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.

BẢO QUẢN
Bảo quản dưới 30°C. Tránh ẩm. Bảo quản thuốc trong bao bì gốc.

Nang Sandimmun Neoral cần phải để nguyên trong vỉ cho tới khi cần dùng. Khi vỉ đã mở, có mùi đặc trưng. Điều này là bình thường và không phải là nang đã biến chất.

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

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

HẠN DÙNG
24 tháng kể từ ngày sản xuất

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI
Hộp 10 vỉ x 5 viên nang mềm.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG
Tiêu chuẩn cơ sở

NHÀ SẢN XUẤT
❖ Viên nang được sản xuất bởi:
Catalent Germany Eberbach GmbH, Gammelsbacher Str. 2, 69412 Eberbach, Đức.
❖ Thành phẩm được đóng gói và xuất xưởng bởi:
Lek Pharmaceuticals d.d., Trimlini 2D, Lendava 9220, Slovenia.

PHIÊN BẢN
IPL tháng 8 năm 2014/VN tháng 10 năm 2017

® = nhãn hiệu đã đăng ký

NOVARTIS

Rx

Sandimmun Neoral®

25 mg

100 mg

Thuốc ức chế miễn dịch, ức chế calcineurin

NOVARTIS

Rx Sandimmun Neoral® 25 mg
Rx Sandimmun Neoral® 100 mg

Để xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.
Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sỹ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

THUỐC ĐỘC.
Thuốc ức chế miễn dịch, ức chế calcineurin

THÀNH PHẦN
Thành phần hoạt chất
Mỗi viên nang chứa 25, 100 mg ciclosporin.

Thành phần tá dược
Nang chứa: alpha-tocopherol, ethanol khan, propylen glycol, dầu ngô mono-di-triglycerid, macrogolglycerol hydroxystearat (Dược điển châu Âu)/ polyoxyl 40 hydrogen hóa của dầu thầu dầu (NF). Viên nang gelatin mềm Sandimmun Neoral chứa 11,8% tt/tt ethanol (9,4% kl/tt) (xem phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG)

Vỏ nang: Oxid sắt đen (E172) (nang 25 và 100 mg), titan dioxid (E171), glycerol 85%, propylen glycol, gelatin.

Mực in: acid carminic (E120)

DẠNG BÀO CHẾ
Viên nang gelatin mềm Sandimmun Neoral:
25 mg: viên nang gelatin mềm hình bầu dục màu xanh xám, in chữ "NVR 25mg" màu đỏ.

100 mg: viên nang gelatin mềm hình thuôn dài màu xanh xám, in chữ "NVR 100mg" màu đỏ.

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

Điều trị thải ghép tế bào 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 dị ghép tủy xương và ghép tế bào gốc.

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 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 ở những bệnh nhân không có các biểu hiện thần kinh.

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

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

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

Bệnh vảy nến
Điều trị bệnh vảy 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 dược động học của thuốc (xem phần TƯƠNG TÁC 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 đáy của ciclosporin trong máu để tránh các tác dụng bất lợi do nồng độ cao và để 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 xác minh 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 dược 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 tùy 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).

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 đến hết 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 đã được chấp thuận nào, nên tuân thủ các quy tắc chung sau đây:
- Trước khi khởi đầu điều trị, nên thiết lập nồng độ đáng tin cậy của creatinin trong huyết thanh lúc ban đầu 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 miệng (Dạng đậm đặc pha truyền tĩnh mạch không được phép sử dụng), và liều hàng ngày nên được chia làm hai lần.
- 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.
- Để duy trì điều trị, mức liều thấp nhất có hiệu quả và được hấp thu tốt cần được xác định cho từng cá nhân bệnh 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.

Cần theo dõi thường xuyên huyết áp. Cần phải xác định bilirubin và các thông số đánh giá chức năng gan trước khi bắt đầu liệu trình và cần phải theo dõi chặt chẽ trong suốt quá trình điều trị. Nên xác định lượng lipid, kali, magnesi và acid uric trong huyết thanh trước và định kì trong quá trình điều trị.

Viêm màng bồ đào nội sinh
Để giúp *làm thuyên giảm* bệnh, nên dùng liều uống khởi đầu là 5 mg/kg mỗi ngày, chia làm 2 lần, dùng cho tới khi thuyên giảm viêm hoạt tính màng bồ đào và 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 thuyên giảm ban đầu, hoặc để chống lại các cơn viêm mắt, có thể dùng thêm corticoid đường toàn thân với liều hàng ngày là 0,2 - 0,6 mg/kg prednisone hoặc tương đương, nếu chỉ riêng Sandimmun Neoral chưa kiểm soát được đầy đủ tình trạng bệnh.

Để *điều trị duy trì*, cần giảm liều dần dần cho tới liều 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 thuyên 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-niệu) 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 điều trị đầu tiên*, 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 tùy 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, căn cứ 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 methotrexate liều thấp mỗi tuần nếu bệnh nhân không có đáp ứng đầy đủ khi dùng methotrexate 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 tăng liều khi độ dung nạp cho phép.

Bệnh vảy nến
Do tính thay đổi của bệnh này, điều trị nên được cá thể hóa cho từng bệnh nhân. Để giúp làm thuyên giảm bệnh, liều khởi đầu khuyến cáo là mỗi ngày 2,5 mg/kg, uống chia làm 2 lần. Nếu sau 1 tháng mà chưa có cải thiện bệnh, thì có thể tăng dần liều hàng ngày, nhưng không được vượt quá 5 mg/kg. Cần ngừng điều trị với bệnh nhân có các tổn thương vảy 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 dễ 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 liệu trình tiếp tục của Sandimmun Neoral.

Mặc dầu liệu trình 8 tuần lễ có thể đủ để tạo tác dụng lui bệnh, nhưng kéo dài 1 năm cũng cho thấy có hiệu 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 tối thiểu qua thận và dược động học 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 CỦA THUỐC), 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 BAO 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 được 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 không có báo cáo về vấn đề đặc biệt bào khi dùng thuốc với liều khuyến cáo.

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 dễ phát sinh tăng huyết áp tâm thu trong điều trị 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 bệnh nhân ghép tạng và bệnh nhân vảy nến đã không bao gồm đủ số người ≥ 65 tuổi để xác định xem họ có đáp ứng khác với người trẻ tuổi hay không. Các kinh nghiệm lâm sàng khác được báo cáo đã không xác định được sự khác biệt về đáp ứng với thuốc khi so sánh bệnh nhân cao tuổi với người trẻ tuổi hơn. Nói chung, sự chọn lựa liều lượng cho bệnh nhân cao tuổi cần thận trọng, thường khởi đầu bằng liều thấp trong khoảng liều cho phép, phản ánh tỉ lệ cao hơn về suy giảm chức năng gan, thận hoặc tim ở người cao tuổi và các bệnh đi kèm hoặc đang dùng thuốc khác.

Chuyển từ Sandimmun đường uống (dung dịch uống) sang Sandimmun Neoral (viên nang mềm)
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 toàn phần là tương đương. Tuy vậy ở nhiều bệnh nhân, nồng độ đỉnh trong huyết tương (Cmax) cao hơn và diện tích dưới đường cong (AUC) tăng lên. Ở một số ít bệnh nhân, những thay đổi này rõ rệt hơn và có thể có ý nghĩa lâm sàng. Mức độ thay đổi này phụ thuộc rất lớn vào sự thay đổi hấp thu ciclosporin ở từng người do việc dùng Sandimmun trước đó, được biết là loại thuốc có tính khả dụng sinh học dễ thay đổi. Bệnh nhân có nồng độ thuốc tối thiểu hay thay đổi hoặc cần dùng liều rất cao Sandimmun có thể là những người hấp thu kém hoặc hấp thu không ổn định ciclosporin (như bệnh nhân xơ túi mật, bệnh nhân ghép gan có kèm ứ mật hay tiết mật kém, trẻ em hoặc vài bệnh nhân ghép thận) có thể có khả năng hấp thu tốt khi chuyển sang dùng Sandimmun Neoral. Vì vậy, đối với các đối tượng trên, sự gia tăng sinh khả dụng của ciclosporin sau khi chuyển 1:1 từ dạng Sandimmun sang Sandimmun Neoral có thể lớn hơn so với thường lệ, do đó cần điều chỉnh liều xuống cho phù hợp với nồng độ thuốc tối thiểu 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 mức trước khi chuyển đổi thuốc quá rõ rệt 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 sỹ. Khởi trị 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
Cần nuốt cả viên nang Sandimmun Neoral.

Hướng dẫn sử dụng, xử lý và hủy bỏ
Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

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 THUỐC).

Phối hợp với các thuốc là cơ chất của bơm tống 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 nghiêm trọng và/hoặc đe dọa tính mạng. Ví dụ như bosentan, dabigatran etexilate và aliskiren (xem phần TƯƠNG TÁC 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 về trị liệu 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 về tính 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 về mặt y khoa. Thầy thuốc chịu trách nhiệm về điều trị duy trì cần thu thập toàn bộ thông tin để theo dõi bệnh nhân.

U 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 chứa 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 CỦA THUỐC).

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

Nhiễm khuẩn
Cũng giống như các thuốc ức chế miễn dịch khác, ciclosporin dẫn bệnh nhân tới phát triển nhiều loại nhiễm vi khuẩn, nấm, ký sinh trùng và virus, 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 bệnh thận do BK virus (BKVN), hoặc bệnh lý chất trắng đa ổ tiến triển do JC virus đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân dùng ciclosporin. Những tình trạng này thường liên quan đến việc dùng quá nhiều các thuốc ức chế miễn dịch và phải được xem xét trong chẩn đoán phân biệt ở các bệnh nhân dùng thuốc ức chế miễn dịch bị suy giảm chức năng thận hoặc có 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 CỦA THUỐC).

Độc tính trên thận cấp và mạn tính
Một biến chứng hay gặp và nghiêm trọng là tăng creatinin và urê trong huyết thanh, có thể gặp trong vài tuần đầu sử dụng 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 CỦA THUỐC). 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 LƯỢNG 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 CỦA THUỐC). Đã 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 nhiễu 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 CỦA THUỐC). Cần thiết theo dõi chặt chẽ các thông số đánh giá chức năng gan. Khi gặp các giá trị bất thường, cần phải giảm liều thuốc (xem phần LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG và phần DƯỢC LÝ LÂM SÀNG).

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

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

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