NOVARTIS

سانديميون® نيورال

التركيب
المادة الفعالة: سيكلوسبورين

السواغات:
كبسولات جيلاتينية لينة
محتوى الكبسولة: ألفا- توكوفيرول، إيثانول لامائي، بروبيلين جلايكول، زيت ذرة- جليسريدات أحادية- ثنائية- ثلاثية، ماكروجول جليسرول هيدروكسي ستيارات (الدستور الأوروبي للأدوية)/ بولي أوكسيل ٤٠ زيت خروع مهدرج (NF). تحتوي كبسولات سانديميون نيورال الجيلاتينية اللينة على ١١,٨٪ حجم/ حجم إيثانول (٩,٤٪ وزن/ حجم) (انظر البند ٦ التحذيرات والاحتياطات).
غلاف الكبسولة: أكسيد الحديد الأسود (E 172) (كبسولات ٢٥ مجم و ١٠٠ مجم)، ثاني أكسيد التيتانيوم (E 171)، جليسرول ٨٥٪، بروبيلين جلايكول، جيلاتين.
الطباعة على الكبسولة: حمض كارمينيك (E 120).

محلول يؤخذ بالفم
ألفا- توكوفيرول، إيثانول لامائي، بروبيلين جلايكول، زيت ذرة- جليسريدات أحادية- ثنائية- ثلاثية، ماكروجول جليسرول هيدروكسي ستيارات (الدستور الأوروبي للأدوية)/ بولي أوكسيل ٤٠ زيت خروع مهدرج (الدستور الأمريكي للأدوية). يحتوي محلول سانديميون نيورال الذي يؤخذ بالفم على ١٢٪ حجم/ حجم إيثانول (٩,٥٪ وزن/ حجم) (انظر البند ٦ التحذيرات والاحتياطات).
قد تختلف المعلومات في بعض البلاد.

الشكل الصيدلاني وكمية المادة الفعالة في كل وحدة
كبسولات تحتوي على ١٠ أو ٢٥ أو ٥٠ أو ١٠٠ مجم.

محلول يؤخذ بالفم يحتوي على ١٠٠ مجم/ ملليلتر.
يتوافر أيضاً سانديميون على هيئة مركز للإعطاء بالتنقيط في الوريد (انظر نشرة المعلومات المستقلة).

دواعي الاستعمال/ الاستخدامات الممكنة
الزرع
زرع الأعضاء
الوقاية من رفض الجسم للزرع المثلي للكلية، والكبد، والقلب، والقلب والرئة معاً، والرئة، والبنكرياس.
علاج رفض الجسم للعضو المزروع في المرضى الذين تلقوا من قبل أدوية أخرى خامدة للمناعة.

زرع النخاع العظمي
الوقاية من رفض الزرع.
الوقاية من وعلاج مرض الزرع ضد المتلقي (GVHD).

دواعي الاستعمال غير المرتبطة بالزرع
التهاب العنبية داخلي المنشأ
التهاب العنبية النشط الأوسط أو الخلفي المهدد للإبصار غير الناتج عن عدوى والذي ثبت فيه أن الأساليب العلاجية البديلة غير مفيدة أو غير متناسبة.
التهاب العنبية في مرض بهسيت، المصحوب بنوبات التهابية متكررة في الشبكية، في المرضى ذوي الوظيفة الكلوية السليمة ويبلغون من العمر ٧-٧٠ سنة.

الصدفية
الحالات الشديدة التي لا تفيد فيها أو لا تناسبها الأساليب العلاجية البديلة.

الالتهاب الجلدي التأتبي
الحالات الشديدة التي لا تفيد فيها أو لا تناسبها الأساليب العلاجية البديلة.

التهاب المفاصل الروماتويدي
الحالات الشديدة التي لا تفيد فيها أو لا تناسبها الأساليب العلاجية التقليدية المختصة بالمرض.

المتلازمة الكلائية
المتلازمة الكلائية ذاتية المنشأ المعتمدة على الستيرويد أو المقاومة للستيرويد (تُظهر الخزعة في معظم الحالات المرض ذا التغير الطفيف [MCD] أو التصلب الكبيبي البؤري القطاعي [FSGS]) في البالغين أو الأطفال الذين فشلوا في الاستجابة للعلاج التقليدي الكابح للخلايا، بشرط أن تكون مؤشرات الوظيفة الكلوية على الأقل ٥٠٪ من الطبيعي.
إحداث هدأة للمرض أو الحفاظ على الهدأة.
الحفاظ على الهدأة الناتجة عن الكورتيكوستيرويد، حتى يمكن وقف استعمال الكورتيكوستيرويد.

الجرعة/ طريقة الاستعمال
يوصى باستعمال سانديميون نيورال، الذي يؤخذ بالفم، في معظم الأحوال الإكلينيكية التي تتطلب علاجاً بسيكلوسبورين. الاستثناءات مذكورة في نشرة المعلومات الخاصة بسانديميون مركز للإعطاء بالتنقيط في الوريد. البيانات التالية الخاصة بالجرعة تتعلق **بالإعطاء بالفم**.
يتم دائماً إعطاء الجرعة اليومية الإجمالية من سانديميون نيورال مقسمة إلى جرعتين (صباحاً ومساءً). إذا لم يمكن تحقيق الجرعة الموصى بها بدقة باستخدام الكبسولات، لا سيما في المرضى ذوي الأوزان المنخفضة، يوصى باستعمال المحلول الذي يؤخذ بالفم.

(أ) الزرع
توصيات الجرعة المذكورة أدناه هي للاسترشاد فقط. من الضروري مراقبة مستويات سيكلوسبورين في الدم بشكل روتيني ويمكن أداء ذلك بالقياس المناعي الإشعاعي (RIA) باستخدام أجسام مضادة أحادية النسيلة. النتائج التي يتم الحصول عليها تستخدم للاسترشاد في تحديد الجرعة المطلوبة لتحقيق التركيز المستهدف.

١- زرع الأعضاء
الجرعة الابتدائية هي ١٠-١٥ مجم/ كجم، تُعطى مقسمة إلى جرعتين خلال ١٢ ساعة قبل الزرع. يتم المواظبة على هذه الجرعة لمدة ١-٢ أسبوع بعد الجراحة. بعد ذلك يمكن خفض الجرعة تدريجياً حتى يتم الوصول إلى الجرعة الاستمرارية ٢-٦ مجم/ كجم/ يوم (وفقاً لمستويات سيكلوسبورين في الدم)، وتؤخذ مقسمة إلى جرعتين.
في الأشخاص المتلقين لزرع كلية، وُجد أن الجرعات التي تقل عن ٣-٤ مجم/ كجم/ يوم، والتي تؤدي إلى مستويات قاع في الدم أقل من ٥٠-١٠٠ نانوجرام/ ملليلتر، تكون مصحوبة بزيادة مخاطرة الرفض.
في الحالات التي يتم فيها إعطاء سانديميون نيورال بالاشتراك مع أدوية أخرى خامدة للمناعة (مثل الكورتيكوستيرويدات أو كجزء من نظام دوائي يتضمن ٣ أو ٤ أدوية)، يمكن إعطاء جرعات أدنى (مثلاً ٣-٦ مجم/ كجم/ يوم عن طريق الفم كجرعة ابتدائية).

زرع الكلى بالاشتراك مع إيفروليماس
إذا تم إعطاء سيكلوسبورين بالتزامن مع إيفروليماس لمدة طويلة، يجب إجراء محاولة لخفض التعرض لسيكلوسبورين. يجب أن يبدأ خفض التعرض لسيكلوسبورين بعد شهر واحد من الزرع. يوصى بأن تكون النطاقات المستهدفة من التعرض لسيكلوسبورين كما يلي:
[مستويات سيكلوسبورين في الدم التي يتم قياسها بعد ساعتين من الإعطاء (C_2)]: الأسابيع ٠-٤: ١٠٠٠-١٤٠٠ نانوجرام/ ملليلتر؛ الأسابيع ٥-٨: ٧٠٠-٩٠٠ نانوجرام/ ملليلتر؛ الأسابيع ٩-١٢: ٥٥٠-٦٥٠ نانوجرام/ ملليلتر؛ الأسابيع ١٣-٥٢: ٣٥٠-٤٥٠ نانوجرام/ ملليلتر.
قبل خفض جرعة سيكلوسبورين، يجب التأكد من أن مستويات القاع لإيفروليماس عند حالة الثبات (C_0) ≥ ٣ نانوجرام/ ملليلتر.
إذا أدى خفض التعرض لسيكلوسبورين إلى علامات رفض الزرع، يجب إعادة التفكير في استمرار العلاج بإيفروليماس. لتقليل مخاطرة حدوث فشل في الفاعلية، من المهم ضمان ألا تنخفض مستويات أي من إيفروليماس أو سيكلوسبورين في الدم تحت النطاق العلاجي بعد الزرع.
البيانات عن جرعات إيفروليماس محدودة في العلاج طويل الأجل (أي أكثر من ١٢ شهراً) في المرضى الذين لديهم مستويات القاع لسيكلوسبورين (C_0) أقل من ٥٠ نانوجرام/ ملليلتر، أو مستويات C_2 أقل من ٣٥٠ نانوجرام/ ملليلتر.

زرع القلب بالاشتراك مع إيفروليماس
في مرضى زرع القلب الذين لديهم خلل في الوظيفة الكلوية، يجب خفض جرعة سيكلوسبورين بأقصى ما يمكن خلال فترة العلاج الاستمراري (أي بعد ٣ شهور) من أجل تحسين الوظيفة الكلوية. إذا تدهور ضعف الوظيفة الكلوية، أو إذا انخفضت تصفية الكرياتينين المحسوبة إلى < ٦٠ ملليلتر/ دقيقة، يجب تعديل الجرعة. في مرضى زرع القلب، يمكن تحديد جرعة سيكلوسبورين بناء على مستويات القاع لسيكلوسبورين في الدم (انظر أيضاً نشرة المعلومات الخاصة بإيفروليماس).
في زرع القلب، البيانات محدودة بشأن الجمع بينه وبين إيفروليماس في المرضى الذين لديهم مستويات القاع (C_0) لسيكلوسبورين أقل من ١٧٥ نانوجرام/ ملليلتر في الـ ٣ شهور الأولى، وأقل من ١٣٥ نانوجرام/ ملليلتر عند ٦ شهور، وأقل من ١٠٠ نانوجرام/ ملليلتر بعد ٦ شهور.
قبل خفض جرعة سيكلوسبورين، يجب التأكد من أن مستويات القاع لإيفروليماس في الدم عند حالة الثبات (C_0) ≥ ٣ نانوجرام/ ملليلتر.

٢- زرع النخاع العظمي
يتم إعطاء الجرعة الأولى في اليوم السابق للزرع. ويوصى بإعطاء المرضى الذين يبدأون العلاج بالفم جرعة ابتدائية ١٢,٥-١٥ مجم/ كجم/ يوم. أما الجرعة الاستمرارية، وهي حوالي ١٢,٥ مجم/ كجم/ يوم، فتُعطى مقسمة إلى جرعتين، ويتم إعطاؤها لمدة ٣ إلى ٦ شهور على الأقل (يُفضل ٦ شهور). يمكن بعد ذلك تقليل الجرعة بالتدريج حتى يتم وقفها تماماً على مدى سنة بعد الزرع.
قد يلزم إعطاء جرعات أكبر بالفم أو الإعطاء بالتنقيط في الوريد في المرضى الذين لديهم اضطرابات هضمية تعوق الامتصاص (انظر نشرة المعلومات المستقلة الخاصة بسانديميون مركز للإعطاء بالتنقيط في الوريد).
قد يحدث مرض الزرع ضد المتلقي (GVHD) في بعض المرضى عقب وقف استعمال سانديميون نيورال، ولكنه يستجيب عادة لاستئناف العلاج. في هذه الحالات، يتم إعطاء جرعة ابتدائية ١٠ إلى ١٢,٥ مجم/ كجم، يليها إعطاء الجرعة اليومية الاستمرارية بالفم التي وُجدت أنها مناسبة قبل وقف العلاج. يتم استعمال جرعات منخفضة لعلاج الحالات الخفيفة المزمنة من GVHD.

(ب) دواعي الاستعمال غير المرتبطة بالزرع
ملحوظة تمهيدية: مراقبة الوظيفة الكلوية وضغط الدم
حيث أن سانديميون نيورال قد يُضعف الوظيفة الكلوية، لذلك يجب تحديد مستوى كرياتينين المصل بطريقة موثوق فيها عند خط البداية - بناء على قياسين على الأقل - قبل بدء العلاج. ويجب أن يشير كلا القياسين إلى أن الوظيفة الكلوية طبيعية. ويمكن عمل ذلك بحساب تصفية الكرياتينين من مستويات كرياتينين المصل باستخدام صيغة مناسبة (مثلاً صيغة Dettli).
يجب قياس كرياتينين المصل على فترات أسبوعية خلال الشهر الأول من العلاج، ثم على فترات شهرية بعد ذلك، أو بشكل أكثر تكراراً إذا تم زيادة جرعة سانديميون نيورال. إذا زاد الكرياتينين عن قيمة خط البداية بنسبة ٢٠-٣٠٪، يجب استبعاد احتمال وجود زيادات عابرة غير كلوية من خلال القياسات المتكررة.
إذا تعذر تصحيح ارتفاع ضغط الدم الذي يحدث أثناء العلاج بسانديميون نيورال باستخدام العلاج المناسب الخافض لضغط الدم، يجب خفض جرعة سانديميون نيورال أو، إذا لزم الأمر، يتم وقفه (انظر ٦- *مراقبة ضغط الدم* تحت "**التحذيرات والاحتياطات**").

١- التهاب العنبية داخلي المنشأ
يوصى بإعطاء ٥ مجم/ كجم/ يوم مقسمة إلى جرعتين كجرعة ابتدائية حتى زوال الالتهاب وتحسن حدة الإبصار. في الحالات المقاومة، يمكن زيادة الجرعة بصفة مؤقتة إلى ٧ مجم/ كجم/ يوم.
لتحقيق هدأة سريعة على نحو خاص، وبالتالي للتغلب على النوبات الالتهابية الحادة، و/أو إذا ثبت أن سانديميون نيورال بمفرده غير فعال بالقدر الكافي، يمكن إضافة كورتيكوستيرويد جهازي - إما بردنيزون (٠,٢-١,٠ مجم/ كجم/ يوم) أو مادة أخرى مكافئة.
يتم وقف سانديميون نيورال إذا لم يظهر أي تحسن بعد ثلاثة أشهر من العلاج.
للعلاج الاستمراري، يتم تقليل الجرعة تدريجياً إلى أدنى جرعة فعالة، والتي لا ينبغي أن تتجاوز ٥ مجم/ كجم/ يوم خلال فترات هدأة المرض.
يجب خفض الجرعة اليومية بنسبة ٢٥-٥٠٪ إذا زاد كرياتينين المصل عن قيمة خط البداية بأكثر من ٣٠٪ في أكثر من قياس واحد، حتى إذا ظل في حدود النطاق الطبيعي (انظر *مراقبة الوظيفة الكلوية*). إذا لم يكن لخفض الجرعة أي تأثير خلال شهر واحد، يجب وقف استعمال سانديميون نيورال.

٢- دواعي الاستعمال الجلدية
ملاحظات خاصة
قبل بدء العلاج يجب أن يكون المريض على دراية تامة بالفوائد والمخاطر الممكنة المصاحبة للعلاج بسانديميون نيورال، وبالمشكلة الشائعة المتعلقة بالانتكاس عقب وقف العلاج.
المرضى الذين لديهم ضعف في الوظيفة الكلوية، أو ارتفاع في ضغط الدم غير خاضع للسيطرة، أو عدوى، أو مرض خبيث من أي نوع آخر غير النوع الجلدي (انظر *الأورام الجلدية* تحت *الصدفية*، و "**موانع الاستعمال**")، لا ينبغي أن يتلقوا سانديميون نيورال. يوصى بتوخي الحذر في المرضى الذين لديهم ارتفاع في البوتاسيوم أو في حمض البوليك في الدم (انظر ٧- *التغيرات البيوكيميائية* تحت "**التحذيرات والاحتياطات**").

(أ) الصدفية
من أجل تحقيق هدأة للمرض يوصى بإعطاء جرعة ابتدائية ٢,٥ مجم/ كجم/ يوم مقسمة إلى جرعتين. وإذا لم يحدث تحسن بعد شهر واحد يمكن زيادة الجرعة اليومية تدريجياً، بمعدل ٠,٥-١ مجم/ كجم في الشهر، حتى حد أقصى ٥ مجم/ كجم/ يوم.
يجوز إعطاء جرعة ابتدائية ٥ مجم/ كجم/ يوم، مقسمة إلى جرعتين، في المرضى الذين تتطلب حالتهم تحقيق تحسن سريع.
للعلاج الاستمراري يتم ضبط الجرعة بشكل فردي لكل مريض على حدة عند أدنى مستوى فعال، والذي لا ينبغي أن يزيد عن ٥ مجم/ كجم/ يوم.
يتم وقف العلاج في المرضى الذين لا يحققون تحسناً كافياً في آفات الصدفية خلال شهر واحد من العلاج بالجرعة ٥ مجم/ كجم/ يوم.
يتم وقف سانديميون نيورال بالتدريج إذا استمرت هدأة المرض لمدة ٦ شهور. غير أن مخاطرة الانتكاس عقب وقف العلاج تكون مرتفعة جداً.

الأورام الجلدية
وردت تقارير عن حدوث أورام خبيثة (لا سيما في الجلد) في مرضى الصدفية الذين يُعالجون بسانديميون نيورال وكذلك في أولئك الذين يتلقون العلاج التقليدي الخامد للمناعة. لذلك قبل إعطاء سانديميون نيورال يجب أن تؤخذ خزعة من الآفات الجلدية التي ليس لها الخصائص النمطية للصدفية والتي قد تكون خبيثة أو قبل خبيثة. المرضى الذين تكتشف لديهم تغيرات جلدية خبيثة أو قبل خبيثة يجب ألا يتلقوا سانديميون نيورال إلا بعد إعطائهم العلاج الشافي لهذه الآفات، وإذا لم يتوافر أي علاج آخر قد يكون مفيداً لهم (انظر "**موانع الاستعمال**").

(ب) الالتهاب الجلدي التأتبي
الجرعة الموصى بها في البالغين والمراهقين فوق ١٦ سنة من العمر هي في النطاق ٢,٥-٥ مجم/ كجم/ يوم، تُعطى مقسمة إلى جرعتين.
إذا لم تحدث استجابة مناسبة بعد أسبوعين من استخدام الجرعة الابتدائية ٢,٥ مجم/ كجم/ يوم، يمكن أن تُزاد الجرعة بسرعة حتى حد أقصى ٥ مجم/ كجم/ يوم.
في الحالات الشديدة جداً، يمكن تحقيق السيطرة السريعة والمتناسبة على المرض باستخدام جرعة ابتدائية ٥ مجم/ كجم/ يوم.
يتم وقف العلاج في المرضى الذين لا يحققون تحسناً كافياً في الالتهاب الجلدي التأتبي خلال شهر واحد من العلاج بالجرعة ٥ مجم/ كجم/ يوم.
الخبرة الحالية محدودة بشأن استعمال سانديميون نيورال كعلاج طويل الأجل لحالات الالتهاب الجلدي التأتبي، وبالتالي يوصى أن تقتصر مدة الدورات العلاجية المفردة على ٨ أسابيع بحد أقصى.

العدوى الجلدية
يجب إعطاء الفرصة لشفاء عدوى الحلأ البسيط النشط قبل بدء العلاج بسانديميون نيورال. غير أن هذه العدوى لا تتطلب بالضرورة وقف الدواء إذا حدثت أثناء العلاج، ما لم تكن العدوى شديدة.
العدوى الجلدية بميكروب ستافيلوكوكس أوريوس ليست من الموانع القاطعة لاستعمال سانديميون نيورال، وإنما يجب أن تعالج بالمضادات الحيوية المتناسبة. غير أنه يجب تجنب استعمال إريثرومايسين بالفم إذ أنه قد يرفع مستويات سيكلوسبورين في الدم (انظر "**التآثرات**"). إذا لم يوجد بديل، يوصى بالمراقبة الدقيقة لمستويات سيكلوسبورين في الدم، والوظيفة الكلوية، وعلامات الآثار المناوئة.

٣- التهاب المفاصل الروماتويدي
ملاحظات خاصة
قبل بدء العلاج يجب أن يكون المريض على دراية تامة بالفوائد والمخاطر الممكنة المصاحبة للعلاج بسانديميون نيورال، وبالمشكلة الشائعة المتعلقة بالانتكاس عقب وقف العلاج.
المرضى الذين لديهم ضعف في الوظيفة الكلوية، أو ارتفاع في ضغط الدم غير خاضع للسيطرة، أو عدوى، أو مرض خبيث من أي نوع، لا ينبغي أن يتلقوا سانديميون نيورال. يوصى بتوخي الحذر في المرضى الذين لديهم ارتفاع في البوتاسيوم أو في حمض البوليك في الدم (انظر ٧- *التغيرات البيوكيميائية* تحت "**التحذيرات والاحتياطات**").
الجرعة الموصى بها خلال الـ ٦ أسابيع الأولى من العلاج هي ٣ مجم/ كجم/ يوم، تُعطى مقسمة إلى جرعتين. إذا كان التأثير غير كاف، يمكن زيادة الجرعة بالتدريج حتى حد أقصى ٥ مجم/ كجم/ يوم، مع الالتزام بالشروط المذكورة أدناه.
للعلاج طويل الأجل، يجب ضبط الجرعة بشكل فردي لكل مريض على حدة وفقاً لقدرته على التحمل.
يتم وقف استعمال سانديميون نيورال إذا لم يظهر أي تحسن بعد ثلاثة شهور من العلاج.
يمكن إعطاء سانديميون نيورال بالاشتراك مع جرعات منخفضة من الكورتيكوستيرويد و/أو الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDs).
يجب خفض الجرعة اليومية من سانديميون نيورال إذا زاد كرياتينين المصل عن متوسط قيمة خط البداية قبل إعطاء العلاج بأكثر من ٣٠٪، حتى إذا ظل في حدود النطاق الطبيعي (انظر *مراقبة الوظيفة الكلوية*). إذا تم تجاوز قيمة خط البداية بأكثر من ٥٠٪ يجب خفض الجرعة إلى النصف. إذا لم ينتج عن خفض الجرعة أي تأثير خلال شهر واحد، يتم وقف استعمال سانديميون نيورال.
يلزم أيضاً قياس كرياتينين المصل بشكل أكثر تكراراً عند البدء في استعمال أحد الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAID) أو عند زيادة جرعة هذه الأدوية.
مثلما يحدث مع الأدوية الأخرى الخامدة للمناعة التي تستخدم لمدة طويلة، يجب أن يؤخذ في الاعتبار زيادة مخاطرة حدوث اضطرابات التنسج الليمفاوي (انظر ٩- *الاكتشاف المبكر لاضطرابات التنسج الليمفاوي والأورام الخبيثة الصلبة* تحت "**التحذيرات والاحتياطات**").

٤- المتلازمة الكلائية
الجرعة الموصى بها لتحقيق هدأة للمرض (وتؤخذ مقسمة إلى جرعتين) هي ٥ مجم/ كجم/ يوم في البالغين و ٦ مجم/ كجم/ يوم في الأطفال. في هؤلاء المرضى، يمكن استعمال سيكلوسبورين إذا كانت مستويات الكرياتينين < ٢٠٠ ميكرومول/ لتر في البالغين و < ١٤٠ ميكرومول/ لتر في الأطفال. يجب ألا تزيد الجرعة الابتدائية عن ٢,٥ مجم/ كجم/ يوم (انظر "**موانع الاستعمال**").
يتم ضبط الجرعة بشكل فردي لكل مريض على حدة وفقاً للفاعلية (البيلة البروتينية) والأمان (أساساً كرياتينين المصل) غير أنها يجب ألا تزيد عن ٥ مجم/ كجم/ يوم في البالغين و ٦ مجم/ كجم/ يوم في الأطفال.
للعلاج الاستمراري، يتم خفض الجرعة بالتدريج إلى أدنى مستوى فعال.
يجب خفض الجرعة بنسبة ٢٥-٥٠٪ إذا زاد كرياتينين المصل عن قيمة خط البداية بأكثر من ٣٠٪.
يجب وقف استعمال سانديميون نيورال إذا لم يظهر أي تأثير بعد ثلاثة أشهر من العلاج.
يوصى بإعطاء سانديميون نيورال بالاشتراك مع جرعات منخفضة من الكورتيكوستيرويد بالفم في المرضى الذين لا يستجيبون بشكل كاف لسانديميون نيورال بمفرده، لا سيما أولئك الذين لديهم متلازمة كلائية مقاومة للستيرويد.
المرضى الذين لديهم الوظيفة الكلوية غير طبيعية عند خط البداية (الحد الأقصى لمستويات كرياتينين المصل ٢٠٠ ميكرومول/ لتر في البالغين و ١٤٠ ميكرومول/ لتر في الأطفال) يجب إعطاؤهم جرعة ابتدائية لا تزيد عن ٢,٥ مجم/ كجم/ يوم ويجب مراقبتهم بدقة شديدة.
في بعض المرضى قد يكون من الصعب اكتشاف خلل الوظيفة الكلوية الناتج عن سانديميون نيورال وذلك لأن المتلازمة الكلائية في حد ذاتها تتضمن تغيرات في الوظيفة الكلوية. لهذا السبب، فلقد شوهدت في حالات نادرة تغيرات تكوينية في الكلى ناجمة عن سانديميون نيورال بدون أي زيادة واضحة في كرياتينين المصل. لذلك يجب التفكير في أخذ خزعة من الكلية في المرضى الذين لديهم اعتلال كلوي طفيف التغير ومعتمد على الستيرويد ويأخذون سانديميون نيورال لأكثر من سنة واحدة.

الاستعمال في الأطفال
لا توجد بيانات متاحة بشأن استعمال سانديميون نيورال في علاج الرضع. لم يتم الإبلاغ عن مشاكل خاصة في الأطفال فوق سنة واحدة من العمر عند إعطائهم الجرعة القياسية من سانديميون. وقد أظهرت عدة دراسات أن الأطفال يحتاجون ويتحملون جرعات أعلى لكل كجم من وزن الجسم بالمقارنة مع البالغين. المرضى الذين لديهم خلل شديد في الوظيفة الكبدية يحتاجون إلى مراقبة دقيقة لكرياتينين المصل، وإن أمكن لمستويات سيكلوسبورين، مع تعديل الجرعة إذا لزم الأمر.

الاستعمال في المرضى المسنين
في الدراسات الإكلينيكية عن استعمال سيكلوسبورين في التهاب المفاصل الروماتويدي، كان ١٧,٥٪ من المرضى يبلغون من العمر ٦٥ سنة أو أكثر. بعد ٣ إلى ٤ شهور من العلاج، كان هؤلاء المرضى أكثر قابلية لارتفاع ضغط الدم الانقباضي وارتفاع كرياتينين المصل فوق قيمة خط البداية بنسبة ٥٠٪ أو أكثر.
الدراسات الإكلينيكية عن استعمال سانديميون نيورال في المرضى المتلقين لزرع الأعضاء ومرضى الصدفية لم تتضمن عدداً كافياً من المرضى الذين يبلغون من العمر ٦٥ سنة أو أكثر بما يسمح ببني استنتاجات فيما إذا كانت استجابتهم تختلف عن استجابة الأشخاص الأصغر سناً أم لا. بصفة عامة، يجب اختيار الجرعة بحذر في المرضى المسنين، آخذاً في الاعتبار أنه من الأكثر شيوعاً في هؤلاء المرضى وجود نقص في الوظيفة الكبدية، أو الكلوية، أو القلبية، أو وجود مرض مرافق، أو استخدام أدوية أخرى. يتم عادة بدء العلاج بجرعة في الطرف الأدنى من نطاق الجرعة.

موانع الاستعمال
جميع دواعي الاستعمال
الحساسية المفرطة تجاه سيكلوسبورين أو تجاه أي من السواغات.

دواعي الاستعمال غير المرتبطة بالزرع
يتم أيضاً تطبيق موانع الاستعمال التالية:
- الضعف الكلوي، باستثناء مرضى المتلازمة الكلائية والزيادة المتوسطة في قيم كرياتينين المصل عند خط البداية بحد أقصى ٢٠٠ ميكرومول/ لتر في البالغين، و ١٤٠ ميكرومول/ لتر في الأطفال. في المتلازمة الكلائية يُسمح بالعلاج الحذر (بما لا يزيد عن ٢,٥ مجم/ كجم/ يوم)، بشرط أن قيم الكرياتينين المرتفعة بسبب المرض يحدث بها تحسن مع استعمال سيكلوسبورين.
- ارتفاع ضغط الدم غير الخاضع للسيطرة.
- العدوى غير الخاضعة للسيطرة.

عندما يُعرف بوجود تاريخ عن مرض خبيث أو يتم تشخيص مرض خبيث من أي نوع باستثناء التغيرات الجلدية قبل الخبيثة أو الخبيثة عقب العلاج الشافي.

التحذيرات والاحتياطات
١- عامة
لا ينبغي أن يوصف سانديميون نيورال إلا بواسطة أطباء ذوي خبرة في العلاج الخامد للمناعة وقادرين على أداء فحوصات المتابعة اللازمة (الفحص الطبي الدوري الشامل، قياسات ضغط الدم، الاختبارات المعملية). يجب أن تتم معالجة مرضى زرع الأعضاء الذين يتلقون سانديميون نيورال في مراكز بها التجهيزات الطبية والمعملية المطلوبة. يجب إعطاء الطبيب المسئول عن العلاج الاستمراري جميع المعلومات اللازمة للرعاية الصحيحة للمريض.
قد ينخفض امتصاص مثبطات كالسينيورين في المرضى الذين لديهم تليف تكيسي.
نظراً لوجود مخاطرة بإمكانية حدوث تغيرات جلدية خبيثة، يجب تحذير المرضى الذين يتلقون سانديميون نيورال، من التعرض الزائد للشمس بدون حماية مناسبة.

الاستعمال في الأطفال: نظراً لعدم كفاية البيانات، لا يمكن التوصية باستعمال سانديميون نيورال في المرضى تحت ١٦ سنة من العمر لغير استعمالات زرع الأعضاء، باستثناء المتلازمة الكلائية.

٢- التحويل إلى الصيغ الأخرى من سيكلوسبورين
بمجرد بدء العلاج بسانديميون نيورال، يجب إجراء مراقبة مناسبة لمستويات سيكلوسبورين في الدم، ومستويات الكرياتينين في المصل، وضغط الدم، قبل الإقدام على تحويل العلاج إلى صيغة أخرى من صيغ سيكلوسبورين التي تؤخذ بالفم، لأنه قد تحدث اختلافات في التوافر الحيوي.

٣- الإعطاء بالاشتراك مع الأدوية الأخرى الخامدة للمناعة
شأنه شأن الأدوية الأخرى الخامدة للمناعة، يؤدي سيكلوسبورين إلى زيادة مخاطرة حدوث الليمفوما وغيرها من الأمراض الخبيثة، لا سيما في الجلد.
هذه الزيادة في المخاطرة تبدو مرتبطة بدرجة ومدة الخمود المناعي أكثر مما هي مرتبطة باستخدام أدوية معينة.
بالإضافة إلى ذلك، يجب توخي الحذر عند استخدام خطة علاجية تحتوي على عدة أدوية خامدة للمناعة (تشمل سيكلوسبورين)، حيث أن ذلك قد يسبب اضطرابات في التنسج الليمفاوي وأورام صلبة في أعضاء أخرى وقد تكون قاتلة.
مثلما يحدث في المرضى الذين يستخدمون أدوية أخرى خامدة للمناعة، فإن الذين يستخدمون سيكلوسبورين تكون لديهم قابلية لعدد من أنواع العدوى البكتيرية، والفطرية، والطفيلية، والفيروسية، وهي عادة ناتجة عن جراثيم انتهازية. شوهد في المرضى الذين يتلقون سيكلوسبورين حدوث تنشيط للعدوى الكامنة بفيروس البوليوما مما قد يؤدي إلى الاعتلال الكلوي المصاحب لفيروس البوليوما (PVAN) - لا سيما الاعتلال الكلوي الناتج عن فيروس BK (BKVN) أو الاعتلال الدماغي الأبيض المتزايد المتعدد البؤر (PML) المصاحب لفيروس JC. هذه الحالات تحدث غالباً كنتيجة للخمود المناعي الشديد، ويجب أن توضع في الاعتبار في التشخيص التفريقي لمرضى الخمود المناعي الذين يحدث لديهم تدهور في الوظيفة الكلوية أو أعراض عصبية. تم الإبلاغ عن مصائر خطيرة و/أو قاتلة. قد يؤدي BKVN إلى فقدان العضو المزروع. يجب اتباع أساليب وقائية وعلاجية فعالة لا سيما في المرضى الذين يتلقون علاجاً متعدداً طويل الأجل خامداً للمناعة. يجب التفكير في خفض الخمود المناعي الإجمالي في مرضى PVAN أو PML. غير أن خفض الخمود المناعي قد يعرض أيضاً العضو المزروع للخطر.

٤- الوظيفة الكلوية والكبدية
أحد المضاعفات الشائعة والتي قد تكون خطيرة خلال الأسابيع القليلة الأولى من العلاج بسانديميون نيورال هي ارتفاع مستويات الكرياتينين واليوريا في المصل. هذه التغيرات الوظيفية مرتبطة بالجرعة وقابلة للعكس، وهي ترجع عادة إلى المستوى الطبيعي عند خفض الجرعة. في بعض المرضى قد يؤدي الاستعمال طويل الأجل إلى تغيرات تكوينية في الكليتين (مثل التليف الخلالي)، والتي يجب التمييز بينها وبين علامات الرفض المزمن في مرضى زرع الكلى.
قد يؤدي أيضاً سانديميون نيورال إلى ارتفاع مرتبط بالجرعة وقابل للعكس في بيليروبين المصل وفي مستويات الإنزيمات الكبدية (انظر "**الآثار المناوئة**").
يجب إجراء مراقبة دورية للقياسات الكبدية والكلوية المناسبة، مع خفض الجرعة عند الضرورة إذا كانت النتائج غير طبيعية.
يجب إجراء مراقبة دقيقة للوظيفة الكلوية على نحو خاص في المرضى المسنين.

٥- قياس مستويات سيكلوسبورين في الدم
الطريقة المفضلة لمراقبة مستويات سيكلوسبورين في الدم هي من خلال قياس نسبة الدواء الأصلي باستخدام جسم مضاد نوعي أحادي النسيلة، أو باستخدام أسلوب تحليل مبني على HPLC. إذا تم استخدام البلازما أو المصل، يجب استخدام طريقة فصل قياسية، مع قيم محددة للزمن ودرجة الحرارة.
لإجراء المراقبة الابتدائية لمرضى زرع الكبد، يتم استخدام إما الجسم المضاد النوعي أحادي النسيلة، أو يتم إجراء قياسات متوازية باستخدام كل من الجسم المضاد النوعي أحادي النسيلة والجسم المضاد غير النوعي أحادي النسيلة لضمان إعطاء الجرعة التي تحقق الإخماد المناعي المناسب.
يجب تذكر أن تركيز سيكلوسبورين في الدم، أو البلازما، أو المصل هو مجرد عامل واحد من بين عدة عوامل تؤثر على الحالة الإكلينيكية للمريض، وبالتالي فإن النتائج تُستخدم فقط للاسترشاد بها في العلاج بالاشتراك مع القياسات الأخرى الإكلينيكية والبيوكيميائية (انظر *زرع الأعضاء* تحت "**الجرعة/ طريقة الاستعمال**").

٦- مراقبة ضغط الدم
يجب قياس ضغط الدم بصفة دورية أثناء العلاج بسانديميون نيورال. في حالة ارتفاع ضغط الدم، يتم إعطاء العلاج المناسب لخفض ضغط الدم. يجب إعطاء الأفضلية للدواء الخافض لضغط الدم الذي ليست له تآثرات مع سيكلوسبورين من حيث الحرائك الدوائية (انظر "**التآثرات**").

٧- التغيرات البيوكيميائية
توجد تقارير عن حدوث ارتفاع طفيف وقابل للعكس في دهنيات الدم بالارتباط باستخدام سانديميون نيورال؛ لذلك يجب قياس مستويات الدهون في الدم قبل بدء العلاج، وبعد شهر من بدء العلاج. في حالة ارتفاعها، يتم خفض تناول الدهون في الطعام، وقد يتم التفكير في خفض الجرعة.
يؤدي سيكلوسبورين إلى زيادة مخاطرة ارتفاع بوتاسيوم الدم، لا سيما في المرضى الذين لديهم خلل في الوظيفة الكلوية. يجب توخي الحذر عند إعطاء سيكلوسبورين بالتزامن مع الأدوية المقتصدة للبوتاسيوم (مثل مدرات البول المقتصدة للبوتاسيوم، ومثبطات ACE، ومضادات مستقبلات أنجيوتنسين ٢)، أو الأدوية المحتوية على بوتاسيوم، أو في المرضى الذين يتناولون طعاماً غنياً بالبوتاسيوم (انظر "**التآثرات**"). في هذه الأحوال، يوصى بمراقبة مستويات البوتاسيوم.
يؤدي سيكلوسبورين إلى زيادة تصفية الماغنسيوم، مما قد يؤدي إلى نقص ماغنسيوم الدم المصحوب بأعراض، لا سيما في الفترة المحيطة بزرع الأعضاء. يوصى بمراقبة مستويات الماغنسيوم في المصل أثناء الفترة المحيطة بزرع الأعضاء، لا سيما عند حدوث أعراض عصبية. إذا لزم الأمر، يتم إعطاء إضافات ماغنسيوم.
يجب توخي الحذر عند علاج المرضى الذين لديهم ارتفاع في حمض البوليك في الدم.

٨- الأدوية المتزامنة (انظر "**التآثرات**")
قد تقل فاعلية التطعيم أثناء العلاج بسيكلوسبورين، ويجب تجنب استعمال التطعيمات الحية.
يجب توخي الحذر عند إعطاء سيكلوسبورين بالتزامن مع ليركانيديبين (انظر "**التآثرات**").
قد يؤدي سيكلوسبورين إلى زيادة المستويات في الدم من الأدوية المرافقة التي تعتبر ركائز لـ P- جلايكوبروتين (Pgp) مثل أليسكيرين (انظر "**التآثرات**").
لا ينبغي إعطاء مرضى الصدفية علاجاً متزامناً بحاصرات البيتا أو مدرات البول.

٩- الاكتشاف المبكر لاضطرابات التنسج الليمفاوي والأورام الخبيثة الصلبة
مثلما يحدث مع الأدوية الأخرى الخامدة للمناعة (وتشمل سيكلوسبورين)، يجب أن يوضع في الاعتبار ارتفاع مخاطرة حدوث اضطرابات التنسج الليمفاوي والأورام الصلبة (لا سيما الأورام الجلدية). يجب أن يوضع المرضى الذين يتلقون علاجاً طويل الأجل بسانديميون نيورال تحت المراقبة الدقيقة لضمان الاكتشاف المبكر لمثل هذه الاضطرابات. يجب وقف العلاج إذا تم اكتشاف أي مرض خبيث أو قبل خبيث.

١٠- التعرض للضوء فوق البنفسجي
نظراً لإمكانية وجود مخاطرة بحدوث تغيرات جلدية خبيثة، يجب تحذير المرضى الذين يتلقون سانديميون نيورال، لا سيما أولئك الذين يُعالجون من الصدفية أو الالتهاب الجلدي التأتبي، من التعرض الزائد للشمس بدون حماية كافية، ولا ينبغي إعطاؤهم علاج مرافق بأشعة فوق بنفسجية B أو علاج كيميائي ضوئي PUVA (انظر "**التآثرات**").

١١- الإيثانول
يجب أن يؤخذ في الاعتبار محتوى الإيثانول في المحلول الذي يؤخذ بالفم عند استعمال سانديميون نيورال في المرضى ذوي المخاطرة، لا سيما النساء الحوامل أو المرضعات، أو مرضى الكبد، أو مرضى الصرع، أو المرضى المدمنين للكحول، أو الأطفال.

١٢- التهاب العنبية داخلي المنشأ
تفيد التقارير بأنه قد يكون هناك ارتباط بين سيكلوسبورين وبين الأمراض العصبية لمتلازمة بهسيت. لذلك يجب توخي الحذر عند استعمال سانديميون نيورال في هؤلاء المرضى، ويجب أن تُجرى مراقبة دقيقة للحالة العصبية لهؤلاء المرضى.

التآثرات
التآثرات مع الطعام
يؤدي التناول المتزامن لعصير الجريب فروت إلى زيادة التوافر الحيوي لسيكلوسبورين.

التآثرات الدوائية
وردت تقارير عن حدوث تآثرات مع العديد من الأدوية المختلفة. وتوجد أدناه قائمة بالتآثرات الدوائية الموثقة جيداً والتي تُعتبر ذات دلالة إكلينيكية.
توجد وثيقة شاملة بعنوان "التآثرات الدوائية لسانديميون نيورال"، مذكور فيها جميع التآثرات الدوائية المعروفة، بما فيها التآثرات المبنية على مشاهدات منعزلة أو تقارير جدلية، ويمكن الحصول عليها بالطلب.
الأدوية التي تنشط أو تثبط الإنزيمات الكبدية التي تشارك في أيض وإخراج سيكلوسبورين، لا سيما CYP3A4، تؤثر بالتبعية على مستويات سيكلوسبورين في البلازما أو في الدم الكامل. سيكلوسبورين هو أيضاً مثبط لإنزيم CYP3A4 وللناقل الهروبي للعديد من الأدوية P- جلايكوبروتين (Pgp). وهو قد يؤدي إلى زيادة المستويات في البلازما من الأدوية المرافقة التي تعمل كركائز لإنزيم CYP3A4 أو Pgp.

الأدوية التي تخفض مستويات سيكلوسبورين
الباربيتيورات، كاربامازيبين، أوكسكاربازيبين، فينيتوين، نافسيلين، سلفاديميدين بالحقن في الوريد، ريفامبيسين، أوكتريوتيد، بروبيكول، أورليستات، ترايميثوبريم بالحقن في الوريد، مستحضرات هايبريكام (عشبة سان جون)، تيكلوبيدين، سالفينبايرازون، تربينافين، بوسنتان.

الأدوية التي ترفع مستويات سيكلوسبورين
كلوروكين، المضادات الحيوية من فئة الماكروليد (مثل إريثرومايسين، أزيثرومايسين، كلاريثرومايسين): كيتوكونازول، وبتأثير جدلي وأقل وضوحاً، فلوكونازول، إيتراكونازول، فوريكونازول، دلتيازم، نيكارديبين، فيراباميل، ميتوكلوبراميد، أقراص منع الحمل، دانازول، ميثيل بردنيزولون (الجرعات العالية)، ألوبيورينول، أميودارون، حمض الكوليك ومشتقاته، مثبطات البروتياز، إيماتينيب، كولشيسين، نيفازودون.

تآثرات دوائية أخرى ذات دلالة
يجب توخي الحذر عند استعمال سيكلوسبورين بالاشتراك مع الأدوية الأخرى التي لها خواص سامة للكلى مثل: الأمينوجليكوسيدات (وتشمل جنتامايسين، توبرامايسين)، أمفوتريسين B، سيبروفلوكساسين، فانكومايسين، ترايميثوبريم (+ سلفاميثوكسازول)، الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (وتشمل ديكلوفيناك، إندوميثاسين، نابروكسين، سولينداك)؛ ميلفالان، مضادات مستقبلات الهستامين H_2 (مثل سيميتيدين، رانيتيدين)؛ ميثوتريكسات، تاكروليماس.
قد يؤدي استعمال نيفيديبين بالتزامن مع سيكلوسبورين إلى زيادة معدل حدوث تضخم اللثة بالمقارنة مع استعمال سيكلوسبورين بمفرده.
عقب استعمال سيكلوسبورين بالتزامن مع ليركانيديبين، حدثت زيادة ثلاثة أضعاف في AUC الخاصة بليركانيديبين، وزيادة ٢١٪ في AUC الخاصة بسيكلوسبورين. يجب إعطاء الأفضلية للدواء الخافض لضغط الدم الذي ليست له تآثرات مع سيكلوسبورين من حيث الحرائك الدوائية.
سيكلوسبورين هو مثبط شديد القوة لـ Pgp وقد يؤدي إلى زيادة المستويات في الدم من الأدوية المرافقة، مثل أليسكيرين، التي تُعتبر ركائز لـ Pgp. عقب إعطاء سيكلوسبورين وأليسكيرين بالتزامن معاً، كان C_{max} الخاص بأليسكيرين أعلى بمقدار ٢,٥ ضعف تقريباً، و AUC أعلى بمقدار ٥ أضعاف تقريباً. على النقيض، فإن نمط الحرائك الدوائية لسيكلوسبورين لم يتغير بدرجة ملموسة. يجب توخي الحذر عند إعطاء سيكلوسبورين وأليسكيرين بالتزامن معاً.
يؤدي استعمال ديكلوفيناك بالتزامن مع سيكلوسبورين إلى زيادة ملموسة في التوافر الحيوي لديكلوفيناك، مع إمكانية التسبب في حدوث ضعف قابل للعكس للوظيفة الكلوية. وعلى الأرجح أن سبب الزيادة هو خفض أثر المرور الأول المرتفع لديكلوفيناك. عند استعمال سيكلوسبورين بالتزامن مع الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDs) التي لها أثر مرور أول منخفض (مثل حمض أسيتيل ساليسيليك) عادة لا يكون ذلك مصحوباً بزيادة في توافرها الحيوي.
قد يؤدي سيكلوسبورين أيضاً إلى خفض تصفية ديجوكسين، وكولشيسين، وبردنيزولون، ومثبطات HMG-CoA ريداكتيز (مركبات الستاتين)، وإيتوبوسيد.
شوهد تسمم شديد بالديجيتاليس خلال أيام من بدء العلاج بسيكلوسبورين في عدد من المرضى الذين يتلقون ديجوكسين. كما توجد أيضاً تقارير عن قدرة سيكلوسبورين على تشديد الآثار السامة الناتجة عن كولشيسين مثل الاعتلال العضلي والاعتلال العصبي، لا سيما في المرضى الذين لديهم خلل في الوظيفة الكلوية. إذا تم إعطاء ديجوكسين أو كولشيسين بالتزامن مع سيكلوسبورين، يجب إجراء مراقبة إكلينيكية دقيقة لإتاحة الفرصة للاكتشاف المبكر لأعراض السُمية الناتجة عن ديجوكسين أو كولشيسين، ولخفض الجرعة أو وقف الدواء، إذا لزم الأمر.
شوهدت زيادة ملموسة في التعرض للمضادات الحيوية من نوع الأنثراسيكلين (مثل دوكسوروبيسين، ميتوزانترون، دونوروبيسين) في مرضى الأورام الذين تلقوا علاجاً متزامناً بالمضادات الحيوية من نوع الأنثراسيكلين بالحقن في الوريد مع سيكلوسبورين.
ذُكرت حالات من السُمية العضلية، تشمل الألم العضلي، والضعف العضلي، والتهاب العضلات، وانحلال العضل المخطط، في التقارير الطبية وفي دراسات ما بعد التسويق في المرضى الذين يتلقون سيكلوسبورين بالتزامن مع لوفاستاتين، سيمفاستاتين، أتورفاستاتين، برافاستاتين، وفي حالات نادرة، فلوفاستاتين. عند استعمالها بالتزامن مع سيكلوسبورين، يجب خفض جرعة هذه الستاتينات طبقاً للتعليمات المذكورة في النشرات الخاصة بها. يجب قطع العلاج بالستاتين بصفة مؤقتة أو وقفه تماماً في المرضى الذين تحدث لديهم أعراض الاعتلال العضلي، أو في المرضى الذين لديهم عوامل مخاطرة تؤهب لحدوث ضعف كلوي شديد، ويشمل ذلك الفشل الكلوي الناتج عن انحلال العضل المخطط.
شوهدت زيادات في كرياتينين المصل عند الإعطاء بالاشتراك مع إيفروليماس أو سيروليماس. هذا التأثير قابل للعكس عادة عند خفض جرعة سيكلوسبورين. لا يزاول إيفروليماس وسيروليماس سوى تأثير طفيف على الحرائك الدوائية لسيكلوسبورين. على النقيض، حدثت زيادة ملموسة في مستويات إيفروليماس وسيروليماس في الدم.
يجب توخي الحذر عند إعطاء سيكلوسبورين بالتزامن مع الأدوية المقتصدة للبوتاسيوم (مثل مدرات البول المقتصدة للبوتاسيوم، ومثبطات ACE، ومضادات مستقبلات أنجيوتنسين ٢)، أو الأدوية المحتوية على بوتاسيوم، حيث أن هذا قد يؤدي إلى زيادة ملموسة في بوتاسيوم المصل.
قد يؤدي سيكلوسبورين إلى زيادة مستويات ريباجلينيد في البلازما، مما يزيد من مخاطرة نقص سكر الدم.
أظهرت دراسات تآثر الحرائك الدوائية في المتطوعين الأصحاء أن بوسنتان قد يؤدي إلى خفض مستويات سيكلوسبورين بحوالي ٣٥٪، بينما يزيد التعرض لبوسنتان بحوالي ضعفين. أدى استعمال أمبريسنتان بالتزامن مع سيكلوسبورين إلى زيادة ضعفين في التعرض لأمبريسنتان وزيادة بنسبة ١٠٪ في التعرض لسيكلوسبورين.

التوصيات
عندما يكون الإعطاء المتزامن للأدوية التي يُعرف أنها تتآثر مع سانديميون نيورال ضرورياً ولا يمكن تجنبه، يجب اتباع التوصيات الأساسية التالية:
يجب مراقبة الوظيفة الكلوية مراقبة دقيقة (بصفة خاصة مستويات الكرياتينين في المصل) في المرضى الذين يستخدمون أدوية متزامنة قد تُسبب سُمية كلوية مؤازرة. إذا حدث ضعف كلوي ملموس، يجب خفض جرعة الدواء الآخر أو يتم التفكير في علاج بديل.
في المرضى المتلقين لزرع أعضاء، حدثت حالات منعزلة من الفشل الجسيم، ولكنه قابل للعكس، في الوظيفة الكلوية (مع زيادات مقابلة في كرياتينين المصل) عقب الاستعمال المتزامن للفيبرات (مثل بيزافيبرات، فينوفيبرات). لذلك يجب مراقبة الوظيفة الكلوية مراقبة دقيقة في هؤلاء المرضى. إذا حدث خلل ملموس في الوظيفة الكلوية، يجب وقف الدواء المرافق.

الأدوية التي يُعرف أنها تقلل أو تزيد التوافر الحيوي لسيكلوسبورين
يجب عمل قياسات متكررة لمستويات سيكلوسبورين في الدم في المرضى المتلقين لزرع أعضاء، لا سيما في بداية ونهاية العلاج بالدواء الآخر، ويتم تعديل جرعة سانديميون نيورال إذا لزم الأمر.
في دواعي الاستعمال غير زرع الأعضاء، تكون قيمة قياسات سيكلوسبورين في الدم غير مؤكدة حيث أن العلاقة بين المستويات في الدم وبين الآثار الإكلينيكية كان إثباتها أقل وضوحاً. في حالة الإعطاء المتزامن لأدوية يُعرف أنها تزيد مستويات سيكلوسبورين في الدم، قد تكون المراقبة المتكررة للوظيفة الكلوية والمراقبة الدقيقة للآثار المناوئة الناتجة عن سانديميون نيورال، أفضل من قياس المستويات في الدم.

نيفيديبين: يجب تجنب الاستعمال المتزامن لنيفيديبين في المرضى الذين حدث لديهم من قبل تضخم باللثة أثناء العلاج بسانديميون نيورال.

الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب (NSAIDs): الـ NSAIDs التي تتعرض لأثر مرور أول مرتفع (مثل ديكلوفيناك) يجب أن تُعطى بجرعات أقل من تلك المستخدمة في المرضى الذين لا يتلقون سانديميون نيورال.

ديجوكسين، كولشيسين، مثبطات HMG-CoA ريداكتيز: إذا تم إعطاء أي من هذه الأدوية بالتزامن مع سانديميون نيورال، يجب إجراء مراقبة إكلينيكية دقيقة حتى يمكن اكتشاف الآثار السمية في وقت مبكر ويتم بالتالي خفض الجرعة أو وقف الدواء.
التآثرات الدوائية أكثر قابلية للحدوث في المرضى المسنين.

الحمل/ الإرضاع
أظهرت الدراسات في الحيوانات وجود سُمية تناسلية في الجرذان والأرانب (انظر "البيانات قبل الإكلينيكية").
توجد بيانات محدودة بشأن استعمال سانديميون نيورال في النساء الحوامل. النساء الحوامل اللاتي يتلقين عقب زرع الأعضاء أدوية خامدة للمناعة، وتشمل سيكلوسبورين والأنظمة المحتوية على سيكلوسبورين، لديهن مخاطرة مرتفعة بحدوث ولادة مبتسرة (< ٣٧ أسبوعاً).
يوجد عدد محدود من المشاهدات في الأطفال حتى ٧ سنوات من العمر الذين تعرضوا لسيكلوسبورين في الرحم (بيانات مستمدة من ١٢ طفل). في هؤلاء الأطفال كانت الوظيفة الكلوية طبيعية وكذلك ضغط الدم.
بناء على البيانات المتاحة، لا ينبغي استعمال سانديميون أثناء الحمل ما لم تكن الفائدة المتوقعة تفوق المخاطرة الكامنة.
يجب أن يؤخذ في الاعتبار محتوى الإيثانول في محلول سانديميون نيورال الذي يؤخذ بالفم في النساء الحوامل (انظر "التحذيرات والاحتياطات").
ينفذ سيكلوسبورين إلى لبن الثدي.
حيث أن سانديميون نيورال قد يؤدي إلى آثار مناوئة شديدة في الأطفال الذين يرضعون من الثدي، يجب على النساء اللاتي يُعالجن بسانديميون نيورال أن يمتنعن عن الإرضاع.

الآثار على القدرة على القيادة وتشغيل الآلات
لا توجد بيانات متاحة عن تأثير سانديميون نيورال على القدرة على القيادة أو تشغيل الآلات.

الآثار المناوئة
العديد من الآثار المناوئة المصاحبة للعلاج بسيكلوسبورين تكون مرتبطة بالجرعة. في العديد من دواعي الاستعمال، يكون النطاق العام للآثار المناوئة متماثلاً بصفة أساسية؛ غير أنه نظراً لضرورة استعمال جرعات ابتدائية أعلى وعلاج استمراري أطول، فإن الآثار المناوئة تكون أكثر تكراراً وأكثر شدة في مرضى الزرع عنها في دواعي الاستعمال الأخرى.
شوهدت تفاعلات تأقانية عقب الإعطاء بالحقن في الوريد (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**").

العدوى
المرضى الذين يستخدمون أدوية خامدة للمناعة، وتشمل سيكلوسبورين والأنظمة المحتوية على سيكلوسبورين، تزيد لديهم مخاطرة الإصابة بالعدوى الفيروسية، والبكتيرية، والفطرية، والطفيلية (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**"). قد تحدث عدوى عمومية وموضعية، وقد تتفاقم العدوى الموجودة من قبل. قد تؤدي إعادة تنشيط العدوى بفيروس البوليوما إلى الاعتلال الكلوي المصاحب لفيروس البوليوما (PVAN) أو الاعتلال الدماغي الأبيض المتزايد المتعدد البؤر (PML) المصاحب لفيروس JC. وقد تم الإبلاغ عن مصائر خطيرة و/أو قاتلة.

الأورام الحميدة، والخبيثة، وغير النوعية (تشمل التكيسات والبوليبات)
المرضى الذين يستخدمون أدوية خامدة للمناعة، وتشمل سيكلوسبورين والأنظمة المحتوية على سيكلوسبورين، تزيد لديهم مخاطرة حدوث الليمفوما أو اضطرابات التنسج الليمفاوي وغيرها من الأمراض الخبيثة، لا سيما تلك التي تصيب الجلد. يزيد معدل حدوث الأمراض الخبيثة مع زيادة كثافة ومدة العلاج (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**"). بعض الأمراض الخبيثة قد تكون قاتلة.
الآثار المناوئة مذكورة طبقاً لمعدلات تكرارها (ابتداءً من الأكثر تكراراً)، وتعريفها كالتالي: *شائع جداً* (≥ ١/١٠)؛ *شائع* (≥ ١/١٠٠ إلى < ١/١٠)؛ *غير شائع* (≥ ١/١٠٠٠ إلى < ١/١٠٠)؛ *نادراً* (≥ ١/١٠٠٠٠ إلى < ١/١٠٠٠)؛ *نادراً جداً* (< ١/١٠٠٠٠)، وتشمل التقارير المنعزلة.

اضطرابات الدم والجهاز الليمفاوي
شائع: نقص خلايا الدم البيضاء.
غير شائع: أنيميا، نقص الصفيحات.
نادراً: الاعتلال الخثاري للأوعية الدقيقة (ويشمل حدوث فرفرية خثارية مصحوبة بنقص الصفيحات، متلازمة يوريمية مصحوبة بانحلال الدم).

اضطرابات الأيض والتغذية
شائع جداً: زيادة دهنيات الدم.
شائع: فقدان الشهية، زيادة حمض البوليك في الدم، فرط بوتاسيوم الدم، نقص ماغنسيوم الدم.
نادراً: ارتفاع السكر في الدم.

اضطرابات الجهاز العصبي
شائع جداً: رعشة (١٠-٢٠٪)، صداع - يشمل الصداع النصفي (حتى حوالي ١٥٪).
شائع: تشوش الحس.
غير شائع: علامات الاعتلال الدماغي ويشمل متلازمة الاعتلال الدماغي الخلفي القابل للعكس (PRES)، مثلاً في شكل اختلاجات، تشويش، توهان، نقص الاستجابة، تهيج، أرق، اضطرابات بصرية، عمى ناجم عن القشرة الدماغية، غيبوبة، شلل جزئي، رنح ناجم عن المخيخ.
نادراً: اعتلال حركي في أعصاب متعددة.
نادراً جداً: وذمة حليمة العصب البصري، قد يكون مصحوباً بضعف الإبصار، بسبب ارتفاع حميد في الضغط داخل الجمجمة.

اضطرابات وعائية
شائع جداً: ارتفاع ضغط الدم (١٥-٤٠٪).

اضطرابات هضمية
شائع جداً: غثيان، قيء، ألم بطني، إسهال، تضخم اللثة.
شائع: قرحة في المعدة.

اضطرابات كبدية مرارية
شائع: تلف كبدي (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**").
نادراً: التهاب البنكرياس.

اضطرابات الجلد والأنسجة تحت الجلدية
شائع جداً: زيادة الشعر في الجسم.
شائع: حب الشباب، طفح.
غير شائع: تفاعلات جلدية أرجية.

اضطرابات هيكلية عضلية
شائع: تشنجات عضلية، ألم عضلي.
نادراً: ضعف عضلي، اعتلال عضلي.

اضطرابات كلوية وبولية
شائع جداً: خلل في الوظيفة الكلوية (انظر ٤- *الوظيفة الكلوية والكبدية* تحت "**التحذيرات والاحتياطات**": معدل الحدوث ١٠-٥٠٪، وفقاً لداعي الاستعمال).

اضطرابات في الجهاز التناسلي والثدي
نادراً: اضطرابات في الطمث، تضخم الثدي في الرجال.

اضطرابات عامة وتفاعلات في موضع الإعطاء
شائع: تعب، ارتفاع حرارة الجسم، وذمة.
غير شائع: زيادة وزن الجسم.

آثار مناوئة أخرى، بناء على خبرة ما بعد التسويق
وردت تقارير مُلتمسة وعفوية في مرحلة ما بعد التسويق عن حدوث سُمية كبدية وتلف كبدي - يشمل الركود الصفراوي، واليرقان، والالتهاب الكبدي، والفشل الكبدي - في المرضى الذين تلقوا علاجاً بسيكلوسبورين. معظم التقارير تضمنت مرضى لديهم أمراض هامة مرافقة، وحالات ضمنية، وعوامل أخرى مُربكة، تشمل مضاعفات مرتبطة بالعدوى وأدوية مرافقة يمكن أن تُسبب سُمية كبدية. في بعض الحالات، أساساً في مرضى زرع الأعضاء، تم الإبلاغ عن حالات وفاة (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**").

تجاوز الجرعة
العلامات والأعراض
الخبرة محدودة بشأن التجاوز الحاد لجرعة سيكلوسبورين. وقد أمكن تحمُّل جرعات بالفم تصل إلى ١٠ جرام (حوالي ١٥٠ مجم/ كجم) مع عواقب إكلينيكية طفيفة نسبياً، مثلاً في شكل قيء، نعاس، صداع، تسرع القلب، وفي عدد قليل من المرضى، ضعف كلوي متوسط الشدة وقابل للعكس. غير أنه قد تم الإبلاغ عن أعراض تسمم خطيرة عقب إعطاء جرعة مفرطة بالحقن على سبيل الخطأ في أطفال حديثي الولادة ومبتسرين.

العلاج
في جميع حالات تجاوز الجرعة، يتم تقديم الإجراءات الداعمة العامة ويتم علاج الأعراض. قد يفيد تحفيز القيء، وغسيل المعدة خلال الساعة الأولى عقب تناول الدواء بالفم.
سيكلوسبورين غير قابل للإزالة بدرجة كبيرة بواسطة غسيل الكلى، كما أنه غير قابل للتصفية الجيدة من خلال الإرواء الدموي باستخدام الفحم.

الخواص/ الآثار
الكود ATC: L04AD01

آلية المفعول/ الديناميكا الدوائية
سيكلوسبورين (الذي يُعرف أيضاً باسم سيكلوسبورين A)، هو ببتيد متعدد حلقي يتكون من ١١ حمض أميني. وهو عامل خامد للمناعة شديد الفاعلية، ثبت في الدراسات على الحيوانات أنه يطيل بقاء الزرع المثلي للجلد، والقلب، والكلية، والبنكرياس، والنخاع العظمي، والأمعاء الدقيقة، والرئة. وقد أظهرت الدراسات أن سيكلوسبورين يثبط حدوث التفاعلات التي تتم بواسطة الخلايا - وتشمل مناعة الزرع المثلي، والحساسية الجلدية المفرطة الآجلة، والالتهاب الأرجي التجريبي للدماغ والنخاع الشوكي، والتهاب المفاصل المساند فرويند، ومرض الزرع ضد المتلقي (GVHD)، وتكوين الأجسام المضادة المعتمدة على الخلية T - كما أنه يثبط إنتاج وإطلاق مركبات الليمفوكين، وتشمل إنترليوكين-٢ (عامل نمو الخلية T، TCGF). ويوجد دليل على أن سيكلوسبورين يصد الخلايا الليمفاوية الساكنة في الطور G_0 أو الطور المبكر G_1 في دورة الخلية ويثبط إطلاق الليمفوكين بواسطة الخلايا المنشطة T كنتيجة للتلامس مع الأنتيجين.
توحي جميع الأدلة المتاحة بأن سيكلوسبورين يعمل بشكل نوعي وقابل للعكس على الخلايا الليمفاوية. وعلى عكس العوامل الكابحة للخلايا فإنه لا يخمد تكوين خلايا الدم ولا يؤثر على وظيفة الخلايا البلعمية. وبذلك فإن مرضى زرع الأعضاء الذين يُعالجون بسيكلوسبورين يكونون أقل عُرضة للإصابة بالعدوى من أولئك الذين يتلقون أدوية أخرى خامدة للمناعة.
تم إجراء عمليات زرع ناجحة للأعضاء الصلبة وللنخاع العظمي في المرضى الذين استعملوا سانديميون نيورال للوقاية من وعلاج رفض العضو المزروع ومرض GVHD.
تم استعمال سيكلوسبورين بنجاح في متلقي الزرع الذين لديهم الالتهاب الكبدي سي إيجابي والذين لديهم الالتهاب الكبدي سي سلبي.
وقد شوهدت أيضاً آثار مفيدة في عدد من الحالات التي يُعرف أو يُفترض أنها ناجمة عن المناعة الذاتية.
سانديميون نيورال هو مستحلب دقيق سابق التركيز؛ والمستحلب الدقيق الفعلي، الذي يتكوّن بمجرد أن يتلامس المحلول مع الماء (في شكل مشروب أو عصارة المعدة)، يقلل التفاوت في معالم الحرائك الدوائية ويحقق العلاقة الخطية بين الجرعة وبين التعرض لسيكلوسبورين.

الحرائك الدوائية
يُبدي سانديميون نيورال علاقة خطّية بين الجرعة وبين التعرض لسيكلوسبورين (AUC) على طول نطاق الجرعة الإكلينيكية، وهو يُبدي درجة منخفضة من الاعتماد على الصفراء، ونمط امتصاص ثابت، ولا يتأثر بالتناول المتزامن للطعام أو بالنظم اليومي إلا بدرجة ضئيلة يُمكن إهمالها. وبسبب هذه الخواص فإن تفاوت الحرائك الدوائية داخل الشخص الواحد يكون منخفضاً (بين ١٠ و ٢٢٪ في مرضى الزرع الكلوي)، والعلاقة بين مستويات القاع في الدم والتعرض الإجمالي لسيكلوسبورين (AUC) تكون مرتفعة، كما أنه يمكن تناوله بغض النظر عن تناول الطعام.
أظهرت نتائج الدراسات المتنوعة أن مراقبة AUC الخاصة بسيكلوسبورين خلال الـ ٤ ساعات الأولى عقب إعطاء الجرعة (AUC_{0-4}) تسمح بالتنبؤ بمدى التعرض لسانديميون نيورال بشكل أكثر دقة مما تسمح به مراقبة هذا المعيار في وقت إعطاء الجرعة (المراقبة C_0).
أظهرت نتائج دراسات أخرى أنه في مرضى زرع الأعضاء، هناك ارتباط جيد بين نتائج المراقبة مرة واحدة بعد ساعتين من إعطاء الجرعة (المراقبة C_2) وبين AUC_{0-4}.
الكبسولات الجيلاتينية اللينة من سانديميون نيورال متكافئة حيوياً مع محلول سانديميون نيورال الذي يؤخذ بالفم.

الامتصاص
يُمتص سيكلوسبورين بسرعة (الزمن الأقصى t_{max} = ١-٢ ساعة) عقب إعطاء سانديميون نيورال لمرضى زرع الأعضاء. يبلغ التوافر الحيوي المطلق ٣٠-٦٠٪. في الحالات المستقرة من متلقي الزرع الكلوي، يبلغ متوسط التركيز الأقصى (C_{max}) والمساحة تحت المنحنى (AUC) عند حالة الثبات (مع ضبط الجرعة عند ١٠٠ مجم/ يوم) ٧٩٢ نانوجرام/ ملليلتر و ٢٧٤١ ساعة × نانوجرام/ ملليلتر، على الترتيب.

التوزيع
يتم توزيع سيكلوسبورين على نطاق واسع في الحيز خارج الوعائي. ويكون متوسط حجم التوزيع الظاهري ٣,٥ لتر/ كجم. في الدم، يعتمد التوزيع على تركيز المادة الفعالة: توجد نسبة ٣٣-٤٧٪ في البلازما، و ٤-٩٪ في الخلايا الليمفاوية، و ٥-١٢٪ في الخلايا الحبيبية، و ٤١-٥٨٪ في خلايا الدم الحمراء. مع التركيزات العالية يتشبع الالتقاط بواسطة خلايا الدم البيضاء والحمراء. في البلازما، يرتبط حوالي ٩٠٪ من سيكلوسبورين بالبروتينات، أساساً بالبروتينات الدهنية.

الأيض
يتعرض سيكلوسبورين للتحول الحيوي بشكل موسع، والمكان الرئيسي للأيض هو جهاز أحادي الأوكسيجينيز المعتمد على سيتوكروم بي-٤٥٠ (CYP450 3A4). وقد تم اكتشاف أكثر من ١٥ مثيض حتى الآن. والمسارات الرئيسية للأيض هي الهيدروكسلة الأحادية، والهيدروكسلة الثنائية، ونزع الميثيل عند الموضع N في مختلف المواقع الجزيئية. وقد وُجد أن الأدوية التي تؤثر على الجهاز الإنزيمي المعتمد على سيتوكروم بي-٤٥٠ (CYP450 3A4) تؤدي إلى ارتفاع أو انخفاض مستويات سيكلوسبورين (انظر "التآثرات"). جميع المثيضات التي تم تحديدها حتى الآن تحتوي على التكوين السليم للببتيد الموجود في الدواء غير المتغير. بعض المثيضات لها مفعول ضعيف خامد للمناعة (يصل إلى ١٠٪ من مفعول سيكلوسبورين).

الإطراح
تتفاوت قيم العمر النصفي للإطراح النهائي الخاص بسيكلوسبورين تفاوتاً كبيراً تبعاً لطريقة القياس المستخدمة وتبعاً للأشخاص المتضمنين. وهي تتراوح من ٦,٣ ساعة في المتطوعين الأصحاء إلى ٧-١٦ ساعة في مرضى الزرع الكلوي و ٢٠,٤ ساعة في المرضى بمرض كبدي شديد. يتم الإطراح أساساً عبر الصفراء. ٦٪ فقط من الجرعة المعطاة بالفم يتم إخراجها في البول، وأقل من ١٪ على هيئة الدواء غير المتغير.

الحرائك الدوائية في فئات خاصة من المرضى
المرضى المسنون
لا توجد بيانات متاحة بشأن امتصاص سانديميون نيورال في المرضى المسنين، غير أن توزيع سيكلوسبورين لا يختلف عما يحدث في المرضى متوسطي العمر.

الأطفال
في المتوسط، يكون إطراح سيكلوسبورين أسرع إلى حد ما في الأطفال عنه في البالغين. لذلك قد يلزم إعطاء جرعات أعلى (بالنسبة لوزن الجسم) للحصول على نفس المستويات في الدم.

الضعف الكلوي
لا يؤثر الضعف الكلوي بدرجة يُعتد بها إكلينيكياً على الحرائك الدوائية نظراً لأن إطراح سيكلوسبورين يتم أساساً عن طريق الصفراء.

الضعف الكبدي
يُبطئ الضعف الكبدي إطراح سيكلوسبورين. لذلك يجب أن تُجرى مراقبة دقيقة لكرياتينين المصل ومستويات سيكلوسبورين في الدم، مع تعديل الجرعة بناء عليه، في المرضى الذين لديهم خلل شديد في الوظيفة الكبدية.

المتلازمة الكلائية
لا يؤدي الإعطاء بالفم لمرضى المتلازمة الكلائية إلى تغير الحرائك الدوائية، وبالتالي لا يلزم تعديل الجرعة.

البيانات قبل الإكلينيكية
لم يُبد سيكلوسبورين أي آثار تطفير أو مسخ في أنظمة الاختبارات القياسية مع الإعطاء بالفم (جرعات يومية بالفم تصل إلى ١٧ مجم/ كجم في الجرذان وتصل إلى ٣٠ مجم/ كجم في الأرانب). غير أنه كان ساماً للمشيمة والجنين بالجرعات السامة للأم (٣٠ مجم/ كجم/ يوم في الجرذان و ١٠٠ مجم/ كجم/ يوم في الأرانب)، بدليل زيادة النفوق قبل الولادة وبعد الولادة، ونقص الوزن عند الولادة، مع تأخر النمو.
في دراستين منشورتين، كان التعرض لسيكلوسبورين في الرحم (١٠ مجم/ كجم/ يوم) مصحوباً بنقص أعداد الكليونات (الوحدات الكلوية)، وتضخم الكلى، وارتفاع ضغط الدم الجهازي، وقصور كلوي متزايد، في الأرانب حتى عمر ٣٥ أسبوع.
وقد أنتجت الجرذان الحامل التي تم إعطاؤها جرعات من سيكلوسبورين بالحقن في الوريد ١٢ مجم/ كجم/ يوم (ضعف الجرعة الموصى بإعطائها للإنسان بالحقن في الوريد) أجنة بها عيوب في الحاجز البطيني بمعدلات أعلى.
هذه التغيرات لم يثبت حدوثها في الأنواع الحيوانية الأخرى ودلالتها في البشر غير واضحة.
تم إجراء دراسات القدرة على السرطنة في الذكور والإناث من الجرذان والفئران. في دراسة على مدى ٧٨ أسبوعاً في الفئران التي تم إعطاؤها جرعات ١ و ٤ و ١٦ مجم/ كجم في اليوم، وُجد دليل على حدوث ميل يُعتد به إحصائياً نحو حدوث أورام ليمفوما متضمنة للخلايا الليمفاوية في الإناث، وكان معدل حدوث الأورام السرطانية في الخلايا الكبدية في الذكور التي تم إعطاؤها جرعات في النطاق الأوسط من الجرعة أعلى بدرجة يُعتد بها عن قيمة الضبط.
في دراسة على مدى ٢٤ شهراً في الجرذان التي تم إعطاؤها جرعات ٠,٥ و ٢ و ٨ مجم/ كجم في اليوم، كان معدل حدوث الأورام الغدية في خلايا جزر البنكرياس أعلى بدرجة يُعتد بها عن الضوابط التي تم إعطاؤها جرعات منخفضة. لم تكن الأورام السرطانية في الخلايا الكبدية والأورام الغدية في خلايا جزر البنكرياس مرتبطة بالجرعة.
لم يكن للجرعات التي تصل إلى ٥ مجم/ كجم من وزن الجسم في اليوم أي آثار مناوئة على الخصوبة سواء في ذكور أو إناث الجرذان.
إن ارتفاع معدل حدوث الأمراض الخبيثة هو أحد المضاعفات المعروفة للإخماد المناعي في المرضى المتلقين لزرع الأعضاء. الأشكال الأكثر شيوعاً من الأورام هي ليمفوما غير الهودجكين، وسرطانات الجلد (انظر "**التحذيرات والاحتياطات**" بشأن مخاطرة حدوث الليمفوما والأنواع الأخرى من الأمراض الخبيثة). تكون مخاطرة حدوث الأمراض الخبيثة أثناء العلاج بسيكلوسبورين أعلى مما يحدث في عموم السكان الأصحاء، ولكنها مماثلة لما يحدث في المرضى الذين يتلقون أنواعاً أخرى من العلاج الخامد للمناعة. تُشير التقارير إلى أن خفض أو وقف الإخماد المناعي قد يجعل الآفات تتراجع.

معلومات أخرى
العمر الرفي
لا ينبغي استعماله بعد تاريخ انتهاء الصلاحية (= EXP) المطبوع على العبوة.
بمجرد فتح الزجاجة، يجب استخدام المحتويات خلال شهرين.

احتياطات خاصة بالتخزين
كبسولات سانديميون نيورال يجب أن تُحفظ في درجة حرارة لا تزيد عن ٢٥°م. درجات الحرارة المرتفعة حتى ٣٠°م لمدة إجمالية بحد أقصى ٣ شهور لا تؤثر على جودة المستحضر.
محلول سانديميون نيورال الذي يؤخذ بالفم يجب أن يُحفظ في درجة حرارة ١٥-٣٠°م (ولكن ليس في الثلاجة)، ولكن لا ينبغي أن يُحفظ في درجات حرارة أقل من ٢٠°م لأكثر من شهر واحد.
حيث أن المحلول يحتوي على مكونات زيتية ذات منشأ طبيعي والتي يمكن أن تتجمد في درجات الحرارة المنخفضة، لذلك فإن المحلول قد يتحول إلى ما يشبه الجل (الهلام) في درجات الحرارة التي تقل عن ٢٠°م. غير أن هذا قابل للعكس في درجات الحرارة ٣٠°م. قم بتدفئة المحلول إلى أن يختفي القوام الشبيه بالهلام. قد تتبقى ندفات رقيقة أو رواسب طفيفة؛ غير أنها لا تؤثر على فاعلية وأمان المستحضر. أيضاً يظل إعطاء الجرعة باستخدام السرنجة موثوقاً فيه.
بعد فتح سانديميون نيورال، يجب أن يُستخدم خلال شهرين. يُحفظ بعيداً عن متناول أيدي الأطفال.

تعليمات خاصة بالاستعمال والتداول
الكبسولات
لا ينبغي نزع الكبسولات من الشرائط إلا قبل الاستعمال مباشرة. عند فتح الشريط، تظهر رائحة مميزة، وهي تُعتبر طبيعية ولا تدل على وجود أي خلل في الكبسولات.
يجب أن تُبلع الكبسولات صحيحة.

المحلول الذي يؤخذ بالفم
محلول سانديميون نيورال الذي يؤخذ بالفم مُرفق به سرنجتان لقياس الجرعات. تُستخدم السرنجة ١ ملليلتر لقياس الجرعات ≤ ١ ملليلتر (كل تدريج ٠,٠٥ ملليلتر يقابل ٥ مجم سيكلوسبورين). تُستخدم السرنجة ٤ ملليلتر لقياس الجرعات > ١ ملليلتر و ≤ ٤ ملليلتر (كل تدريج ٠,١ ملليلتر يقابل ١٠ مجم سيكلوسبورين).

تعليمات خاصة بالاستعمال لأول مرة

١- افتح الغطاء البلاستيك.

٢- مزق حلقة الأمان بالكامل.

٣- انزع السدادة السوداء، وتخلّص منها.

٤- ادفع وحدة الأنبوبة ذات السدادة البيضاء بقوة داخل عنق الزجاجة.

٥- اختر السرنجة وفقاً للحجم المطلوب استعماله. تُستخدم السرنجة ١ ملليلتر لقياس الأحجام ≤ ١ ملليلتر. تُستخدم السرنجة ٤ ملليلتر لقياس الأحجام > ١ ملليلتر. اغرس السرنجة في السدادة البيضاء.

٦- اسحب الكمية المطلوبة من المحلول (مع جعل الحافة السفلية للمكبس عند التدريج المقابل للحجم المطلوب استعماله).

٧- أخرج أي فقاعات كبيرة بخفض وسحب المكبس بضعة مرات قبل نزع السرنجة المحتوية على الحجم المطلوب من المحلول من الزجاجة. وجود بضعة فقاعات صغيرة ليس له أهمية ولا يؤثر على الجرعة بأي حال.

٨- ادفع المحلول من السرنجة في كوب صغير من السائل (ليس عصير جريب فروت). تجنب أي تلامس بين السرنجة وبين السائل الموجود في الكوب. يجب مزج المحلول قبل شربه مباشرة. يتم تقليب المزيج وشربه بالكامل في الحال. يجب تناول المزيج بعد تحضيره مباشرة.

٩- بعد الاستعمال، امسح السرنجة من الخارج فقط بمنديل جاف وأعدها إلى علبتها. لا تشطفها بالماء، أو الكحول، أو أي سائل آخر. يجب أن تظل السدادة البيضاء والأنبوبة في الزجاجة. أغلق الزجاجة بالغطاء اللولبي المُرفق.

الاستعمال اللاحق: كرر الخطوات ابتداء من النقطة رقم ٥ فصاعداً.

خفف المحلول في كوب قبل الاستعمال مباشرة. مواد التخفيف الأكثر ملاءمة هي عصير البرتقال أو التفاح، غير أنه من الممكن استعمال المشروبات الأخرى غير الكحولية، وفقاً للذوق الشخصي. ولكن لا ينبغي استعمال عصير الجريب فروت بسبب مخاطرة التآثرات الموضعية المتضمنة للجهاز الإنزيمي المعوي المعتمد على P450. *لا ينبغي للسرنجة أن تلامس سائل التخفيف.*

يُقلّب جيداً ويُشرب فوراً.
لضمان تناول الجرعة كاملة، يتم صب كمية إضافية صغيرة من سائل التخفيف في الكوب، ويُقلّب مستديراً، ثم يُشرب. استعمل دائماً نفس السائل كمادة تخفيف.
التوصيات العملية بشأن الاستعمال الصحيح للكبسولات/ المحلول الذي يؤخذ بالفم: انظر "**الجرعة/ طريقة الاستعمال**".

أحجام العبوات
أحجام العبوات مختصة بالبلد.

الصانع
انظر العلبة الخارجية.

آخر مراجعة للمعلومات
أبريل ٢٠١٢

® = علامة تجارية مسجلة
نوفارتس فارما، شركة مساهمة، بازل، سويسرا

هذا دواء
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافاً للتعليمات يُعرّضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب، وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلي الذي صرف لك الدواء.
- الطبيب والصيدلي هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لا تقطع من تلقاء نفسك مدة العلاج المحددة لك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.

تُحفظ الأدوية بعيداً عن متناول أيدي الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
اتحاد الصيادلة العرب

5030496 R02