

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sandimmun Neoral 25 mg myke kapsler
Sandimmun Neoral 50 mg myke kapsler
Sandimmun Neoral 100 mg myke kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 25 mg ciklosporin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Etanol: 25 mg/kapsel tilsvarende 11,8 % v/v etanol (9,4 % m/v).

Propylenglykol: 46,42 mg/kapsel.

Makrogolglyserolhydroksystearat/Polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje: 101,25 mg/kapsel.

Hver kapsel inneholder 50 mg ciklosporin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Etanol: 50 mg/kapsel tilsvarende 11,8 % v/v etanol (9,4 % m/v).

Propylenglykol: 90,36 mg/kapsel.

Makrogolglyserolhydroksystearat/Polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje: 202,5 mg/kapsel.

Hver kapsel inneholder 100 mg ciklosporin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Etanol: 100 mg/kapsel tilsvarende 11,8 % v/v etanol (9,4 % m/v).

Propylenglykol: 148,31 mg/kapsel.

Makrogolglyserolhydroksystearat/Polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje: 405,0 mg/kapsel.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk

Blågrå, ovale myke gelatinkapsler, merket med "NVR 25mg" i rødt.

Gulhvite, avlange myke gelatinkapsler, merket med "NVR 50mg" i rødt.

Blågrå, avlange myke gelatinkapsler, merket med "NVR 100mg" i rødt.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Indikasjoner ved transplantasjon

Transplantasjon av solide organer

Forhindre transplantatavstøtning ved *transplantasjon av solide organer*.

Behandling av cellulær transplantatavstøtning hos pasienter som tidligere har brukt andre immunsuppressive legemidler.

Benmargstransplantasjon

Forhindre transplantatavstøtning ved allogen benmargs- og stamcelletransplantasjon.

Forhindre eller behandle "graft-versus-host-disease" (GVHD).

Ikke-transplantasjonsindikasjoner

Endogen uveitt

Behandling av synstruende intermedia- eller posterior uveitt av ikke infeksjøs etiologi hos pasienter der konvensjonell behandling har vært mislykket eller forårsaket uakseptable bivirkninger.

Behandling av Behçet uveitt med tilbakevendende inflammatoriske angrep som involverer retina hos pasienter uten nevrologiske manifestasjoner.

Nefrotisk syndrom

Steroidavhengig og steroidresistent nefrotisk syndrom, forårsaket av primære glomerulære sykdommer slik som "minimal change"-nefropati, fokal- og segmental glomerulosklerose, eller membranøs glomerulonefritt.

Sandimmun Neoral kan brukes til å fremme og vedlikeholde remisjon. Det kan også brukes til å vedlikeholde steroidindusert remisjon, som muliggjør seponering av steroider.

Revmatoid artritt

Behandling av alvorlig, aktiv revmatoid artritt.

Psoriasis

Behandling av alvorlig psoriasis hos pasienter der konvensjonell behandling ikke er egnet eller ikke gir tilfredsstillende effekt.

Atopisk dermatitt

Sandimmun Neoral er indisert hos pasienter med alvorlig atopisk dermatitt der systemisk behandling er nødvendig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringsområde oppgitt for oral administrering har kun som hensikt å være veiledende.

Daglige doser av Sandimmun Neoral bør gis som to delte doser jevnt fordelt gjennom dagen. Det anbefales at Sandimmun Neoral administreres til samme tid med hensyn til tidspunkt på dagen og i forhold til måltider.

Sandimmun Neoral skal bare forskrives av, eller i tett samarbeid med, en lege med erfaring i immunsuppressiv behandling og/eller organtransplantasjon.

Transplantasjon

Transplantasjon av solide organer

Behandling med Sandimmun Neoral bør initieres innen 12 timer før operasjon med en dose på 10 til 15 mg/kg fordelt på 2 doser. Denne dosen bør opprettholdes 1 til 2 uker postoperativt, og reduseres gradvis i nøye samsvar med blodnivåer i henhold til lokale immunsuppressive retningslinjer inntil anbefalt vedlikeholdsdose på 2 til 6 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser er nådd.

Når Sandimmun Neoral gis i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler (f.eks. med kortikosteroider eller som del av en trippel eller kvadrupelbehandling), kan lavere dose (f.eks. 3 til 6 mg/kg fordelt på 2 doser ved startbehandling) brukes.

Benmargstransplantasjon

Startdosen bør gis dagen før transplantasjonen. I de fleste tilfeller foretrekkes Sandimmun konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning for dette formål. Anbefalt intravenøs dose er 3 til 5 mg/kg/døgn. Infusjonen fortsettes med denne dosen i den nærmeste post-transplantasjonsperioden opptil 2 uker, før bytte til oral vedlikeholdsbehandling med Sandimmun Neoral med en daglig dose på rundt 12,5 mg/kg fordelt på 2 doser.

Vedlikeholdsbehandling bør fortsettes i minst 3 måneder (og fortrinnsvis i 6 måneder) før dosen gradvis reduseres til null 1 år etter transplantasjonen.

Dersom Sandimmun Neoral brukes til å starte behandlingen, er anbefalt dose 12,5 til 15 mg/kg fordelt på 2 doser, med oppstart dagen før transplantasjonen.

Bruk av høyere doser med Sandimmun Neoral eller Sandimmun gitt intravenøst kan være nødvendig ved gastrointestinale lidelser som kan redusere absorpsjonen.

Hos noen pasienter inntreffer GVHD etter seponering av ciklosporinbehandling, men responderer vanligvis godt ved reintroduksjon av behandling. I slike tilfeller bør en oral initial belastningsdose på 10 til 12,5 mg/kg gis, etterfulgt av daglig oral administrering av den vedlikeholdsdosen som tidligere var tilfredsstillende. Lave doser av Sandimmun Neoral bør brukes til behandling av mild, kronisk GVHD.

Andre indikasjoner enn transplantasjon

Ved bruk av Sandimmun Neoral ved andre etablerte indikasjoner enn transplantasjon, bør følgende retningslinjer følges:

Før start av behandling bør et sikkert utgangsnivå av nyrefunksjonen fastslås ved minst to målinger. Estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) ved formelen MDRD kan benyttes for estimering av nyrefunksjonen hos voksne og en hensiktsmessig beregningsmetode bør brukes for å vurdere eGFR hos pediatriske pasienter. Fordi Sandimmun Neoral kan redusere nyrefunksjonen er det nødvendig å vurdere nyrefunksjonen ofte. Dersom eGFR reduseres med mer enn 25 % under baseline ved mer enn en måling, bør dosen av Sandimmun Neoral reduseres med 25 til 50 %. Dersom eGFR reduksjonen fra baseline overstiger 35 % bør ytterligere dosereduksjon av Sandimmun Neoral vurderes. Disse anbefalingene gjelder selv om pasientens verdier fremdeles ligger innenfor laboratoriets normalområde. Dersom dosereduksjon ikke fører til forbedret eGFR innen en måned bør behandling med Sandimmun Neoral avsluttes (se pkt. 4.4).

Jevnlig kontroll av blodtrykket er påkrevd.

Bestemmelsen av bilirubin og parametere som vurderer leverfunksjonen er påkrevd før oppstart av behandling og tett oppfølging under behandling er anbefalt. Bestemmelse av serumlipider, kalium, magnesium og urinsyre er tilrådelig før behandling og periodisk under behandling.

Sporadisk måling av ciklosporinnivåer i blod kan være relevant ved andre indikasjoner enn transplantasjon, f.eks. når Sandimmun Neoral gis samtidig med substanser som kan interferere med farmakokinetikken til ciklosporin, eller ved uvanlig klinisk respons (f.eks. mangel på effekt eller økt intoleranse for legemidler slik som renal dysfunksjon).

Den vanlige administrasjonsmåten er via munnen. Dersom konsentrat til infusjonsvæske brukes skal nøye vurderinger tas for administrering av en tilstrekkelig intravenøs dose som tilsvarer den orale dosen. Konsultasjon med en lege med erfaring fra bruk av ciklosporin anbefales.

Med unntakelse av synstruende endogen uveitt og hos barn med nefrotisk syndrom, skal den totale daglige dosen aldri overskride 5 mg/kg.

Ved vedlikeholdsbehandling bør den laveste effektive og godt tolererte dosen bestemmes individuelt.

Hos pasienter som innen en viss tid (se nedenfor for spesifikk informasjon) ikke oppnår tilstrekkelig respons eller der effektiv dose ikke er i samsvar med etablerte retningslinjer for sikkerhet, bør behandlingen med Sandimmun Neoral avsluttes.

Endogen uveitt

For å oppnå remisjon anbefales initial dose på 5 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser til remisjon av aktiv uveal inflammasjon og bedret synsskarphet er oppnådd. Ved refraktære tilfeller kan dosen økes til 7 mg/kg/døgn i en begrenset periode.

For å oppnå initial remisjon eller for å motvirke inflammasjon i øynene, kan kombinasjonsbehandling med systemiske kortikosteroider i daglige doser på 0,2 til 0,6 mg/kg/døgn prednison (eller ekvivalent) forsøkes

dersom Sandimmun Neoral alene ikke kontrollerer situasjonen tilstrekkelig. Etter 3 måneder kan kortikosteroiddosen trappes ned til laveste effektive dose.

Ved vedlikeholdsbehandling bør dosen gradvis reduseres til laveste effektive dosenivå. Under remisjonsfasen bør ikke denne overskride 5 mg/kg/døgn.

Smittsomme tilfeller av uveitt skal utelukkes før immunsuppressive legemidler kan brukes.

Nefrotisk syndrom

For å oppnå remisjon gis anbefalt daglig dose som 2 delte orale doser.

Hvis nyrefunksjonen (unntatt ved proteinuri) er normal, anbefales følgende daglige doser:

- voksne: 5 mg/kg
- barn: 6 mg/kg

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør initialdosen ikke overskride 2,5 mg/kg/døgn.

Kombinasjonsbehandling av Sandimmun Neoral med lave doser orale kortikosteroider anbefales dersom Sandimmun Neoral alene ikke gir tilfredsstillende effekt, spesielt hos steroidresistente pasienter.

Tid før forbedring varierer fra 3 til 6 måneder avhengig av type glomerulopati. Behandlingen med Sandimmun Neoral bør avbrytes dersom tilfredsstillende effekt ikke er oppnådd innen denne tiden av forbedringsperioden.

Dosene må justeres individuelt etter effekt (proteinuri) og sikkerhet, men bør ikke overskride 5 mg/kg/døgn hos voksne og 6 mg/kg/døgn hos barn.

Ved vedlikeholdsbehandling bør dosen gradvis reduseres til laveste effektive dose.

Revmatoid artritt

I de første 6 ukene av behandlingen anbefales oral dose på 3 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Dersom tilfredsstillende effekt ikke oppnås, kan den daglige dosen økes gradvis avhengig av tolerabilitet, men bør ikke overskride 5 mg/kg. For å oppnå full effekt kan opptil 12 ukers behandling med Sandimmun Neoral være nødvendig.

Ved vedlikeholdsbehandling må dosen titreres individuelt til det laveste effektive nivået med hensyn til tolerabilitet.

Sandimmun Neoral kan gis i kombinasjon med lavdose kortikosteroider og/eller ikke-inflammatoriske legemidler (NSAIDs) (se pkt. 4.4). Sandimmun Neoral kan også kombineres med en lav ukentlig dose metotreksat hos pasienter som ikke har tilfredsstillende effekt av metotreksat alene, ved å gi 2,5 mg/kg Sandimmun Neoral fordelt på 2 doser per døgn initielt med mulighet for doseøkning avhengig av tolerabilitet.

Psoriasis

Behandling med Sandimmun Neoral skal initieres av lege med erfaring i diagnose og behandling av psoriasis. På grunn av stor sykdomsvariasjon må behandlingen individualiseres. For å oppnå remisjon anbefales initialdose på 2,5 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Dersom ingen forbedring sees etter 1 måned kan dosen økes gradvis, men bør ikke overskride 5 mg/kg/døgn. Behandlingen bør avsluttes hos pasienter med utilstrekkelig respons på psoriasis lesjoner etter 6 uker med 5 mg/kg/døgn eller hos pasienter hvor effektiv dose ikke er forenlig med de etablerte retningslinjer for sikkerhet (se pkt. 4.4).

Initialdose på 5 mg/kg/døgn kan gis hos pasienter der rask forbedring er nødvendig for tilstanden. Når tilfredsstillende effekt er oppnådd, kan Sandimmun Neoral seponeres og påfølgende tilbakefall håndteres med reintroduksjon av Sandimmun Neoral med den samme effektive dosen som tidligere. Hos enkelte pasienter kan det være nødvendig med kontinuerlig vedlikeholdsbehandling.

Ved vedlikeholdsbehandling må dosen titreres individuelt til den laveste effektive konsentrasjonen, og bør ikke overskride 5 mg/kg/døgn.

Atopisk dermatitt

Behandling med Sandimmun Neoral skal initieres av lege med erfaring i diagnose og behandling av atopisk dermatitt. På grunn av stor sykdomsvariasjon må behandlingen individualiseres. Anbefalt doseringsområde er 2,5 til 5 mg/kg/døgn fordelt på 2 orale doser. Dersom initialdosen på 2,5 mg/kg/døgn ikke gir tilfredsstillende effekt innen 2 uker, kan dosen raskt økes til maks. 5 mg/kg/døgn. I svært alvorlige tilfeller er det mest sannsynlig at rask og tilstrekkelig kontroll oppnås med en initialdose på 5 mg/kg/døgn. Straks tilfredsstillende respons er oppnådd, bør dosen reduseres gradvis og hvis det er mulig bør Sandimmun Neoral seponeres. Påfølgende tilbakefall kan håndteres med en videre behandling med Sandimmun Neoral.

Selv om behandling på 8 uker kan være tilstrekkelig for å oppnå remisjon, har behandling opptil 1 år vist å være effektivt og godt tolerert, forutsatt at retningslinjer for monitorering er fulgt.

Bytte fra orale formuleringer av Sandimmun til orale formuleringer av Sandimmun Neoral

Tilgjengelige data indikerer at «trough»-konsentrasjoner av ciklosporin i fullblod er sammenlignbare etter et 1:1 bytte fra oral Sandimmun til oral Sandimmun Neoral. Hos flere pasienter kan høyere toppkonsentrasjoner (C_{max}) og økt eksponering overfor virkestoffet (AUC) likevel forekomme. Hos en liten prosentandel av pasientene er disse endringene mer tydelige og kan være av klinisk signifikans. Absorpsjonen av ciklosporin fra oral Sandimmun Neoral er i tillegg mindre variabel og korrelasjonen mellom ciklosporin «trough»-konsentrasjoner og eksponering (gitt som AUC) er sterkere enn med oral Sandimmun.

Siden et bytte mellom oral Sandimmun til oral Sandimmun Neoral kan resultere i økt eksponering overfor ciklosporin, må følgende retningslinjer overholdes:

Hos transplanterte pasienter bør oral Sandimmun Neoral startes med samme daglige dose som tidligere ble brukt av oral Sandimmun. «Trough»-konsentrasjoner av ciklosporin i blod bør overvåkes i starten innen 4 til 7 dager etter bytte til oral Sandimmun Neoral. I tillegg bør kliniske sikkerhetsparametere som nyrefunksjon og blodtrykk måles i de første 2 månedene etter byttet. Dersom «trough»-blodkonsentrasjonene av ciklosporin er utenfor terapeutisk område og/eller forverring av kliniske sikkerhetsparametre inntreffer, bør dosen justeres deretter.

Hos pasienter behandlet for andre indikasjoner enn transplantasjon, bør oral Sandimmun Neoral startes med samme dosen som ble brukt ved oral Sandimmun. Nyrefunksjon og blodtrykk bør måles 2, 4, og 8 uker etter byttet. Dersom blodtrykk signifikant overgår nivået før byttet eller dersom eGFR reduseres med mer enn 25 % under den målte verdien før den orale Sandimmunbehandlingen, bør dosen reduseres (se pkt. 4.4 "Ytterligere forsiktighetsregler"). Ved tilfelle av uventet toksisitet eller ineffektivitet av ciklosporin, bør «trough»-blodkonsentrasjon også kontrolleres.

Bytte mellom orale formuleringer av ciklosporin

Bytte fra en oral ciklosporinformulering til en annen bør gjøres under tilsyn av lege og inkluderer overvåking av blodkonsentrasjoner av ciklosporin for transplanterte pasienter.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Alle indikasjoner

Ciklosporin undergår minimal renal eliminasjon og farmakokinetikken påvirkes ikke nevneverdig av nedsatt nyrefunksjon (se pkt 5.2). På grunn av nefrotoksisk potensial (se pkt. 4.8) er likevel nøye overvåking av nyrefunksjon anbefalt (se pkt. 4.4).

Andre indikasjoner enn transplantasjon

Med unntak av pasienter som behandles for nefrotisk syndrom, bør ikke pasienter med nedsatt nyrefunksjon bruke ciklosporin (se pkt. 4.4 Forsiktighetsregler ved andre indikasjoner enn transplantasjon). Hos pasienter med nefrotisk syndrom med nedsatt nyrefunksjon, bør startdosen ikke overskride 2,5 mg/kg/døgn.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ciklosporin undergår omfattende metabolisme i lever. Ca. 2 til 3 ganger økning i ciklosporineksponering kan observeres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dosereduksjon kan være nødvendig hos pasienter med alvorlig leversikt for å opprettholde blodkonsentrasjoner innenfor anbefalt terapeutisk område (se pkt. 4.5 og 5.2). Det anbefales at blodnivåer av ciklosporin overvåkes inntil stabile nivåer nås.

Pediatrik populasjon

Kliniske studier har inkludert barn fra 1-årsalderen. I flere studier har pediatriske pasienter hatt behov for og tolerert høyere dose ciklosporin per kg kroppsvekt enn voksne.

Bruk av Sandimmun Neoral hos barn ved andre indikasjoner enn transplantasjon og nefrotisk syndrom kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).

Eldre (65 år og eldre)

Det er begrenset erfaring med bruk av Sandimmun Neoral hos eldre.

I kliniske studier med oral ciklosporin ved revmatoid artritt var pasientene som var 65 år og eldre mer disponert for å utvikle systolisk hypertensjon, og var mer disponert for økning i serumkreatinin ≥ 50 % over utgangsverdi etter 3 til 4 måneders behandling.

Hos eldre pasienter bør behandlingen startes forsiktig med den laveste anbefalte startdosen, da det hos denne pasientgruppen er en økt hyppighet av nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon, underliggende sykdomstilstander eller samtidig legemiddelbehandling og økt mottakelighet for infeksjoner.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Sandimmun Neoral kapsler skal svelges hele.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kombinasjon med preparater som inneholder *Hypericum perforatum* (johannesurt) (se pkt. 4.5).

Kombinasjon med legemidler som er substrater for den multimedikamentelle efflukstransportøren P-glykoprotein (P-gp) eller organiske aniontransportørproteiner (OATP) og hvor forhøyede plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser, f.eks. bosentan, dabigatraneteksilat og aliskiren (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Medisinsk overvåkning

Sandimmun Neoral bør bare forskrives av leger med erfaring innen immunsuppressiv behandling og som kan gi adekvat oppfølging; regelmessige fysiske undersøkelser, måling av blodtrykk og kontroll av laboratorie sikkerhetsparametre. Transplanterte pasienter som behandles med ciklosporin bør gå til kontroll der det finnes adekvat medisinsk oppfølging og laboratoriefasiliteter. Legen som er ansvarlig for vedlikeholdsbehandlingen må få nødvendig informasjon for oppfølging av pasienten.

Lymfom og andre maligniteter

Ciklosporin kan, som andre immunsuppressive legemidler, øke risikoen for utvikling av lymfom og andre maligniteter, særlig i huden. Økt risiko ser i større grad ut til å være knyttet til behandlingens lengde og grad av immunsuppresjon, enn hvilket legemiddel som er brukt.

Behandlingsregimer med flere immunsuppressive legemidler (inkludert ciklosporin) kan føre til lymfoproliferative sykdommer og solide tumorer, noen med rapportert dødelig utgang, og bør derfor brukes med forsiktighet.

På grunn av faren for maligniteter i huden bør pasientene som bruker Sandimmun Neoral beskyttes mot mye sol, spesielt pasienter som behandles for psoriasis eller atopisk dermatitt bør rådes til å unngå mye ubeskyttet solesponering og behandling med UVB-stråling eller PUVA fotokjemoterapi bør unngås.

Infeksjoner

Ciklosporin kan, som andre immunsuppressive legemidler, gjøre pasientene mer mottakelige for bakterielle-, sopp-, parasitt- og virusinfeksjoner, ofte med opportunistiske patogener. Aktivisering av latente polyomavirusinfeksjoner som kan føre til polyomavirus assosiert nefropati (PVAN), særlig BK-virus nefropati (BKVN), eller til JC-virus assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt observert hos pasienter som bruker ciklosporin. Disse tilstandene er ofte relatert til en høy total immunsuppressiv byrde og bør vurderes som differensialdiagnose hos immunsupprimerte pasienter som får dårligere nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer. Alvorlige og/eller fatale utfall er rapportert. Effektive forebyggende og terapeutiske tiltak skal igangsettes, spesielt for pasienter som står på langtidsbehandling med flere ulike immunsuppressive legemidler.

Nyretoksisitet

En vanlig og potensiell alvorlig komplikasjon som kan oppstå ved behandling med Sandimmun Neoral, er økning i serumkreatinin og urinstoff. Disse funksjonelle forandringene er doseavhengige og er i utgangspunktet reversible, og responderer vanligvis på dosereduksjon. Ved langtidsbehandling kan noen pasienter utvikle strukturelle forandringer i nyrene (f.eks. interstitiell fibrose), som hos nyretransplanterte pasienter må differensieres fra forandringer som skyldes kronisk reaksjon. Hyppig oppfølging av nyrefunksjonen er derfor påkrevd i henhold til lokale retningslinjer for den gjeldende indikasjonen (se pkt. 4.2 og 4.8).

Levertoksisitet

Sandimmun Neoral kan også gi doseavhengige, reversible økninger i serum bilirubin og av og til økning i leverenzymene (se pkt. 4.8). Etter markedsføring er det rapportert om levertoksisitet og leverskade, inkludert kolestase, gulsott, hepatitt og leversvikt hos pasienter som har blitt behandlet med ciklosporin. De fleste rapportene gjaldt pasienter med betydelig komorbiditet, underliggende tilstander og andre konfunderende faktorer, inkl. infeksjonskomplikasjoner og samtidig bruk av legemidler med levertoksisk potensial. Fatale utfall er rapportert i enkelte tilfeller, hovedsakelig hos transplanterte pasienter (se pkt. 4.8). Nøye monitorering av parametre som vurderer leverfunksjonen er påkrevd og unormale verdier kan gjøre dosereduksjon nødvendig (se pkt. 4.2 og 5.2).

Eldre (65 år og eldre)

Hos eldre pasienter bør nyrefunksjonen overvåkes ekstra nøye.

Overvåking av ciklosporinnivå (se pkt. 4.2)

Ved bruk av Sandimmun Neoral hos transplanterte pasienter er rutinemessig overvåking av ciklosporinnivå i blod et viktig sikkerhetstiltak. For overvåking av ciklosporinnivå i blod, er et spesifikt monoklonalt antistoff (måling av modersubstans) å foretrekke; en HPLC-metode som også måler modersubstans kan også benyttes. Dersom plasma eller serum benyttes, bør en standard separasjonsprotokoll (tid og temperatur) følges. For initiell overvåking av levertransplanterte pasienter bør enten det spesifikke monoklonale antistoffet benyttes, alternativt parallelle målinger med både spesifikt og uspesifikt monoklonalt antistoff, for å sikre at doseringen gir tilstrekkelig immunsuppresjon.

Hos ikke-transplanterte pasienter anbefales det å overvåke ciklosporinnivået i blod av og til, f.eks. når Sandimmun Neoral gis samtidig med substanser som interfererer med farmakokinetikken til ciklosporin,

eller ved uvanlig klinisk respons (f.eks. mangel på effekt eller økt intoleranse for legemidler slik som renal dysfunksjon).

Det understrekes at ciklosporinkonsentrasjonen i blod, plasma eller serum bare er en av mange faktorer som bidrar til pasientens kliniske status. Måleresultatene bør derfor bare brukes veiledende sammen med andre kliniske funn og laboratorieparametre.

Hypertensjon

Regelmessig måling av blodtrykk er nødvendig under behandling med Sandimmun Neoral. Dersom hypertensjon utvikles, må egnet behandling igangsettes. Et antihypertensivum som ikke påvirker farmakokinetikken til ciklosporin er å foretrekke, f.eks. isradipin (se pkt. 4.5).

Økning i blodlipider

Siden det har blitt rapportert at Sandimmun Neoral induserer en svak, reversibel økning i blodlipider, er måling av lipidnivået før og én måned etter behandlingsstart tilrådelig. Ved en eventuell økning i blodlipider anbefales diettrestriksjoner på fett, og dersom hensiktsmessig kan en dosereduksjon vurderes.

Hyperkalemi

Ciklosporin øker risikoen for hyperkalemi, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet må også utvises når ciklosporin gis sammen med kaliumsparende legemidler (f.eks. kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin-II-antagonister), eller kaliuminnholdende legemidler, samt diett med høyt kaliuminnhold. Det anbefales kontroll av kaliumnivået i disse tilfellene.

Hypomagnesemi

Ciklosporin øker magnesium clearance. Dette kan føre til symptomatisk hypomagnesemi, særlig i perioden rundt transplantasjonen. Det anbefales derfor kontroll av magnesiumnivået i denne perioden, spesielt ved nevrologiske tegn/symptomer. Tilskudd av magnesium anbefales ved behov.

Hyperurikemi

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med hyperurikemi.

Levende, svekkede vaksiner

Vaksiner kan ha mindre effekt under behandling med ciklosporin. Bruk av levende, svekkede vaksiner bør unngås under behandling med ciklosporin (se pkt. 4.5).

Interaksjoner

Forsiktighet bør utvises når ciklosporin gis sammen med legemidler som vesentlig øker eller reduserer plasmakonsentrasjonene av ciklosporin, gjennom hemming eller induksjon av CYP3A4 og/eller P-gp (se pkt. 4.5).

Nyretoksisitet bør overvåkes når bruk av ciklosporin initieres sammen med aktive substanser som øker ciklosporinnivåer eller med substanser som utviser nefrotoksisk synergisme (se pkt. 4.5). Den kliniske tilstanden til pasienten bør overvåkes nøye. Monitorering av ciklosporinkonsentrasjoner i blodet og justering av ciklosporindosen kan være nødvendig.

Samtidig bruk av ciklosporin og takrolimus bør unngås (se pkt. 4.5).

Ciklosporin er en hemmer av CYP3A4, den multimedikamentelle efflukstransportøren P-gp og organiske aniontransportproteiner (OATP). Ved samtidig medisinerings av substrater av dette enzymet og/eller disse transportørene kan plasmanivået av ciklosporin øke. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrasjon av ciklosporin og slike legemidler, eventuelt bør samtidig bruk unngås (se pkt. 4.5). Ciklosporin øker eksponeringen for HMG-CoA reductasehemmere (statiner). Ved samtidig administrering med ciklosporin bør doseringen av statinene reduseres og samtidig bruk av visse statiner unngås i henhold til doseringsanbefalingen for respektive statin. Statinbehandling bør holdes midlertidig tilbake eller seponeres hos pasienter med tegn og symptomer på myopati, eller hos de som har risikofaktorer som predisponerer for alvorlig nyreskade, inkludert nyresvikt sekundært til rhabdomyolyse (se pkt. 4.5).

Etter samtidig administrasjon av ciklosporin og *lerkanidipin* var det en tredobbel økning i lerkanidipin AUC mens ciklosporin AUC økte med 21 %. Samtidig bruk av ciklosporin og lerkanidipin bør derfor unngås. Administrasjon av ciklosporin 3 timer etter lerkanidipin resulterte ikke i noen endring i lerkanidipin AUC, men ciklosporin AUC økte med 27 %. Denne kombinasjonen bør derfor gis med forsiktighet med et intervall på minst 3 timer.

Ytterligere forsiktighetsregler ved andre indikasjoner enn transplantasjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (unntatt pasienter med nefrotisk syndrom med svekket nyrefunksjon innenfor akseptabelt område), ubehandlet hypertensjon, ubehandlede infeksjoner eller maligne tilstander, bør ikke behandles med ciklosporin.

Før behandlingsstart bør en pålitelig baselinevurdering av nyrefunksjonen etableres ved minst to målinger av eGFR. Nyrefunksjonen må kontrolleres hyppig gjennom behandlingen for riktig dosejustering (se pkt. 4.2).

Ytterligere forsiktighet ved endogen uveitt

Sandimmun Neoral bør brukes med forsiktighet hos pasienter med neurologisk Behçet' syndrom. Neurologisk tilstand hos disse pasientene bør overvåkes nøye.

Det er kun begrenset erfaring med bruk av Sandimmun Neoral hos barn med endogen uveitt.

Ytterligere forsiktighetsregler ved nefrotisk syndrom

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, bør initialdose på 2,5 mg/kg/døgn brukes og nyrefunksjonen må overvåkes spesielt nøye.

Det kan i enkelte tilfeller være vanskelig å skille mellom Sandimmun Neoral-indusert nyrepåvirkning og reduksjon av nyre. Dette forklarer hvorfor man i sjeldne tilfeller har observert strukturelle forandringer i nyrene assosiert til Sandimmun Neoral, uten å ha observert økning i serumkreatinin. Nyrebiopsi bør vurderes hos pasienter med steroidavhengig "minimal change nephropathy" dersom pasienten er behandlet med Sandimmun Neoral i mer enn 1 år.

Maligniteter (inkl. Hodgkin's lymfom) er sett hos pasienter med nefrotisk syndrom behandlet med immunsuppressive legemidler (inkludert ciklosporin).

Ytterligere forsiktighetsregler ved revmatoid artritt

Etter 6 måneders behandling, må nyrefunksjonen vurderes hver 4-8 uke avhengig av sykdommens stabilitet, annen samtidig medikamentell behandling og andre sykdommer. Hyppigere kontrollmålinger må foretas når dosen av Sandimmun Neoral økes, eller når samtidig behandling med NSAID initieres eller dosejusteres. Det kan også bli nødvendig å avbryte behandlingen dersom hypertensjon som utvikles under behandling med Sandimmun Neoral ikke lar seg kontrollere medikamentelt.

Ved langtidsbehandling med immunsuppressive legemidler, må en være oppmerksom på økt risiko for lymfoproliferative sykdommer. Særlig forsiktighet bør utvises dersom Sandimmun Neoral brukes i kombinasjon med metotreksat på grunn av nefrotoksisk synergisme.

Ytterligere forsiktighetsregler ved psoriasis

Det kan bli nødvendig å avbryte behandlingen dersom hypertensjon som utvikles under behandling med Sandimmun Neoral ikke lar seg kontrollere medikamentelt.

Eldre pasienter bør kun behandles hvis de har invalidiserende psoriasis og nyrefunksjonen bør kontrolleres spesielt nøye.

Det er kun begrenset erfaring med bruk av Sandimmun Neoral hos barn med psoriasis.

Det har vært rapportert om utvikling av maligne tilstander (spesielt i huden) hos psoriatikere som behandles med ciklosporin, så vel som med konvensjonelle immunsuppressive midler. Det bør tas biopsi av hudlesjoner som ikke er typiske for psoriasis, men som mistenkes å være maligne/premaligne, før behandling med

Sandimmun Neoral startes. Hos pasienter med maligne eller premaligne hudforandringer, bør Sandimmun Neoral kun brukes etter at lesjonene er behandlet og dersom andre terapialternativer ikke er aktuelle.

Hos noen få psoriasis-pasienter behandlet med Sandimmun Neoral har lymfoproliferative tilstander forekommet, men tilstandene har respondert på rask seponering.

Pasienter som bruker Sandimmun Neoral bør unngå samtidig behandling med UVB stråler eller PUVA fotokjemoterapi.

Ytterligere forsiktighetsregler ved atopisk dermatitt

Det kan bli nødvendig å avbryte behandlingen dersom hypertensjon som utvikles under behandling med Sandimmun Neoral ikke lar seg kontrollere medikamentelt.

Det er kun begrenset erfaring med bruk av Sandimmun Neoral hos barn med atopisk dermatitt.

Eldre pasienter bør kun behandles hvis de har invalidiserende atopisk dermatitt og nyrefunksjonen bør kontrolleres spesielt nøye.

Benign lymfadenopati er ofte assosiert med oppblussing av atopisk dermatitt, og forsvinner alltid spontant eller ved en generell bedring av sykdommen.

Lymfadenopati bør følges nøye dersom den oppdages i forbindelse med ciklosporinbehandling.

Vedvarende lymfadenopati, til tross for bedret atopisk dermatitt, bør undersøkes ved biopsi for å sikre fravær av lymfom.

En aktiv herpes simplex infeksjon bør være tilhelet før behandlingsstart med Sandimmun Neoral, men skulle den oppstå under behandlingen er seponering kun nødvendig hvis infeksjonen er alvorlig.

Hudinfeksjoner med *Staphylococcus aureus* er ikke en absolutt kontraindikasjon for Sandimmun Neoral, men bør kontrolleres med et passende antibakterielt middel. Oral erytromycin kan gi en økning i blodkonsentrasjonen av ciklosporin (se pkt. 4.5) og bør derfor unngås. Finnes det ikke noe alternativ, må blodkonsentrasjonen av ciklosporin, nyrefunksjonen og eventuelle andre bivirkninger av ciklosporin følges nøye.

Pasienter som bruker Sandimmun Neoral bør unngå samtidig behandling med UVB stråler eller PUVA fotokjemoterapi.

Bruk hos barn ved andre indikasjoner enn transplantasjon

Med unntak av behandling for nefrotisk syndrom, foreligger det ikke tilstrekkelig erfaring fra behandling med Sandimmun Neoral hos barn. Bruk hos barn under 16 år for andre indikasjoner enn transplantasjon og nefrotisk syndrom kan derfor ikke anbefales.

Spesielle hjelpestoffer: Polyoksyd 40 hydrogenert ricinusolje

Sandimmun Neoral inneholder polyoksyd 40 hydrogenert ricinusolje som kan forårsake magebesvær og diaré.

Spesielle hjelpestoffer: Etanol

Sandimmun Neoral inneholder henholdsvis 25, 50 og 100 mg alkohol (etanol) i hver Sandimmun Neoral kapsel på 25, 50 og 100 mg. Dette tilsvarer 11,8 % v/v. En dose Sandimmun Neoral på 500 mg inneholder 500 mg etanol som tilsvarer omtrent 13 ml øl eller 5 ml vin.

Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

Spesielle hjelpestoffer: Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel på 25, 50 og 100 mg, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemiddelinteraksjoner

Av de mange legemidlene som er rapportert til å interagere med ciklosporin, er kun legemidler med tilstrekkelig dokumenterte og klinisk relevante interaksjoner nevnt nedenfor.

Forskjellige legemidler kan øke eller senke ciklosporinnivået i plasma eller blod, vanligvis ved hemming eller induksjon av enzymene involvert i metabolismen av ciklosporin, spesielt CYP3A4.

Ciklosporin er også en hemmer av CYP3A4, multisubstratpumpen P-gp og organisk anion transportørproteiner (OATP) og kan øke plasmanivåer av legemidler som er substrater av dette enzymet og/eller transportereren.

Legemidler som senker eller øker biotilgjengeligheten av ciklosporin: Hos transplanterte pasienter er hyppige målinger av ciklosporinnivået og, om nødvendig, dosejustering av ciklosporin påkrevd, spesielt når det andre legemidlet introduseres eller seponeres. Hos ikke-transplanterte pasienter er sammenhengen mellom blodkonsentrasjon og klinisk effekt mindre veletablert. Dersom legemidler som øker ciklosporinnivåer gis samtidig kan hyppig kontroll av nyrefunksjonen og nøye monitorering av ciklosporinrelaterte bivirkninger være mer hensiktsmessig enn blodkonsentrasjonsmålinger.

Legemidler som reduserer ciklosporinnivået

Alle induktorer av CYP3A4 og/eller P-gp forventes å redusere ciklosporinnivået. Eksempler på legemidler som reduserer ciklosporinnivået er:

Barbiturater, karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin, nafcillin, sulfadimin i.v., probucol, orlistat, hypericum perforatum (johannesurt), tiklopidin, sulfinpyrazon, terbinafin, bosentan.

Preparater som inneholder *Hypericum perforatum* (johannesurt) må ikke brukes samtidig med Sandimmun Neoral på grunn av risikoen for reduserte nivåer av ciklosporin i blodet og dermed redusert effekt (se pkt. 4.3).

Rifampicin inducerer tarm- og levermetabolisme av ciklosporin. Ved samtidig administrering kan det være nødvendig å øke ciklosporindosene 3-5 ganger.

Oktreotid reduserer oral absorpsjon av ciklosporin, og det kan være nødvendig å øke ciklosporindosen med 50 %, eller bytte til intravenøs administrasjon.

Legemidler som øker ciklosporinnivået

Alle hemmere av CYP3A4 og/eller P-gp kan føre til økte nivåer av ciklosporin. Eksempler er:

Nikardipin, metoklopramid, orale antikonsepsjonsmidler, metylprednisolon (høy dose), allopurinol, kolinsyre og dets derivater, proteasehemmere, imatinib, kolkisin, nefazodon.

Makrolidantibiotika: Erytromycin kan øke ciklosporineksponering 4-7 ganger, og fører noen ganger til nefrotoksisitet. *Klaritromycin* har vært rapportert å fordoble ciklosporineksponeringen. *Azitromycin* øker ciklosporinnivået med ca. 20 %.

Azolanitmykotika: Ketokonazol, flukonazol, itrakonazol og vorikonazol kan mer enn doble ciklosporineksponeringen.

Verapamil øker blodkonsentrasjonene av ciklosporin 2-3 ganger.

Samtidig administrering med *telaprevir* førte til ca. 4,64 ganger økning i normalisert eksponering (AUC) av ciklosporindosen.

Amiodaron øker plasmakonsentrasjonen til ciklosporin vesentlig samtidig med en økning i serumkreatinin. Denne interaksjonen kan oppstå lenge etter seponering av amiodaron, på grunn av dens svært lange halveringstid (ca. 50 dager).

Danazol har blitt rapportert å øke blodkonsentrasjonene av ciklosporin med ca. 50 %.

Diltiazem (ved doser på 90 mg/dag) kan øke plasmakonsentrasjonene av ciklosporin opptil 50 %.

Imatinib kan øke ciklosporineksponering og C_{max} med rundt 20 %.

Cannabidiol (P-gp-hemmer): Det er rapportert om økte konsentrasjoner i blodet av en annen calcineurin-hemmer ved samtidig bruk av cannabidiol. Denne interaksjonen kan skyldes hemming av den intestinale efflukspumpen P-gp, som fører til økt biotilgjengelighet av calcineurin-hemmeren. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av ciklosporin og cannabidiol, med nøye overvåking av bivirkninger. Hos transplanterte pasienter skal «trough»-konsentrasjoner av ciklosporin i fullblod monitoreres, og ciklosporindosen justeres dersom nødvendig. Hos ikke-transplanterte pasienter bør det vurderes om ciklosporinkonsentrasjonen i blodet skal monitoreres, med dosejustering om nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.4).

Interaksjon med mat

Samtidig inntak av grapefrukt og grapefruktjuice kan øke biotilgjengeligheten av ciklosporin.

Kombinasjoner med økt risiko for nefrotoksisitet

Forsiktighet må utvises når ciklosporin tas sammen med andre legemidler som kan utvise nefrotoksisk synergisme, f.eks.: *Aminoglykosider (inkl. gentamycin, tobramycin)*, *amfotericin B*, *ciprofloksacin*, *vankomycin*, *trimetoprim (+ sulfametoksazol)*, *fibratderivater (f.eks. bezafibrat, fenofibrat)*, *NSAIDs (inkludert diklofenak, naproksen, sulindak)*, *melfalan*, *histaminerge H₂-reseptorantagonister (f.eks. cimetidin, ranitidin)*, *metotreksat (se pkt. 4.4)*.

Ved samtidig bruk av legemidler som utviser nefrotoksisk synergisme bør nyrefunksjonen kontrolleres ofte. Dersom nyrefunksjonen svekkes signifikant, bør dosen av det andre legemidlet reduseres eller alternativ behandling vurderes.

Samtidig bruk av ciklosporin og takrolimus bør unngås på grunn av risiko for nefrotoksisitet og farmakokinetiske interaksjoner via CYP3A4 og/eller P-gp (se pkt. 4.4).

Effekt av direktevirkende antivirale legemidler

Farmakokinetikken til ciklosporin kan påvirkes av endringer i leverfunksjon under behandling med direktevirkende antivirale legemidler, relatert til clearance av HCV-virus. Nøye overvåking og en potensiell dosejustering av ciklosporin er nødvendig for å sikre vedvarende effekt.

Effekt av ciklosporin på andre legemidler

Ciklosporin er en hemmer av CYP3A4, den multimedikamentelle efflukstransportøren P-gp og organiske aniontransportørproteiner (OATP). Samtidig administrasjon av ciklosporin og legemidler som er substrater for CYP3A4, P-gp og OATP kan øke plasmanivået av de samtidig administrerte legemidlene som er substrater av dette enzymet og/eller transportørene.

Noen eksempler er listet opp under:

Ciklosporin kan nedsette clearance av *digoksin*, *kolkisin*, *HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner)* og *etoposid*. Dersom noen av disse legemidlene brukes samtidig med ciklosporin kreves det nøye klinisk oppfølging for å tidlig kunne oppdage toksiske manifestasjoner av legemidlene etterfulgt av dosereduksjon eller seponering. Ved samtidig administrering med ciklosporin bør doseringen av disse statinene reduseres og samtidig bruk av visse statiner unngås i henhold til doseringsanbefalingen for respektive statin. Endringer i eksponeringen for vanlig brukte statiner sammen med ciklosporin er oppsummert i Tabell 1. Statinbehandlingen bør enten holdes midlertidig tilbake eller seponeres hos pasienter med tegn og

symptomer på myopati, eller med risikofaktorer for alvorlig nyreskade, inkludert nyresvikt, sekundært til rabdomyolyse.

Tabell 1 Sammenheng av eksponeringsendringer av vanlig brukte stoffer sammen med ciklosporin

Statin	Tilgjengelige doser	Antall ganger endring i eksponering med ciklosporin
Atorvastatin	10-80 mg	8-10
Simvastatin	10-80 mg	6-8
Fluvastatin	20-80 mg	2-4
Lovastatin	20-40 mg	5-8
Pravastatin	20-80 mg	5-10
Rosuvastatin	5-40 mg	5-10
Pitavastatin	1-4 mg	4-6

Forsiktighet bør utvises når ciklosporin gis sammen med lerkanidipin (se pkt. 4.4).

Etter samtidig bruk av ciklosporin og aliskiren økte C_{max} for aliskiren, et P-gP-substrat, omtrent 2,5 ganger og AUC økte omtrent 5 ganger. Ciklosporins farmakokinetiske profil endres imidlertid ikke signifikant. Samtidig administrering av ciklosporin og aliskiren er ikke anbefalt (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling med dabigatraneteksilat anbefales ikke pga. ciklosporin sin hemmende effekt på P-gp (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling med *nifedipin* kan føre til økt forekomst av gingival hyperplasi sammenlignet med bruk av ciklosporin alene.

Samtidig bruk av *diklofenak* og ciklosporin kan føre til en signifikant økning i biotilgjengeligheten av diklofenak, med mulig reversibel svekkelse av nyrefunksjonen som konsekvens av dette. Den økte biotilgjengeligheten av diklofenak skyldes trolig en redusert "first-pass" effekt. NSAIDs som utøver en høy first-pass metabolisme (f.eks. diklofenak) bør gis i lavere doser når de brukes sammen med ciklosporin. Dersom NSAIDs med lav first-pass effekt (f.eks. acetylsalicylsyre) gis sammen med ciklosporin forventes ikke økning i biotilgjengelighet av disse.

Forhøyet nivå av serumkreatinin ble observert i studier der full dose ciklosporin mikroemulsjon ble kombinert med *everolimus* eller *sirolimus*. Denne effekten er ofte reversibel ved reduksjon av ciklosporindosen. Everolimus og sirolimus hadde bare en mindre effekt på farmakokinetikken til ciklosporin. Samtidig administrering av ciklosporin medførte signifikant økning av blodnivåene av everolimus og sirolimus.

Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av *kaliumsparende legemidler* (f.eks. *kaliumsparende diuretika*, *ACE-hemmere*, *angiotensin-II-antagonister*) eller *legemidler som inneholder kalium*, da disse kan føre til en signifikant økning i serumkalium (se pkt. 4.4).

Ciklosporin kan øke plasmakonsentrasjonen av *repaglinid* og dermed øke risikoen for hypoglykemi.

Samtidig bruk av *bosentan* og ciklosporin hos friske frivillige førte til flere ganger økning i bosentaneksponering og 35 % reduksjon i ciklosporineksponering. Samtidig bruk av ciklosporin med bosentan er ikke anbefalt (se pkt. 4.5 «Legemidler som reduserer ciklosporinnivået» og pkt. 4.3).

Flere doser av *ambrisentan* og ciklosporin hos friske frivillige ga en ca. en 2-ganger økning i ambrisentan eksponering, mens ciklosporin eksponeringen økte marginalt (ca. 10 %).

Det ble observert en signifikant økning i eksponering av *antrasyklinantibiotika* (f.eks. *doksorubicin*, *mitoksantron*, *daunorubicin*) hos onkologipasienter ved samtidig intravenøs administrasjon av antrasyklinantibiotika og svært høye doser ciklosporin.

Under behandling med ciklosporin kan vaksineringsvaksiner være mindre effektivt, og bruk av levende attenuerte vaksiner bør unngås.

Interaksjoner som fører til reduksjon av andre legemiddelnivåer

Samtidig administrering av ciklosporin og mykofenolatnatrium eller mykofenolatmofetil hos transplanterte pasienter kan redusere gjennomsnittlig eksponering av mykofenolsyre med 20-50 % sammenlignet med andre immunsuppressiva. Denne informasjonen bør tas i betraktning, spesielt i tilfelle avbrudd eller seponering av ciklosporinbehandling.

Samtidig administrering av en enkeltdose ciklosporin (200 mg eller 600 mg) med en enkeltdose eltrombopag (50 mg) reduserte AUC_{inf} for eltrombopag i plasma med 18 % til 24 % og C_{max} med 25 % til 39 %.

Dosejustering av eltrombopag er tillatt i løpet av behandlingen basert på pasientens antall blodplater. Trombocytallet bør overvåkes minst ukentlig i 2 til 3 uker når eltrombopag administreres samtidig med ciklosporin. Det kan være nødvendig å øke dosen med eltrombopag basert på blodplattetallet.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen tilstrekkelige eller godt kontrollerte kliniske studier hos gravide kvinner som bruker ciklosporin. Det finnes en moderat mengde data om bruk av ciklosporin hos gravide pasienter fra erfaring etter markedsføring, inkludert transplantasjonsregistre og publisert litteratur med flest tilfeller tilgjengelig fra transplanterte mottakere.

Det er økt risiko for premature fødsler (<37 uker) hos gravide kvinner som behandles med immunsuppressive legemidler, inkludert ciklosporin og ciklosporin-inneholdende behandlingsregimer etter transplantasjon.

Embryoføtale utviklingsstudier (EFD) på rotter og kaniner med ciklosporin har vist embryoføtal toksisitet ved dosenivåer under maksimal anbefalt human dose (MRHD) basert på kroppsoverflate (BSA) (se pkt. 5.3).

Sandimmun Neoral bør derfor ikke brukes under graviditet, unntatt i tilfeller der fordelene for moren oppveier en mulig risiko for fosteret. Alkoholinnholdet i Sandimmun Neoral bør også tas i betraktning hos gravide kvinner (se pkt. 4.4).

Publiserte data fra National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR), beskrev graviditetsutfall hos kvinnelige nyre- (482), lever- (97) og hjerte- (43) mottakere som fikk ciklosporin. Dataene indikerte vellykkede graviditeter med en levende fødselsrate på henholdsvis 76 %, 76,9 % og 64 % hos nyre-, lever- og hjertetransplanterte. For tidlig fødsel (< 37 uker) ble rapportert hos henholdsvis 52 %, 35 % og 35 % av nyre-, lever- og hjertetransplanterte.

Hypptigheten av spontanaborter og store fødselsskader ble rapportert å være sammenlignbare med frekvensene som ble observert generelt i befolkningen. En potensiell direkte effekt av ciklosporin på morens hypertensjon, preeklampsi, infeksjoner eller diabetes kunne ikke utelukkes gitt begrensningene som ligger i registre og sikkerhetsrapportering etter markedsføring.

Et begrenset antall observasjoner hos barn eksponert for ciklosporin *in utero* er tilgjengelig, opp til en alder på ca. 7 år. Nyrefunksjonen og blodtrykket hos disse barna var normalt.

Amming

Ciklosporin går over i morsmelk. Mødre som behandles med Sandimmun Neoral bør ikke amme på grunn av mulige alvorlige bivirkninger som Sandimmun Neoral kan forårsake hos nyfødte/spedbarn som ammes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med legemidlet skal avsluttes/unngås.

Begrensede data viste at konsentrasjonsforholdet mellom melk og mors blod for ciklosporin var i området 0,17 til 1,4. Basert på barnets melkeinntak var den høyeste estimerte ciklosporindosen inntatt av fullammet spedbarn omtrent 2 % av mors vektjusterte dose.

Etanolinnholdet i Sandimmun-formuleringene bør også tas i betraktning hos kvinner som ammer (se pkt. 4.4).

Fertilitet

Det er begrensede data for Sandimmun Neoral vedrørende påvirkning på fertilitet hos mennesker (se pkt. 5.3). Ingen uønskede effekter på fertilitet ble observert hos hann- og hunnrotter opp til 15 mg/kg/dag (under MRHD basert på BSA) (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sandimmun Neoral kan forårsake nevrologiske forstyrrelser og synsforstyrrelser (se pkt. 4.8). Sandimmun Neoral kan ha en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forsiktighet bør utvises når du kjører et motorkjøretøy eller bruker maskiner.

Det er ikke utført studier på effekten av Sandimmun Neoral på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Bivirkninger hovedsaklig observert i kliniske studier og forbundet med bruk av ciklosporin inkluderer nedsatt nyrefunksjon, tremor, hirsutisme, hypertensjon, diaré, anoreksi, kvalme og brekninger.

Mange bivirkninger relatert til ciklosporinbehandling er doseavhengige og responderer på dosereduksjon. For de ulike indikasjonene er bivirkningene hovedsakelig de samme, men insidens og alvorlighetsgrad varierer. Ved transplantasjon kreves en høyere initialdose og lengre vedlikeholdsbehandling enn for de andre indikasjonene, som en konsekvens av dette er bivirkningene vanligvis hyppigere og mer alvorlig hos transplanterte pasienter.

Infeksiøse og parasittære sykdommer:

Pasienter som får immunsuppressiv behandling, inkludert ciklosporin og ciklosporin-inneholdende behandlingsregimer, har økt risiko for infeksjon (viral, bakteriell, fungal, parasittisk) (se pkt. 4.4) Både generalisert og lokal infeksjon kan forekomme. Pre-eksisterende infeksjoner kan forverres og reaktivering av polyomavirusinfeksjoner kan føre til polyomavirus assosiert nefropati (PVAN) eller til JC-virus assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Alvorlige og/eller fatale utfall har blitt rapportert.

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Pasienter som får immunsuppressiv behandling, inkludert ciklosporin og ciklosporin-inneholdende behandlingsregimer, har økt risiko for å utvikle lymfomer eller lymfoproliferative sykdommer og andre maligniteter, særlig i huden. Frekvensen av maligniteter øker med intensitet og varighet av behandling (se pkt. 4.4). Noen maligniteter kan være fatale.

Oppsummering av bivirkninger fra kliniske studier i tabell

Bivirkninger fra kliniske studier (Tabell 1) er oppsummert etter MedDRA organklassesystemet.

Bivirkningene er rangert etter hyppighet innenfor hver organklasse, med de mest hyppige bivirkningene først. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er de tilsvarende frekvenskategoriene for hver bivirkning basert på følgende konvensjon (CIOMS III): svært

vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2: Bivirkninger fra kliniske studier

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige	Leukopeni
Mindre vanlige	Trombocytopeni, anemi
Sjeldne	Hemolytisk uremisk syndrom, mikroangiopatisk anemi
Ikke kjent*	Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopenisk purpura

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige	Hyperlipidemi
Vanlige	Hyperglykemi, anoreksi, hyperurikemi, hyperkalemi, hypomagnesemi

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige	Tremor, hodepine
Vanlige	Konvulsjon, parestesi
Mindre vanlige	Encefalopati inkludert «Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome» (PRES), tegn og symptomer på konvulsjon, forvirring, desorientering, nedsatt mottagelighet, agitasjon, søvnløshet, synsforstyrrelser, kortikal blindhet, koma, parese og cerebellar ataksi
Sjeldne	Motorisk polynevropati
Svært sjeldne	Ødem i optisk disk, inkludert papillødem med mulig synssvekkelse, sekundært til benign intrakraniell hypertensjon
Ikke kjent*	Migrene

Sykdommer i øre og labyrint

Ikke kjent*	Nedsatt hørsel [#]
-------------	-----------------------------

Karsykdommer

Svært vanlige	Hypertensjon
Vanlige	Rødme

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige	Kvalme, brekninger, magebesvær/smerter, diaré, gingival hyperplasi, magesår
Sjeldne	Pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige	Unormal leverfunksjon (se pkt. 4.4)
Ikke kjent*	Levertoksisitet og leverskade inkludert gulsott, hepatitt og leversvikt, med noen fatale utfall (se pkt. 4.4)

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige	Hirsutisme
Vanlige	Akne, hypertrikose
Mindre vanlige	Allergisk utslett
Ikke kjent*	Smerte i underekstremiteter

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige	Myalgi, muskelkramper
Sjeldne	Muskelsvakhhet, myopati,

Sykdommer i nyre- og urinveier

Svært vanlige	Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4)
---------------	------------------------------------

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Sjeldne	Menstruasjonsforstyrrelser, gynekomasti
---------	---

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige	Pyreksi, tretthet
Mindre vanlige	Ødem, vektøkning

* Bivirkninger rapportert etter markedsføring der ADR-frekvensen ikke er kjent på grunn av manglende reell denominator.

[#] Nedsatt hørsel er rapportert etter markedsføring hos pasienter med høye ciklosporinnivåer.

Andre bivirkninger rapportert etter markedsføring

Etter markedsføring er det innhentet spontanrapporter om levertoksisitet og leverskade, inkludert kolestase, gulsott, hepatitt og leversvikt hos pasienter som har blitt behandlet med ciklosporin. De fleste rapportene

gjaldt pasienter med betydelig komorbiditet, underliggende tilstander og andre forstyrrende faktorer, inkludert infeksjonskomplikasjoner og samtidig bruk av legemidler med levertoksisk potensial. Fatale utfall er rapportert i enkelte tilfeller, hovedsakelig hos transplanterte pasienter (se pkt. 4.4).

Akutt og kronisk nefrotoksisitet

Pasienter som behandles med kalsineurinhemmere (CNI), inkludert ciklosporin og ciklosporin-inneholdende behandlingsregimer har økt risiko for akutt eller kronisk nefrotoksisitet. Det har vært rapporter fra kliniske studier og etter markedsføring forbundet med Sandimmun Neoral. Tilfeller ved akutt nefrotoksisitet rapporterte forstyrrelser i ionehomeostase, slik som hyperkalemi, hypomagnesemi og hyperurikemi. Rapporterte tilfeller av kronisk morfologiske endringer inkludert arteriell hyalinose, tubulær atrofi og interstitiell fibrose (se pkt. 4.4).

Smerte i underekstremiteter

Isolerte tilfeller av smerte i underekstremiteter har blitt rapportert i forbindelse med ciklosporin. Smerte i underekstremiteter har også blitt sett ved kalsineurinhemmerindusert smertesyndrom (CIPS).

Pediatrik populasjon

Kliniske studier har inkludert barn fra 1 års alderen som brukte standard dosering av ciklosporin med en sammenlignbar sikkerhetsprofil som hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Oral LD₅₀ for ciklosporin er 2329 mg/kg i mus, 1480 mg/kg i rotter og >1000 mg/kg i kaniner. Intravenøs LD₅₀ er 148 mg/kg i mus, 104 mg/kg i rotter og 46 mg/kg i kaniner.

Symptomer

Det er begrenset erfaring med akutt overdosering med ciklosporin. Orale doser med ciklosporin på opp til 10 g (ca 150 mg/kg) har blitt tolerert med relativt små kliniske konsekvenser, som for eksempel oppkast, søvnighet, hodepine, takykardi, og i noen få pasienter moderat alvorlig, reversibel svekkelse av nyrefunksjon. Alvorlige symptomer på forgiftning har imidlertid blitt rapportert etter parenteral overdosering med ciklosporin til premature nyfødte barn.

Behandling

Ved alle tilfeller av overdose skal generelle støttetiltak følges og symptomatisk behandling gis. Forsert brekning og mageskylling kan være verdifull innen de første timene etter inntak. Ciklosporin lar seg ikke dialysere i vesentlig grad og fjernes ikke med kull hemoperfusjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunosuppressivum, kalsineurinhemmer. ATC-kode: L04AD01

Ciklosporin (også kjent som ciklosporin A) er et syklisk polypeptid bestående av 11 aminosyrer. Det er et potent immunsuppressivum som i forsøksdyr forlenger overlevelsen av allogene organtransplantater av hud, hjerte, nyre, pankreas, benmarg, tynntarm eller lunge. Forsøk tyder på at ciklosporin hemmer utviklingen av cellemedierte reaksjoner, inkl. allograft immunitet, forsinket hudhypersensitivitet, eksperimentell allergisk encefalomyelitt, Freund's adjuvans artritt, "graft-versus-host disease" (GVHD) og T-celleavhengig antistoffproduksjon. På cellulært nivå hemmer det produksjon og frisetting av lymfokiner, inkl. interleukin 2

(T-celle vekstfaktor, TCGF). Ciklosporin synes å hemme hvilende lymfocytter i G₀- eller G₁-fasen i cellesyklus, og hemmer antigen-trigget frisetting av lymfokiner fra aktiverte T-celler.

Alle tilgjengelige data tyder på at ciklosporin virker spesifikt og reversibelt på lymfocytter. I motsetning til cytostatika, undertrykker ikke ciklosporin hematopoesen og har ingen effekt på fagocytterende cellers funksjon.

Organ- og benmargstransplantasjoner har blitt utført med godt resultat i mennesker ved bruk av ciklosporin til å forhindre avstøtning og GVHD. Ciklosporin har blitt brukt med godt resultat hos levertransplanterte pasienter som er både hepatitt C virus (HCV) positive og HCV negative. Fordelaktige effekter av ciklosporinbehandling har også blitt vist i flere tilstander som kan tenkes å ha eller har en kjent autoimmun årsak.

Pediatrik populasjon

Ciklosporin har vist effekt ved stereoidavhengig nefrotisk syndrom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av Sandimmun Neoral nås topp-blodkonsentrasjonene av ciklosporin innen 1-2 timer. Absolutt oral biotilgjengelighet av ciklosporin etter administrasjon av Sandimmun Neoral er 20 til 50 %. Rundt 13 og 33 % reduksjon i AUC og C_{max} ble observert når Sandimmun Neoral ble gitt sammen med et fettrikt måltid. Forholdet mellom administrert dose og eksponering (AUC) av ciklosporin er lineært innenfor det terapeutiske doseringsområdet. Inter- og intra-pasientvariasjon for AUC og C_{max} er ca. 10-20 %. Sandimmun Neoral mikstur, oppløsning og myke gelatinkapsler er bioekvivalente.

Administrasjon av Sandimmun Neoral fører til 59 % høyere C_{max} og ca. 29 % høyere biotilgjengelighet enn Sandimmun. Tilgjengelige data indikerer at ved et 1:1 bytte fra Sandimmun til Sandimmun Neoral vil trough-konsentrasjonen i fullblod være sammenlignbar og forbli i foretrukket terapeutisk område. Administrasjon av Sandimmun Neoral forbedrer doselineariteten av ciklosporineksponering (AUC_B). Det gir en mer konsekvent absorpsjonsprofil med mindre påvirkning av samtidig matinntak eller endringer i døgnrytme enn Sandimmun.

Distribusjon

Ciklosporin distribueres i stor grad utenfor blodbanen, med et gjennomsnittlig observert distribusjonsvolum på 3,5 l/kg. I blod finnes 33-47 % i plasma, 4-9 % i lymfocytter, 5-12 % i granulocytter og 41-58 % i erytrocytter. I plasma er 90 % av legemidlet bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig til lipoproteiner.

Biotransformasjon

Ciklosporin metaboliseres i stor grad til ca. 15 metabolitter. Metabolisme skjer hovedsakelig i leveren via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), og hovedveien for metabolisme består av mono- og dihydroksylering og N-demetylering i forskjellige posisjoner på molekylet. Alle metabolitter som er identifisert så langt inneholder intakt peptidstruktur etter modersubstansen; noen har svak immunosuppressiv aktivitet (opptil en tittel av det uendrede legemidlet)

Eliminasjon

Eliminasjon hovedsakelig via gallen, 6 % av oral dose utskilles i urinen, kun 0,1 % utskilles i urin som uforandret legemiddel.

Det er rapportert om store variasjoner i terminal halveringstid avhengig av hvilken metode som er benyttet og hvilken populasjon som er undersøkt. Terminal halveringstid varierer fra 6,3 timer hos friske frivillige til 20,4 timer hos pasienter med alvorlig leversykdom (se pkt. 4.2 og 4.4). Eliminasjonshalveringstiden hos nyretransplanterte pasienter var ca. 11 timer, med et intervall mellom 4 og 25 timer.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I en studie utført hos pasienter med terminal nyresvikt var systemisk clearance tilnærmet to tredjedeler av gjennomsnittlig systemisk clearance hos pasienter med normal nyrefunksjon. Mindre enn 1 % av administrert dose fjernes ved dialyse.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ca. 2-3 ganger økning i ciklosporineksponering kan observeres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. I en studie utført hos pasienter med alvorlig leversykdom med cirrhose vist ved biopsi, var terminal halveringstid 20,4 timer (variasjonsbredde 10,8 til 48,0 timer) sammenlignet med 7,4 til 11,0 timer hos friske personer.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske data fra pediatriske pasienter som får Sandimmun Neoral eller Sandimmun er svært begrenset. Hos 15 nyretransplanterte pasienter i alderen 3-16 år var clearance av ciklosporin i fullblod etter intravenøs administrasjon av Sandimmun $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (assay: Cyclo-trac spesifikk RIA). I en studie på 7 nyretransplanterte pasienter i alderen 2-16 år var ciklosporinclearance mellom 9,8-15,5 ml/min/kg. Hos 9 levertransplanterte pasienter i alderen 0,6-5,6 år var clearance $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (assay: HPLC). Sammenlignet med voksne transplanterte populasjoner er forskjellen i biotilgjengelighet mellom Sandimmun Neoral og Sandimmun hos barn sammenlignbar med de som er observert hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ciklosporin viste ikke teratogene effekter hos rotter og kaniner ved oral administrasjon (opptil 300 mg/kg/dag). Ciklosporin var embryo- og føtotoksisk og ga redusert føtalvekt sammen med relatert hemmet skjelettutvikling. NOEL-verdiene er under maksimal anbefalt human dose (MRHD) basert på kroppsoverflatearealet (BSA). Drektige rotter som fikk 6 og 12 mg/kg/dag ciklosporin intravenøst (under MRHD basert på BSA), hadde fostre med økt insidens av ventrikkelseptumdefekt.

I to publiserte studier hos kaniner eksponert for ciklosporin *in utero* (10 mg/kg/døgn subkutant), ble det påvist redusert antall nefroner, renal hypertrofi, systemisk hypertensjon og progressiv nedsatt nyrefunksjon opp til 35-ukers alder. Disse funnene er ikke gjort i andre dyrearter og relevans hos mennesker er ikke kjent. I en peri- og postnatal utviklingsstudie på rotter økte ciklosporin pre- og post-implantasjonsdødeligheten hos avkom og reduserte kroppsvektøkningen hos overlevende unger ved den høyeste dosen på 45 mg/kg/dag. NOEL er under MRHD basert på BSA.

I en fertilitetsstudie på rotter ble det ikke observert uønskede effekter på fertilitet og reproduksjon opp til 15 mg/kg/dag (under MRHD basert på BSA) hos hann- og hunnrotter.

Ciklosporin ble testet i flere *in vitro* og *in vivo* tester for gentoksisitet. Det ble ikke vist tegn til klinisk relevant mutagent potensiale.

Karsinogenitetsstudier ble utført hos hann- og hunnrotter og mus. I 78-ukers musestudien, med doser på 1, 4, og 16 mg/kg/døgn var det tegn til en signifikant økt forekomst av lymfomer i hunnmus og en mulig økt insidens av hepatocellulære karsinomer hos hannmus. I 24-måneders rottestudien med doser på 0,5, 2 og 8 mg/kg/døgn, ble det funnet en signifikant høyere forekomst av øycelleadenomer i pankreas ved lave doser sammenlignet med kontrollene. Forekomsten av hepatocellulære karsinomer og adenomer i pankreas var ikke doserelatert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

α -tokoferol

Etanol, vannfri

Propylenglykol

Maisolje-(mono-di-triglyserider)

Makrogolglyserolhydroksystearat / polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje.

Kapselskall

Svart jernoksid (E 172) (kun 25 mg og 100 mg kapsler)

Titandioksid (E 171)

Glyserol 85 %

Propylenglykol

Gelatin

Trykk

Karmin (E 120)

Aluminiumkloridheksahydrat

Natriumhydroksid

Propylenglykol

Hypromellose / Hydroksypropylmetylcellulose 2910

Isopropanol / Isopropylalkohol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Økning i temperaturer opptil 30 °C i totalt maksimum 3 måneder påvirker ikke kvaliteten til produktet. Sandimmun Neoral kapsler skal oppbevares i blisterpakningen inntil de skal brukes. Når blisterpakningen åpnes vil en karakteristisk lukt kjennes. Dette er normalt og betyr ikke at det er noe galt med kapslene.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger med dobbeltsidig aluminium som består av en polyamid/aluminium/polyvinylklorid (PA/AL/PVC) bunn og aluminiumsfolie øverst.

Sandimmun Neoral 25 mg, 50 mg og 100 mg myke kapsler

Pakning på 5, 20, 30, 50, 60 & 90 myke kapsler

Pakning på 100 & 250 myke kapsler

Pakning på 100 (5 x 20), 250 (5 x 50), 300 (5 x 60) & 500 (10 x 50) myke kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Norge AS, Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

25 mg: 8060
50 mg: 95-2610
100 mg: 8061

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:
25 mg og 100 mg: 7. desember 1994
50 mg: 29. desember 1995

Dato for siste fornyelse: 21. juli 2009

10. OPPDATERINGSDATO

30.06.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Statens legemiddelverk
<http://www.legemiddelverket.no>