

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ciqorin 10 mg kapsler, myke
Ciqorin 25 mg kapsler, myke
Ciqorin 50 mg kapsler, myke
Ciqorin 100 mg kapsler, myke

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

10 mg

Hver myke kapsel inneholder 10 mg ciklosporin.

25 mg

Hver myke kapsel inneholder 25 mg ciklosporin.

50 mg

Hver myke kapsel inneholder 50 mg ciklosporin.

100 mg

Hver myke kapsel inneholder 100 mg ciklosporin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

10 mg

Hver myke kapsel inneholder 15,95 mg etanol, 2,93 mg sorbitol og 43,40 mg makrogolglyserolhydroksystearat.

25 mg

Hver myke kapsel inneholder 39,86 mg etanol, 4,92 mg sorbitol og 108,50 mg makrogolglyserolhydroksysterat.

50 mg

Hver myke kapsel inneholder 79,75 mg etanol, 11,03 mg sorbitol og 217,00 mg makrogolglyserolhydroksysterat.

100 mg

Hver myke kapsel inneholder 159,50 mg etanol, 19,06 mg sorbitol og 434,00 mg makrogolglyserolhydroksysterat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk

10 mg

Ugjennomsiktige, hvite til "off-white", myke gelatinkapsler (Oval 2, ca. 9,0 x 5,5 mm), som inneholder fargeløs til svakt gul, oljeaktig væske

25 mg

Ugjennomsiktige, gule, myke gelatinkapsler (Oval 5, ca. 12,2 x 7,6 mm), som inneholder fargeløs til svakt gul, oljeaktig væske og har påtrykt IVAX "timeglass" logo "25 mg".

50 mg

Ugjennomsiktige, okergule, myke gelatinkapsler (Avlang 11, ca. 20,7 x 7,8 mm), som inneholder fargeløs til svakt gul, oljeaktig væske og har påtrykt IVAX "timeglass" logo "50 mg".

100 mg

Ugjennomsiktige, brune, myke gelatinkapsler (Avlang 20, ca. 24,7 x 9,9 mm), som inneholder fargeløs til svakt gul, oljeaktig væske og har påtrykt IVAX "timeglass" logo "100 mg".

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Transplantasjonsindikasjoner

Transplantasjon av solide organer

- Forebygging av transplantatavstøtning etter transplantasjon av solide organer.
- Behandling av cellulær transplantatavstøtning hos pasienter som tidligere har fått andre immunsuppressiva.

Benmargstransplantasjon

- Forebygging av transplantatavstøtning etter allogen benmargs- og stamcelletransplantasjon.
- Forebygging eller behandling av transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD).

Ikke-transplantasjonsindikasjoner

Endogen uveitt

- Behandling av synstruende intermediær eller posterior uveitt av ikke-infeksiøs opprinnelse hos pasienter hvor konvensjonell behandling har feilet eller forårsaket uakseptable bivirkninger.
- Behandling av Behçet uveitt med tilbakevendende inflammatoriske angrep i retina hos pasienter uten nevrologiske manifestasjoner.

Nefrotisk syndrom

- Steroidavhengig og steroidresistent nefrotisk syndrom på grunn av primære glomerulære lidelser som f.eks. «minimal change»- nefropati, fokal og segmental glomerulosklerose eller membranøs glomerulonefritt.
- Ciqorin kan brukes til å indusere og vedlikeholde remisjon. Det kan også brukes til vedlikehold av steroidindusert remisjon, som tillater seponering av steroider.

Revmatoid artritt

- Behandling av alvorlig, aktiv revmatoid artritt.

Psoriasis

- Behandling av alvorlig psoriasis hos pasienter hvor konvensjonell behandling ikke passer eller ikke gir tilfredsstillende effekt.

Atopisk dermatitt

- Ciqorin er indisert hos pasienter med alvorlig atopisk dermatitt der systemisk behandling er nødvendig.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseringsintervallene for oral administrasjon er kun tiltenkt som retningslinjer.

Den daglige dosen av ciklosporin bør fordeles på to doser som gis med ca. 12 timers intervall. Det anbefales at ciklosporin administreres til samme tid med hensyn til tidspunkt på dagen og måltider.

Ciqorin skal kun forskrives av, eller i tett samarbeid med, en lege som har erfaring med immunsuppressiv behandling og/eller organtransplantasjoner.

Transplantasjon

Transplantasjon av solide organer

- Behandling med ciklosporin bør startes innen 12 timer før operasjon med en dose på 10–15 mg/kg fordelt på to doser. Denne dosen bør opprettholdes som døgndose i 1-2 uker etter operasjonen, og reduseres gradvis i nøye samsvar med plasmakonsentrasjon i henhold til lokale retningslinjer for immunsuppressiv behandling inntil en vedlikeholdsdose på ca. 2–6 mg/kg fordelt på to doser er nådd.
- Når ciklosporin brukes sammen med andre immunsuppressive legemidler (f.eks. kortikosteroider eller som del av en trippel eller kvadrupelbehandling), kan det gis en lavere dose (f.eks. 3-6 mg/kg fordelt på 2 doser som startbehandling).

Benmargstransplantasjon

- Startdosen bør gis dagen før transplantasjonen. I de fleste tilfeller vil ciklosporin konsentrat til infusjon, oppløsning være foretrukket for dette formålet. Anbefalt intravenøs dose er 3 til 5 mg/kg/dag. Infusjon fortsetter på dette dosenivået i den nærmeste post-transplantasjonsperioden i opptil 2 uker før man endrer til oral vedlikeholdsbehandling med ciklosporin i en daglig dose på 12,5 mg/kg fordelt på 2 doser.
- Vedlikeholdsbehandlingen fortsettes i minst 3 måneder (helst i 6 måneder) før dosen gradvis reduseres og seponeres 1 år etter transplantasjonen.
- Hvis ciklosporin brukes til å starte opp behandlingen er anbefalt daglig dose 12,5 til 15 mg/kg fordelt på 2 doser, med start dagen før transplantasjonen.
- Høyere doser av ciklosporin, eller bruk av ciklosporin intravenøs behandling, kan være nødvendig ved tilfeller av gastrointestinale forstyrrelser som kan føre til nedsatt absorpsjon.
- Hos noen pasienter oppstår GVHD etter at ciklosporinbehandling er seponert, men disse pasientene reagerer vanligvis positivt på fornyet behandling. I disse tilfellene skal det gis en oral startdose på 10 til 12,5 mg/kg etterfulgt av daglig oral administrering av den vedlikeholdsdose som tidligere var tilfredsstillende. Lave doser av ciklosporin skal brukes ved behandling av mild, kronisk GVHD.

Andre indikasjoner enn transplantasjon

Når ciklosporin brukes til andre godkjente indikasjoner enn transplantasjon, skal følgende generelle bestemmelser overholdes:

- Før behandlingsstart bør et sikkert utgangsnivå for nyrefunksjonen fastslås ved minst to målinger. Estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) ved MDRD-formelen kan brukes til å vurdere nyrefunksjonen hos voksne, og en passende formel skal brukes til å vurdere eGFR hos pediatriske pasienter. Da ciklosporin kan svekke nyrefunksjonen, er det nødvendig å vurdere nyrefunksjonen hyppig. Hvis eGFR nedsettes med mer enn 25 % i forhold til baseline ved mer enn én måling, skal ciklosporindosen reduseres med 25 til 50 %. Hvis eGFR reduseres med mer enn 35 % under baseline, skal ytterligere dosereduksjon vurderes. Disse anbefalingene gjelder også selv om pasientens verdier fortsatt ligger innenfor laboratoriets normale intervall. Hvis dosereduksjon ikke er tilstrekkelig for å forbedre eGFR i løpet av en måned, skal behandlingen med ciklosporin stoppes (se pkt. 4.4).
- Regelmessig oppfølging av blodtrykk er påkrevd.

- Bestemmelser av bilirubin og parametre til vurdering av leverfunksjonen er nødvendig før behandlingsstart, og tett overvåking under behandlingen anbefales. Det anbefales å bestemme serumlipider, kalium, magnesium og urinsyre før behandlingen og periodisk under behandlingen.
- Sporadisk overvåking av ciklosporinnivåer i blodet kan være relevant for andre indikasjoner enn transplantasjon, f.eks. når ciklosporin gis samtidig med legemidler som kan påvirke farmakokinetikken til ciklosporin eller ved uvanlig klinisk respons (f.eks. manglende effekt eller økt legemiddelintoleranse som renal dysfunksjon).
- Den vanlige administrasjonsveien er via munnen. Hvis ciklosporin konsentrat til infusjonsvæske brukes, skal nøye vurderinger tas for hva som er egnet intravenøs dose som korresponderer med den orale dosen. Konsultasjon med en lege med erfaring fra bruk av ciklosporin anbefales.
- Den totale daglige dosen skal aldri overstige 5 mg/kg bortsett fra hos pasienter med synstruende endogen uveitt eller barn med nefrotisk syndrom.
- 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 behandling med ciklosporin seponeres.

Endogen uveitt

- For å oppnå remisjon anbefales startdose på 5 mg/kg/dag oralt fordelt på 2 doser til det oppnås remisjon av den aktive uveale inflammasjonen og forbedring av synsskarpheten. Ved refraktære tilfeller kan dosen økes til 7 mg/kg/dag i en begrenset periode.
- For å oppnå remisjon initialt eller for å motvirke okulær inflammasjon, kan det suppleres med systemiske kortikosteroider i doser på 0,2 til 0,6 mg prednison/kg/dag eller tilsvarende behandling hvis ciklosporin alene ikke gir tilstrekkelig kontroll over situasjonen. Etter 3 måneder kan kortikosteroidene nedtrappes til laveste effektive dose.
- Ved vedlikeholdsbehandling bør dosen reduseres gradvis til det laveste effektive nivået. I remisjonsfasene må den ikke overstige 5 mg/kg/dag.
- Infeksiøse årsaker til uveitt skal utelukkes før immunsuppressive midler kan brukes.

Nefrotisk syndrom

- For induksjon av remisjon skal anbefalt daglig dose fordeles på 2 orale doser.
- Hvis nyrefunksjonen (bortsett fra proteinuri) er normal, er den anbefalte daglige dosen som følger:
 - Voksne: 5 mg/kg
 - Barn: 6 mg/kg
- Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør startdosen ikke overstige 2,5 mg/kg/dag. Kombinasjonen av ciklosporin med lave, orale doser kortikosteroider anbefales hvis effekten av ciklosporin alene ikke er tilfredsstillende, spesielt hos steroidresistente pasienter.
- Tid til forbedring varierer fra 3 til 6 måneder avhengig av type glomerulopati. Hvis det ikke er observert bedring etter denne forbedringsperioden, bør ciklosporinbehandling seponeres.
- Dosene skal tilpasses individuelt i henhold til effekt (proteinuri) og sikkerhet, men bør ikke overstige 5 mg/kg/dag for voksne og 6 mg/kg/dag for barn.
- Ved vedlikeholdsbehandling bør dosen reduseres gradvis til det lavest mulig terapeutisk effektive nivå.

Revmatoid artritt

- Anbefalt dose er 3 mg/kg/dag oralt de første 6 ukene av behandlingen, fordelt på 2 doser. Hvis effekten ikke er tilstrekkelig, kan døgndosen gradvis økes avhengig av toleranse, men bør ikke

overstige 5 mg/kg. For å oppnå full terapeutisk effekt kan det være nødvendig å behandle med ciklosporin i opptil 12 uker.

- Ved vedlikeholdsbehandling skal dosen tilpasses individuelt til lavest mulig effektive dose i henhold til tolerabilitet.
- Ciklosporin kan brukes i kombinasjon med lavdose kortikosteroider og/eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAIDs) (se pkt. 4.4). Ciklosporin kan også kombineres med en ukentlig lav dose metotreksat hos pasienter som ikke reagerer tilstrekkelig på metotreksat alene. I slike tilfeller brukes en startdose på 2,5 mg/kg ciklosporin fordelt på 2 doser per dag og med en mulighet til å øke dosen avhengig av tolerabilitet.

Psoriasis

- Ciklosporinbehandling skal startes opp av leger med erfaring i å diagnostisere og behandle psoriasis. Behandling av denne tilstanden skal tilpasses individuelt, siden sykdommen varierer i stor grad. For å oppnå remisjon, er anbefalt startdose 2,5 mg/kg/dag oralt fordelt på 2 doser. Dersom ingen forbedring sees etter 1 måned, kan den daglige dosen gradvis økes, men bør ikke overstige 5 mg/kg. Behandlingen bør seponeres hos pasienter med psoriasislesjoner som ikke oppnår tilfredsstillende respons innen 6 uker med 5 mg/kg/dag, eller hvor den effektive dosen ikke er forenlig med de etablerte retningslinjer for sikkerhet (se pkt. 4.4).
- Startdoser på 5 mg/kg/dag er berettiget hos pasienter med en tilstand hvor rask forbedring er nødvendig. Når en tilfredsstillende respons er oppnådd, kan ciklosporin seponeres, og senere tilbakefall kan behandles med ciklosporin ved tidligere effektiv dose. Hos noen pasienter kan kontinuerlig vedlikeholdsbehandling være nødvendig.
- Ved vedlikeholdsbehandling skal dosen titreres individuelt til laveste effektive nivå og dosen bør ikke overstige 5 mg/kg/dag fordelt.

Atopisk dermatitt

- Oppstart av ciklosporinbehandling skal foretas av en lege med erfaring i å diagnostisere og behandle atopisk dermatitt. Behandlingen tilpasses individuelt da denne tilstanden varierer veldig. Anbefalt dose er 2,5 – 5 mg/kg/dag, fordelt på 2 doser. Dersom en startdose på 2,5 mg/kg/dag ikke gir tilfredsstillende respons i løpet av to uker, kan den daglige dosen økes hurtig til maksimalt 5 mg/kg. I svært alvorlige tilfeller oppnås rask og tilstrekkelig sykdomskontroll med større sannsynlighet med en startdose på 5 mg/kg/dag. Når en tilfredsstillende respons er oppnådd, bør dosen gradvis reduseres og behandlingen, om mulig, avsluttes. Et senere tilbakefall kan behandles med enda en behandlingsrunde med ciklosporin.
- Selv om en 8 ukers behandling kan være tilstrekkelig for å oppnå remisjon, har behandling med ciklosporin i opptil 1 år vist seg å være effektivt og godt tolerert, forutsatt at retningslinjene for oppfølging følges.

Bytte fra oral ciklosporin til oral ciklosporin mikroemulsjon

Tilgjengelige data indikerer at «trough»-konsentrasjoner av ciklosporin i blod er sammenlignbare etter et 1:1 bytte fra ciklosporin til ciklosporin mikroemulsjon. Hos mange pasienter kan det riktignok sees en høyere maksimal konsentrasjon (C_{max}), og økt eksponering for virkestoffet (AUC) kan forekomme. Hos en liten andel av pasientene er disse endringene markante og kan ha klinisk betydning. I tillegg er absorpsjonen av ciklosporin fra ciklosporin mikroemulsjon mindre varierende, og korrelasjonen mellom «trough»-konsentrasjoner og eksponering for ciklosporin (når det gjelder AUC) er bedre enn med ciklosporin.

Siden bytte fra ciklosporin til ciklosporin mikroemulsjon kan medføre økt eksponering for ciklosporin, skal følgende regler overholdes:

Hos transplanterte pasienter bør ciklosporin mikroemulsjon startes med samme daglige dose som tidligere ble brukt med ciklosporin. «Trough»-konsentrasjoner av ciklosporin i blod skal innledningsvis overvåkes i løpet av 4-7 dager etter bytte til ciklosporin mikroemulsjon. I tillegg bør kliniske sikkerhetsparametre som f.eks. nyrefunksjon og blodtrykk måles i løpet av de første

2 månedene etter byttet. Hvis «trough»-konsentrasjonene av ciklosporin ligger under det terapeutiske området, og/eller hvis det skjer en forverring i de kliniske sikkerhetsparametrene, bør dosen justeres i henhold til dette.

Hos pasienter som behandles for andre indikasjoner enn transplantasjon, bør behandling med ciklosporin mikroemulsjon startes med den samme daglige dosen som ble brukt for ciklosporin. Nyrefunksjon og blodtrykk skal bør måles 2, 4 og 8 uker etter byttet. Hvis blodtrykket i vesentlig grad overstiger nivået før byttet, eller hvis eGFR reduseres med mer enn 25 % i forhold til den målte verdien før ciklosporinbehandling ved mer enn én måling, bør dosen reduseres (se også «Ytterligere forsiktighetsregler» i pkt. 4.4). I tilfeller av uventet toksisitet eller manglende virkning av ciklosporin, skal «trough»-konsentrasjonene også overvåkes.

Bytte mellom ulike formuleringer av oralt ciklosporin

Å bytte fra en formulering av oralt ciklosporin til en annen bør gjøres under overvåkning av lege, inkludert kontroll av blodnivået av ciklosporin for transplanterte pasienter.

Spesielle populasjoner

- *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Alle indikasjoner

Ciklosporin utskilles minimalt renalt, og dets farmakokinetikk påvirkes ikke i stor grad av nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). På grunn av dets potensielle nefrotoksitet (se pkt. 4.8) anbefales det likevel at nyrefunksjonen overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Andre indikasjoner enn transplantasjon

Bortsett fra pasienter som behandles for nefrotisk syndrom bør pasienter med nedsatt nyrefunksjon ikke bruke ciklosporin (se pkt. 4.4 «Ytterligere forsiktighetsregler ved andre indikasjoner enn transplantasjon»). Hos pasienter med nefrotisk syndrom som har nedsatt nyrefunksjon, bør startdosen ikke overstige 2,5 mg/kg/dag.

- *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Ciklosporin metaboliseres i stor grad i leveren. Omtrent 2-3 ganger stigning i ciklosporins eksponering kan sees hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dosereduksjon kan være nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon for å holde blodnivåene innenfor det anbefalte målområdet (se pkt. 4.4 og 5.2), og det anbefales at serumkonsentrasjonen av ciklosporin overvåkes til et stabilt nivå er nådd.

- *Pediatrisk populasjon*

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

Bruk av ciklosporin hos barn til andre indikasjoner enn transplantasjon kan ikke anbefales, bortsett fra til nefrotisk syndrom (se pkt. 4.4).

- *Eldre (65 år og eldre)*

Erfaring med ciklosporin hos eldre er begrenset.

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 startverdi 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

Kapslene skal svelges hele.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Samtidig bruk av produkter 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, dabigatran etexilat og aliskiren (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Medisinsk overvåkning

Ciklosporin skal bare forskrives av leger med erfaring i immunsuppressiv behandling, og som kan gi tilfredsstillende oppfølging, inkludert regelmessig fysisk undersøkelse, måling av blodtrykk og kontroll av sikkerhetsmessige laboratorieparametre. Transplantasjonspasienter som får legemidlet bør behandles i egnede lokaler med tilstrekkelige ressurser for laboratorium og medisinsk support. Legen som er ansvarlig for vedlikeholdsbehandlingen bør få fullstendig informasjon for oppfølging av pasienten.

Lymfomer og andre maligniteter

Som andre immunsuppressiva, øker ciklosporin risikoen for utvikling av lymfomer og andre maligniteter, spesielt i huden. Den økte risikoen synes å være relatert til graden og varigheten av immunsuppresjon og ikke til bruk av spesielle substanser.

Det bør derfor utvises forsiktighet ved polyterapi med flere immunsuppressiva (inkludert ciklosporin) da dette kan medføre lymfoproliferative sykdommer og solide tumorer i organer, som i visse tilfeller er rapportert å ha dødelig utgang.

Da det er en potensiell risiko for maligniteter i hud, bør pasienter som behandles med ciklosporin, spesielt pasienter som behandles for psoriasis eller atopisk dermatitt, advares mot å være for lenge i solen uten beskyttelse, og disse pasientene bør ikke samtidig få behandling med UV-B-stråling eller PUVA-fotokjemoterapi.

Infeksjoner

Ciklosporin kan, som med andre immunsuppressiva, gjøre pasientene mer mottakelige for bakterielle-, sopp-, parasitt- og virusinfeksjoner, ofte med opportunistiske patogener. Aktivisering av latente polyomavirus-infeksjoner som kan medføre polyomavirus-assosiert nefropati (PVAN), spesielt BK-virusnefropati (BKVN) eller JC-virus-assosiert progressiv multifokal levkoencefalopati (PML), er sett hos pasienter behandlet med ciklosporin. Disse tilstandene sees typisk hos pasienter som er kraftig immunsupprimert og bør derfor overveies i differensialdiagnosen hos immunsupprimerte pasienter med samtidig sviktende nyrefunksjon eller neurologiske sykdommer. Alvorlige og/eller dødelige tilfeller er rapportert. Effektiv forebyggende og terapeutiske tiltak kreves derfor, spesielt hos pasienter under langvarig behandling med flere immunsuppressiva.

Nyretoksisitet

Under behandling med ciklosporin kan økning i serumkreatinin og urea forekomme som en hyppig og potensielt alvorlig komplikasjon. Disse funksjonsendringene er doserelaterte, er i begynnelsen reversible og kan normalt bedres ved dosereduksjon. Ved langtidsbehandling kan visse pasienter utvikle strukturelle endringer i nyrene (f.eks. interstitiell fibrose) som hos nyretransplanterte pasienter skal differensieres fra endringer som skyldes kronisk avstøtning. Regelmessig oppfølging av nyrefunksjonen i henhold til lokale retningslinjer for den aktuelle indikasjon er derfor nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.8).

Levertoksisitet

Ciklosporin kan også forårsake doserelaterte, reversible økninger i serumbilirubin og i leverenzymmer (se pkt. 4.8). Det har vært oppfordrede og spontane rapporter om levertoksisitet og leverskade, inkludert kolestase, gulsott, hepatitt og leversvikt hos pasienter som fikk behandling med ciklosporin. De fleste rapporter omhandlet pasienter med signifikante ko-morbiditeter, underliggende sykdommer og andre medvirkende faktorer inkludert infeksiose komplikasjoner og samtidig administrasjon av legemidler med levertoksisk potensiale. I noen tilfeller, spesielt hos transplanterte pasienter, er det rapportert om dødelige utfall (se pkt. 4.8). Tett overvåkning av parametre for vurdering av leverfunksjonen er nødvendig, og unormale verdier kan nødvendiggjøre dosereduksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Eldre pasienter (65 år og eldre)

Hos eldre pasienter bør nyrefunksjonen kontrolleres spesielt nøye.

Overvåkning av ciklosporinkonsentrasjonen (se pkt. 4.2).

Når transplantasjonspasienter behandles med ciklosporin, er rutinemessig overvåkning av ciklosporinkonsentrasjonen et viktig sikkerhetstiltak. Et spesifikt monoklonalt antistoff (måling av modersubstansen) foretrekkes til overvåkning av ciklosporinkonsentrasjonen i blod. Det kan også brukes en HPLC-metode som måler modersubstansen. Hvis det brukes plasma eller serum, bør en standard separasjonsprotokoll (tid og temperatur) brukes. I forbindelse med den innledende oppfølgingen av levertransplanterte pasienter skal enten det spesifikke monoklonale antistoffet brukes eller parallelle målinger med både det spesifikke monoklonale antistoffet og det ikke-spesifikke monoklonale antistoffet for å sikre en dose som gir tilstrekkelig immunsuppresjon.

Hos ikke-transplanterte pasienter anbefales sporadisk overvåkning av ciklosporinkonsentrasjonen, f.eks. når ciklosporin gis samtidig med legemidler som kan påvirke ciklosporins farmakokinetikk eller ved uvanlig klinisk respons (f.eks. manglende effekt eller økt legemiddelintoleranse som renal dysfunksjon). Det må huskes at ciklosporinkonsentrasjonen i blod, plasma eller serum kun er en av mange faktorer som bidrar til pasientens kliniske tilstand. Resultatene er derfor kun veiledende for doseringen og skal brukes sammen med andre kliniske og laboratoriemessige parametre.

Hypertensjon

Under behandling med ciklosporin skal blodtrykket måles regelmessig. Hvis det oppstår hypertensjon, skal det iverksettes passende antihypertensiv behandling. Det bør brukes antihypertensiva som ikke interfererer med ciklosporins farmakokinetikk, f.eks. isradipin (se pkt. 4.5).

Økte blodlipider

Da det er rapportert at ciklosporin induserer en liten, reversibel økning i blodlipider, anbefales det at lipidene måles før behandlingen og etter den første måneds behandling. Hvis det konstateres et økt lipidnivå, bør det vurderes å redusere fettinnholdet i kosten og eventuelt reduseres dosen.

Hyperkalemi

Ciklosporin øker risikoen for hyperkalemi, spesielt hos pasienter med renal dysfunksjon. Det bør også utvises forsiktighet når ciklosporin gis sammen med kaliumsparende legemidler f.eks. kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister) eller legemidler som inneholder kalium, samt hos pasienter som har et kosthold som inneholder mye kalium. Det anbefales å kontrollere kaliumkonsentrasjonen i disse tilfellene.

Hypomagnesemi

Ciklosporin øker clearance av magnesium. Dette kan føre til symptomatisk hypomagnesemi, spesielt i peritransplantasjonsperioden. Serumkonsentrasjonen av magnesium i peritransplantasjonsperioden bør derfor kontrolleres, spesielt ved neurologiske symptomer/tegn. Magnesiumtilskudd gis om nødvendig.

Hyperurikemi

Det bør utvises forsiktighet ved behandling av pasienter med hyperurikemi.

Levende, svekkede vaksiner

Effekten av vaksinasjon kan være nedsatt under behandling med ciklosporin. Bruk av levende, svekkede vaksiner bør unngås (se pkt. 4.5).

Interaksjoner

Det bør utvises forsiktighet når ciklosporin administreres sammen med legemidler som signifikant øker eller reduserer ciklosporins plasmakonsentrasjon ved å hemme eller indusere CYP3A4 og/eller P-gp (se pkt. 4.5).

Det skal overvåkes for nefrotoksisitet når behandling med ciklosporin startes og når det samtidig gis legemidler som øker ciklosporinnivået eller substanser som har 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 hemmer CYP3A4, den multimedikamentelle efflukstransportøren P-gp og organisk aniontransporter-proteiner (OATP) og kan ved samtidig administrasjon øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som er substrater for dette enzymet og/eller transporteren. Det bør utvises forsiktighet ved samtidig bruk av ciklosporin og slike legemidler eller samtidig bruk bør unngås (se pkt. 4.5).

Ciklosporin øker eksponeringen for HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner). Når statiner gis samtidig med ciklosporin, skal statindosen reduseres, og samtidig bruk av visse statiner bør unngås i henhold til preparatomtalen. Statinbehandling skal midlertidig avbrytes eller seponeres hos pasienter med tegn og symptomer på myopati eller ved risikofaktorer som disponerer for alvorlig nyreskade, inkludert nyresvikt sekundært til rabdomyolyse (se pkt. 4.5).

Etter samtidig administrasjon av ciklosporin og lerkandipin var AUC for lerkandipin økt 3 ganger, og AUC for ciklosporin var økt 21 %. Samtidig bruk av ciklosporin og lerkandipin skal derfor unngås. Administrasjon av ciklosporin 3 timer etter lerkandipin resulterte ikke i endring i lerkandipins AUC, men ciklosporins AUC var økt med 27 %. Denne kombinasjonen skal 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 en tillatt grad av nedsatt nyrefunksjon), ukontrollert hypertensjon, ukontrollerte infeksjoner, eller enhver form for malignitet bør ikke bruke ciklosporin.

Før behandlingsstart skal det fastslås et sikkert startnivå for nyrefunksjonen ved minst to målinger av eGFR. Nyrefunksjonen må vurderes ofte i løpet av behandlingen for å kunne justere dosen (se pkt. 4.2).

Ytterligere forsiktighetsregler ved *endogen uveitt*

Ciklosporin skal administreres med forsiktighet til pasienter med nevrologisk Behçets syndrom. Nevrologisk status hos disse pasientene skal overvåkes grundig.

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

Ytterligere forsiktighetsregler ved *nefrotisk syndrom*

Pasienter med unormal startverdi for nyrefunksjon skal behandles med 2,5 mg/kg/dag ved oppstart og nyrefunksjonen må kontrolleres veldig nøye.

Hos noen pasienter kan det være vanskelig å oppdage nedsatt nyrefunksjon forårsaket av ciklosporin da nefrotisk syndrom i seg selv kan forårsake forandringer i nyrefunksjonen. Det forklarer sjeldne tilfeller hvor det er observert strukturelle nyreendringer i forbindelse med ciklosporin uten at serumkreatinin er økt. Nyrebiopsi bør vurderes hos pasienter med steroidavhengig nefropati med minimale endringer som er behandlet med ciklosporin i over 1 år.

Hos pasienter med nefrotisk syndrom behandlet med immunsuppressiva (inkludert ciklosporin), har det i visse tilfeller vært rapporter om forekomst av maligniteter (inkludert Hodgkins lymfom).

Ytterligere forsiktighetsregler ved *revmatoid artritt*

Etter 6 måneders behandling skal nyrefunksjonen vurderes hver 4. til 8. uke alt etter sykdommens stabilitet, samtidig behandling med andre legemidler og samtidige sykdommer. Det kreves hyppigere kontroller når ciklosporindosen økes eller hvis det samtidig iverksettes behandling med et NSAID eller hvis denne dosen øker.

Seponering av ciklosporin kan være nødvendig hvis det oppstår hypertensjon under behandlingen og den ikke kan kontrolleres med passende behandling.

Som med andre langvarige immunsuppressive behandlinger, skal en økt risiko for lymfoproliferative sykdommer tas i betraktning. På grunn av nefrotoksisk synergi skal det utvises særskilt forsiktighet hvis ciklosporin brukes sammen med metotreksat.

Ytterligere forsiktighetsregler ved *psoriasis*

Ciklosporin skal seponeres hvis det oppstår hypertensjon under behandlingen og den ikke kan kontrolleres med passende behandling.

Eldre bør kun behandles hvis de har invalidiserende psoriasis, og nyrefunksjonen bør overvåkes spesielt nøye.

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

Det er rapportert om utvikling av maligniteter (spesielt i huden) hos psoriasispasienter under behandling med ciklosporin samt hos pasienter som får konvensjonell immunsupprimerende behandling. Ved hudlesjoner som ikke er typiske for psoriasis, men som mistenkes å være maligne eller premaligne, bør det tas biopsi før behandling med ciklosporin startes. Pasienter med maligne eller pre-maligne hudforandringer bør bare behandles med ciklosporin etter adekvat behandling av disse lesjonene og bare hvis det ikke finnes en alternativ behandling.

Noen få psoriasispatienter har utviklet lymfoproliferative sykdommer under behandling med ciklosporin. Disse responderte på øyeblikkelig seponering.

Pasienter som behandles med ciklosporin bør ikke få samtidig behandling med ultrafiolett B-stråling eller PUVA-fotokjemoterapi.

Ytterligere forsiktighetsregler ved atopisk dermatitt

Seponering av ciklosporin anbefales hvis det oppstår hypertensjon under behandlingen og den ikke kan kontrolleres med passende behandling.

Det er begrenset erfaring med bruk av ciklosporin hos barn med atopisk dermatitt.

Eldre pasienter bør bare behandles hvis de har invalidiserende atopiske dermatitt og nyrefunksjonen bør kontrolleres spesielt grundig.

Benign lymfadenopati er ofte forbundet med oppblomstring av atopisk dermatitt og forsvinner alltid spontant eller ved generell bedring av sykdommen.

Lymfadenopati som observeres i forbindelse med ciklosporinbehandling skal kontrolleres regelmessig.

Lymfadenopati som vedvarer til tross for bedring i sykdomsaktivitet, bør undersøkes med biopsi for å ekskludere muligheten for lymfom.

Aktive herpes simplex-infeksjoner skal være overstått før behandling med ciklosporin startes, men behandlingen skal ikke nødvendigvis seponeres hvis infeksjonene oppstår under behandlingen med mindre det er snakk om en alvorlig infeksjon.

Hudinfeksjoner med *Staphylococcus aureus* er ikke en absolutt kontraindikasjon for behandling med ciklosporin, men bør behandles med passende antibiotika. Oral erytromycin, som er kjent for å potensielt øke blodkonsentrasjonen av ciklosporin (se pkt. 4.5) bør unngås. Dersom det ikke finnes noe alternativ, anbefales det å nøye kontrollere blodkonsentrasjonen av ciklosporin, nyrefunksjon og mulige bivirkninger av ciklosporin.

Pasienter som behandles med ciklosporin, bør ikke få samtidig behandling med UVB-stråling eller PUVA-fotokjemoterapi.

Pediatrisk bruk ved andre indikasjoner enn transplantasjon

Bortsett fra behandling av nefrotisk syndrom foreligger det ingen adekvat erfaring med ciklosporin. Bruk av ciklosporin hos barn under 16 år for andre indikasjoner enn transplantasjon kan ikke anbefales, bortsett fra nefrotisk syndrom.

Hjelpestoffer

Etanol

Dette legemidlet inneholder 15,95 mg / 39,86 mg / 79,75 mg / 159,50 mg alkohol (etanol) i hver 10 mg / 25 mg / 50 mg / 100 mg kapsel.

Mengden i en 500 mg dose av dette legemidlet (797,5 mg etanol) tilsvarer mindre enn 20 ml øl eller 8 ml vin. Den lille mengden alkohol i dette legemidlet vil ikke ha noen merkbare effekter.

Sorbitol

Den additive effekten av samtidig administrerte produkter som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom kostholdet bør tas i betraktning.

Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som tas samtidig.

Makrogolglyserolhydroksystearat

Kan gi magebesvær og diaré.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjon med andre legemidler

Av de mange legemidlene som er rapportert å interagere med ciklosporin, er de hvor interaksjonen er tilstrekkelig bevist og vurdert å være klinisk relevant, listet nedenfor.

Forskjellige legemidler er kjent for å enten øke eller redusere ciklosporinnivået i plasma eller blod, vanligvis ved hemming eller induksjon av enzymer involvert i ciklosporins metabolisme, spesielt CYP3A4.

Ciklosporin er også en hemmer av CYP3A4 og multisubstratpumpen P-gp og organisk aniontransporter-proteiner (OATP) og kan øke plasmanivået av samtidige medikamenter som er substrater av dette enzymet og/eller transportproteinet.

Legemidler kjent for å redusere eller øke biotilgjengelighet av ciklosporin: Det er nødvendig å måle ciklosporinkonsentrasjonen hyppig hos transplanterte pasienter, og om nødvendig, justere dosen, spesielt under oppstart eller seponering av samtidig administrerte legemidler. Hos ikke-transplanterte pasienter er forholdet mellom plasmakonsentrasjon og klinisk effekt mindre etablert. Hvis legemidler som man vet øker ciklosporinkonsentrasjonen gis samtidig, kan jevnlig vurdering av nyrefunksjonen og grundig overvåkning for ciklosporinrelaterte bivirkninger være mer hensiktsmessig enn måling av plasmakonsentrasjonen.

Legemidler som reduserer ciklosporin-konsentrasjonen

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

Barbiturater, karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin, nafcillin, sulfadimidin i.v., probukol, orlistat, *Hypericum perforatum* (johannesurt), tiklopidin, sulfinpyrazon, terbinafin, bosentan.

Produkter som inneholder *Hypericum perforatum* (johannesurt), skal ikke brukes samtidig med ciklosporin på grunn av redusert plasmakonsentrasjon av ciklosporin og dermed redusert effekt (se pkt. 4.3).

Rifampicin induserer metabolismen av ciklosporin i tarm og lever. Det kan være nødvendig å øke ciklosporindosen 3-5 ganger ved samtidig administrasjon.

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

Legemidler som øker ciklosporin-konsentrasjonen

Alle hemmere av CYP3A4 og/eller P-gp kan føre til økt ciklosporinkonsentrasjon. For eksempel: nikardipin, metoklopramid, orale antikonsepsjonsmidler, metylprednisolon (høye doser), allopurinol, kolinsyre og derivater, proteasehemmere, imatinib, kolkisiner, nefazodon.

Makrolidantibiotika: Erytromycin kan øke ciklosporins eksponering 4-7 ganger, hvilket noen ganger fører til nefrotoksisitet. Klaritromycin er rapportert å fordoble ciklosporins eksponering. Azitromycin øker ciklosporins nivåer med omtrent 20 %.

Azolantimykotika: Ketokonazol, flukonazol, itraconazol og vorikonazol kan mer enn fordoble ciklosporins eksponering.

Verapamil øker ciklosporins blodkonsentrasjon 2-3 ganger.

Samtidig administrasjon av telaprevir resulterte i ca. 4,64 ganger økning i normalisert eksponering (AUC) av ciklosporindosen.

Amiodaron øker plasmakonsentrasjonen av ciklosporin vesentlig samtidig med en økning i serumkreatinin. Interaksjonen kan forekomme lang tid etter seponering av amiodaron på grunn av den veldig lange halveringstiden (omtrent 50 dager).

Danazol er rapportert å øke blodkonsentrasjonen av ciklosporin med omtrent 50 %.

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

Imatinib kan øke ciklosporins eksponering og C_{max} med omtrent 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 calcineurinhemmeren. 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).

Interaksjoner med mat

Samtidig inntak av grapefrukt og grapefruktjuice er vist å øke biotilgjengeligheten av ciklosporin.

Kombinasjoner med økt risiko for nefrotoksisitet

Det skal utvises forsiktighet når ciklosporin brukes sammen med andre virkestoff, som har nefrotoksisk synergi, f.eks.: aminoglykosider (inkludert gentamycin, tobramycin), amfotericin B, ciprofloksacin, vankomycin, trimetoprim (+ sulfametoksazol); fibrater (f.eks. bezafibrat, fenofibrat); NSAIDs (inkludert diklofenak, naproksen, sulindak); melfalan, histamin H_2 -reseptorantagonister (f.eks. cimetidin, ranitidin); metotreksat (se pkt. 4.4).

Ved samtidig av legemidler som utviser nefrotoksisk synergi, bør nyrefunksjonen overvåkes nøye. Hvis signifikant nedsatt nyrefunksjon oppstår, skal dosen av det samtidig administrerte legemidlet reduseres eller alternativ behandling vurderes.

Samtidig bruk av ciklosporin og takrolimus skal unngås på grunn av risikoen for nefrotoksisitet og farmakokinetisk interaksjon 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.

Ciklosporins effekt på andre legemidler

Ciklosporin hemmer CYP3A4, den multimedikamentelle efflukstransportøren P-gp og organisk aniontransporter-proteiner (OATP). Samtidig administrasjon av legemidler som er substrater for CYP3A4, P-gp og OATP, og ciklosporin kan øke plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte legemidler som er substrater av dette enzymet og/eller transporteren.

Noen eksempler er beskrevet nedenfor:

Ciklosporin kan redusere clearance av digoksin, kolkisin, HMG-CoA-reduktasehemmere (statiner) og etoposid. Hvis noen av disse legemidlene brukes sammen med ciklosporin, er tett klinisk observasjon nødvendig for å sikre at man tidlig oppdager toksiske manifestasjoner av legemidlet etterfulgt av dosereduksjon eller seponering. Ved administrasjon sammen med ciklosporin skal statindosen reduseres og bruk av visse statiner skal unngås i henhold til preparatomtalen. Endring i eksponering for vanlig brukte statiner ved administrasjon sammen med ciklosporin er oppsummert i tabell 1. Statinbehandling skal midlertidig stanses eller seponeres hos pasienter med tegn og symptomer på myopati eller hos pasienter med risikofaktorer som predisponerer til alvorlig nyreskade, inkludert nyresvikt sekundært til rabdomyolyse.

Tabell 1 Sammenheng av eksponeringsendringer av vanlig brukte statiner med ciklosporin

Statin	Tilgjengelige doser	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 ved samtidig administrasjon av ciklosporin og lerkandipin (se pkt. 4.4).

Etter samtidig administrasjon av ciklosporin og aliskiren, et P-gp-substrat, var C_{max} for aliskiren økt ca. 2,5 ganger og AUC ca. 5 ganger. Den farmakokinetiske profilen av ciklosporin var imidlertid ikke signifikant endret. Samtidig administrasjon av ciklosporin og aliskiren anbefales ikke (se pkt. 4.3).

Samtidig administrasjon av dabigatraneteksilat anbefales ikke pga. ciklosporins hemming av P-gp (se pkt. 4.3).

Samtidig administrasjon av nifedipin og ciklosporin kan føre til økt frekvens av gingival hyperplasi sammenlignet med når ciklosporin gis alene.

Samtidig bruk av diklofenak og ciklosporin medførte en uttalt økning i biotilgjengeligheten av diklofenak, som kan gi reversibel redusert nyrefunksjon. Økningen i biotilgjengelighet av diklofenak skyldes mest sannsynlig en reduksjon av den høye førstepassasje-effekten av diklofenak. Hvis NSAIDs med en lav førstepassasje-effekt (f.eks. acetylsalisylsyre) brukes samtidig med ciklosporin forventes ingen økning i deres biotilgjengelighet.

Økning i serumkreatinin ble observert i studier på everolimus eller sirolimus i kombinasjon med fulldose ciklosporin for mikroemulsjon. Denne effekten er ofte reversibel ved dosereduksjon av

ciklosporin. Everolimus eller sirolimus hadde bare liten innvirkning på ciklosporins farmakokinetikk. Samtidig administrering av ciklosporin øker signifikant blodnivået av everolimus og sirolimus.

Forsiktighet er påkrevd ved samtidig bruk av kaliumsparende legemidler (f.eks. kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin-II-reseptorantagonister) eller legemidler som inneholder kalium, idet de kan føre til signifikant økning i serumkalium (se pkt. 4.4).

Ciklosporin kan øke plasmakonsentrasjonen av repaglinid og derved øke risikoen for hypoglykemi.

Samtidig administrasjon av bosentan og ciklosporin hos friske frivillige øker eksponeringen av bosentan flere ganger, og det var en 35 % reduksjon i eksponering for ciklosporin. Samtidig administrasjon av ciklosporin og bosentan anbefales ikke (se avsnitt ovenfor «Legemidler som reduserer ciklosporinkonsentrasjonen» og pkt. 4.3).

Administrasjon av gjentatte dose av ambrisentan og ciklosporin hos friske frivillige førte til en omtrent 2-ganger økning i eksponeringen av ambrisentan, mens eksponeringen av ciklosporin kun var marginalt økt (ca. 10 %).

Det ble observert en signifikant økt eksponering for antracyklin-antibiotika (f.eks. doksorubicin, mitoksantron, daunorubicin) hos kreftpasienter ved samtidig intravenøs administrasjon av antracyklin-antibiotika og veldig høye doser av ciklosporin.

Under behandling med ciklosporin kan vaksinasjon være mindre effektiv, og bruk av levende, svekkede vaksiner bør unngås.

Interaksjoner som fører til reduksjon av andre legemiddelnivåer

Samtidig administrering av ciklosporin og mykofenolatnatrium eller mykofenolatomfetil 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 blodplattetall. Blodplattetallet 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.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen tilstrekkelige eller godt kontrollerte kliniske studier med 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. Gravide kvinner som får immunsuppressiv behandling etter transplantasjon, inkludert ciklosporin og regimer som inneholder ciklosporin, har en risiko for prematur fødsel (< 37 uker).

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).

Ciklosporin bør derfor ikke brukes under graviditet, unntatt i tilfeller der fordelene for moren oppveier en mulig risiko for fosteret.

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 fødselsrate med levendefødte 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.

Hyppigheten 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, opptil en alder på ca. 7 år. Nyrefunksjon og blodtrykk hos disse barna var normal.

Amming

Ciklosporin overføres til morsmelk. Mødre som behandles med ciklosporin bør ikke amme da ciklosporin potensielt kan forårsake alvorlige bivirkninger hos nyfødte/spedbarn. Det skal besluttes om amming eller behandling med ciklosporin skal opphøre ved å ta hensyn til fordelene av amming for barnet og viktigheten av legemidlet for moren.

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.

Fertilitet

Det er begrensede data vedrørende effekten av ciklosporin på human fertilitet (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

Ciklosporin kan forårsake nevrologiske forstyrrelser og synsforstyrrelser (se pkt. 4.8). Ciklosporin kan ha en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Forsiktighet bør utvises ved kjøring av motorkjøretøy eller bruk av maskiner. Det er ikke utført studier på effekt av ciklosporin på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De viktigste bivirkningene som er observert i kliniske studier og er forbundet med administrasjon av ciklosporin omfatter renal dysfunksjon, tremor, hirsutisme, hypertensjon, diaré, anoreksi, kvalme og brekninger.

Mange av bivirkningene forbundet med ciklosporinbehandling er doseavhengige og responderer på dosereduksjon. Bivirkningene er generelt de samme ved forskjellige indikasjoner, men forekommer med forskjellige frekvenser og alvorlighetsgrad. Siden det kreves en høyere startdose og lenger vedlikeholdsbehandling etter transplantasjon, forekommer bivirkninger hyppigere og er vanligvis mer alvorlige hos transplanterte pasienter enn hos pasienter som behandles for andre indikasjoner.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Pasienter som får immunsuppressive behandlinger, inkludert ciklosporin og regimer som inneholder ciklosporin, har en økt risiko for infeksjoner (virus, bakterier, sopp, parasitter) (se pkt.4.4). Både generelle og lokale infeksjoner kan forekomme. Infeksjoner som eksisterer før behandlingen kan også forverres og reaktivering av polyomavirus-infeksjoner kan føre til polyomavirus-assosiert nefropati (PVAN) eller til JC virus-assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Alvorlige og/eller fatale utfall er rapportert.

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

Pasienter som får immunsuppressive behandlinger, inkludert ciklosporin og regimer som inneholder ciklosporin, har en økt risiko for å utvikle lymfomer og lymfoproliferative sykdommer og andre maligniteter, spesielt i huden. Frekvensen av maligniteter øker med intensitet og varighet av behandlingen (se pkt.4.4). Noen maligniteter kan være fatale.

Tabell over legemiddelbivirkninger fra kliniske studier

Bivirkningene fra kliniske studier (tabell 2) er ordnet etter systemorganklasser i henhold til MedDRA. Innenfor hver systemorganklasse er bivirkningene ordnet etter frekvens med de hyppigste bivirkningene først. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter hvor alvorlige de er. Frekvenskategoriene for hver bivirkning er 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: Legemiddelbivirkninger fra kliniske studier

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige:	Leukopeni
Mindre vanlige:	Trombocytopeni, anemi
Sjeldne:	Hemolytisk uremisk syndrom, mikroangiopatisk hemolytisk 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:	Kramper, parestesier
Mindre vanlige:	Encefalopati, inkludert posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES), tegn og symptomer som kramper, forvirring, desorientering, redusert respons, agitasjon, insomni, synsforstyrrelser, kortikal blindhet, koma, parese og cerebellar ataksi
Sjeldne:	Motorisk polyneuropati
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, abdominalt ubehag/smerte, diaré, gingival hyperplasi, magesår
Sjeldne:	Pankreatitt

Sykdommer i lever og galleveier

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

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige:	Hirsutisme
Vanlige:	Akne, hypertrikose
Mindre vanlige:	Allergisk utslett

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige:	Myalgi, muskelkramper
Sjeldne:	Muskelsvakhet, myopati
Ikke kjent*:	Smerte i underekstremiteter

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært vanlige:	Renal dysfunksjon (se pkt. 4.4)
----------------	---------------------------------

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige:	Pyreksi, fatigue
Mindre vanlige:	Ødem, vektøkning

*Bivirkninger rapportert etter markedsføring hvor bivirkningsfrekvensen ikke er kjent da den reelle nevner er ukjent

**Nedsatt hørsel er rapportert etter markedsføring hos pasienter med høye ciklosporinnivåer.

Andre bivirkninger etter markedsføring

Det har forekommet rapporter etter anmodning og spontanrapporter om levertoksisitet og leverskade inkludert kolestase, gulsott, hepatitt og leversvikt hos pasienter behandlet med ciklosporin. De fleste rapportene inkluderte pasienter med signifikante samtidige sykdommer, underliggende tilstander og andre medvirkende faktorer, inkludert infeksjonskomplikasjoner og samtidig annen medisinerings med hepatotoksisk potensiale. I enkelte tilfeller, hovedsakelig hos pasienter med transplantasjoner, er det rapportert fatale tilfeller (se pkt. 4.4).

Akutt og kronisk nefrotoksisitet

Pasienter som får behandling med kalsineurinhemmere (CNI), inkludert ciklosporin og behandling som inneholder ciklosporin, har økt risiko for akutt og kronisk nefrotoksisitet. Det har vært rapporter fra kliniske studier og etter markedsføring relatert til bruk av ciklosporin. Tilfeller av akutt nefrotoksisitet rapporterte forstyrrelser i ionebalansen, som f.eks. hyperkalemi, hypomagnesemi og hyperurikemi. Rapporterte kroniske, morfologiske endringer inkludert arteriolær 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 er også sett ved kalsineurinhemmerindusert smertesyndrom (CIPS).

Pediatrisk populasjon

Kliniske studier har omfattet barn fra 1 år med bruk av ciklosporin i standarddoser med en sikkerhetsprofil tilsvarende sikkerhetsprofilen 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 2,329 mg/kg hos mus, 1,480 mg/kg hos rotte og > 1,000 mg/kg hos kanin. Intravenøs LD₅₀ er 148 mg/kg hos mus, 104 mg/kg hos rotte, og 46 mg/kg hos kanin.

Symptomer

Erfaring med akutt overdosering av ciklosporin er begrenset. Orale doser av ciklosporin opptil 10 g (ca. 150 mg/kg) er tolerert med relativt små kliniske konsekvenser, som f.eks. oppkast, døsighet, hodepine, takykardi og hos noen få pasienter, moderat alvorlig, reversibel nedsatt nyrefunksjon. Alvorlige symptomer på intoksikasjon er imidlertid rapportert etter uhell med parenteral overdosering av ciklosporin hos premature nyfødte.

Behandling

I alle tilfeller ved overdosering skal generelle støttetiltak følges og symptomatisk behandling igangsettes. Induserte brekninger og mageskylling kan være nyttig i løpet av de første få timene etter oralt inntak. Ciklosporin kan ikke dialyseres i noen særlig grad, og det utskilles heller ikke godt ved hjelp av hemoperfusjon med kull.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, kalsineurinhemmere, ATC-kode: L04AD01

Ciklosporin (også kjent som ciklosporin A) er et syklisk polypeptid som består av 11 aminosyrer. Det er en potent immunsuppressiv substans, som hos forsøksdyr forlenger overlevelse av allogene transplantater av hud, hjerte, nyre, pankreas, benmarg, tynntarm eller lunger. Studier indikerer at ciklosporin hemmer utvikling av cellemedierte reaksjoner, inkludert allograftimmunitet, forsinket kutan hypersensitivitet, eksperimentell allergisk encefalomyelitt, Freund's adjuvans artritt, transplantat-mot-vert-sykdom (GVHD) og også produksjon av T-celleavhengige antistoffer. På cellulært nivå hemmer det produksjon og frigjøring av lymfokiner, inkludert interleukin-2 (T-celle vekstfaktor, TCGF). Ciklosporin synes å blokkere hvilende lymfocytter i G₀- eller G₁- fasen i celsesyklus og hemmer antigentrigget frigjøring 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.

Vellykkede organ- og benmargstransplantasjoner er utført hos mennesker, hvor ciklosporin har blitt brukt til å forebygge og behandle avstøtning og GVHD. Ciklosporin er brukt med gode resultater hos både hepatitt C-virus (HCV)-positive og HCV-negative levertransplantasjonspasienter.

Behandling med ciklosporin har også vist seg gunstig ved en rekke andre tilstander med kjent autoimmun årsak eller som er vurdert til å ha en autoimmun årsak.

Pediatrisk populasjon

Ciklosporin er vist effektivt ved steroidavhengig nefrotisk syndrom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av ciklosporin nås maksimal blodkonsentrasjon av ciklosporin innen 1-2 timer. Den absolutte biotilgjengeligheten av ciklosporin etter administrasjon av ciklosporin er 20-50 %. Det ble observert omtrent 13 og 33 % reduksjon i AUC og C_{max} da ciklosporin ble administrert med et fettholdig måltid. Forholdet mellom administrert dose og eksponering (AUC) av ciklosporin er lineært i det terapeutiske området. Den interindividuelle og intraindividuelle variasjonen av AUC og C_{max} er omtrent 10-20 %. Ciklosporin oppløsning og myke kapsler er bioekvivalente. Administrasjon av ciklosporin mikroemulsjon førte til en 59 % høyere C_{max} og omtrent 29 % høyere biotilgjengelighet enn ciklosporin. Tilgjengelige data indikerer at etter et 1:1-bytte fra ciklosporin til ciklosporin mikroemulsjon er bunn-nivåene i fullblod sammenlignbare og forblir i ønsket terapeutisk område. Administrasjon av ciklosporin mikroemulsjon forbedrer doselineariteten for ciklosporineksponering (AUC_B). Det gir en mer ensartet absorpsjonsprofil med mindre påvirkning fra matinntak eller døgnrytme sammenlignet med ciklosporin.

Distribusjon

Ciklosporin distribueres i stor grad utenfor blodvolumet med et gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum på 3,5 l/kg. I blodet er det 33 – 47 % ciklosporin i plasma, 4 – 9 % i lymfocytter, 5-12 % i granulocytter og 41–58 i erytrocytter. I plasma er ca. 90 % bundet til proteiner, hovedsakelig lipoproteiner.

Biotransformasjon

Ciklosporin metaboliseres omfattende til ca. 15 metabolitter. Metabolismen foregår hovedsakelig i leveren via CYP3A4, og de primære metaboliseringsveiene er mono- og dihydroksylering og N-demetylering av forskjellige posisjoner i molekylet. Alle metabolitter som hittil er identifisert, har intakt peptidstruktur fra modersubstansen; noen har svak immunsuppressiv aktivitet (opptil en tidel av det uforandrede legemidlet).

Eliminasjon

Utskillelsen skjer hovedsakelig via gallen, med bare 6 % av oral dose som utskilles via urin, bare 0,1 % utskilles i urinen som uforandret modersubstans.

Det er stor variasjon i rapporterte data med hensyn til terminal halveringstid for ciklosporin avhengig av den anvendte analysen og målpopulasjonen. Terminal halveringstid varierte fra 6,3 timer hos friske frivillige til 20,4 timer hos pasienter med alvorlig leversykdom (se pkt. 4.2 og 4.4).

Elimineringshalveringstiden hos nyretransplanterte pasienter var ca. 11 timer med et intervall på 4 til 25 timer.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

I en studie hos pasienter med terminal nyresvikt var den systemiske clearance ca. to tredjedeler av den gjennomsnittlige systemiske clearance hos pasienter med normal nyrefunksjon. Mindre enn 1 % av den administrerte dosen fjernes ved dialyse.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

En ca. 2-3 ganger økning i eksponering for ciklosporin kan sees hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. I en studie hos pasienter med alvorlig leversykdom med biopsiverifisert cirrhose var den terminale halveringstiden på 20,4 timer (intervall fra 10,8 til 48,0 timer) sammenlignet med 7,4 til 11,0 timer hos friske individer.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske data fra pediatrike pasienter behandlet med ciklosporin er svært begrenset. Hos 15 nyretransplanterte pasienter i alderen 3-16 år var ciklosporins fullblodsclearance etter intravenøs administrasjon av ciklosporin $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (analyse: Cyclo-trac spesifikk RIA). I en studie med 7 nyretransplanterte pasienter i alderen 2-16 år varierte clearance av ciklosporin fra 9,8 til 15,5 ml/min/kg. Hos 9 levertransplanterte pasienter i alderen 0,65- 6 år, var clearance $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (analyse: HPLC). Sammenlignet med voksne transplantasjonspopulasjoner er forskjellen i biotilgjengelighet mellom ciklosporin mikroemulsjoner hos barn er sammenlignbar med de som ble observert hos voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

I to publiserte vitenskapelige studier viste kaniner eksponert for ciklosporin *in utero* (10 mg/kg/dag subkutan) nedsatt antall nefroner, renal hypertrofi, systemisk hypertensjon og progressiv nyreinsuffisiens opp til en alder på 35 uker. Disse funnene er ikke sett hos noen andre arter, og deres relevans for menneske 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 undersøkt i en rekke *in vitro*- og *in vivo*-tester for gentoksisitet uten tegn på klinisk relevant mutagen potensiale.

Det ble utført karsinogenisitetstudier på hann- og hunn-rotter og -mus. I musestudien som varte i 78 uker, ble det påvist en statistisk signifikant tendens til lymfocytiske lymfomer hos hunnmus ved en dose på 1,4 og 16 mg/kg/dag og en betydelig høyere forekomst av hepatocellulære karsinomer hos hannmus som fikk middeldose sammenlignet med kontrollverdien. I rottestudien som varte i 24 måneder og undersøkte doser på 0,5, 2 og 8 mg/kg/dag, oversteg øycelleadenomer i pankreas betydelig kontrollhyppigheten ved den lave dosen. Hepatocellulære karsinomer og øycelleadenomer i pankreas var ikke doserelatert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoff

Kapselinnhold

Makrogolglyserolhydroksystearat

Glyserolmonolinoleat

Dietyleneglykolmonoetyler

Etanol, vannfri

D, L- α - tokoferol

Kapselskall

10 mg

Gelatin
Glyserol (85 %)
Sorbitol, flytende (ikke-krystalliserende) (E420)
Glysin
Titandioksid (E171)
Parafin, lett flytende
25 mg + 50 mg
Gelatin
Glyserol (85 %)
Sorbitol, flytende (ikke-krystalliserende) (E420)
Glysin
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)
Parafin, lett flytende
100 mg
Gelatin
Glyserol (85 %)
Sorbitol, flytende (ikke-krystalliserende) (E420)
Glysin
Titandioksid (E171)
Jernoksid, brunt (E172)
Parafin, lett flytende

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA/Alu/PVC – Aluminium blisterpakninger.

Pakningsstørrelser på 20, 30, 50, 50x1, 60, 60x1, 90 og 100 myke kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem

Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 12-8943
25 mg: 12-8944
50 mg: 12-8945
100 mg: 12-8946

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24.10.2013
Dato for siste fornyelse: 23.05.2018

10. OPPDATERINGSDATO

23.01.2024