

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Sandimmun Neoral 10 mg mjuka kapslar

Sandimmun Neoral 25 mg mjuka kapslar

Sandimmun Neoral 50 mg mjuka kapslar

Sandimmun Neoral 100 mg mjuka kapslar

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 10 mg, 25 mg, 50 mg eller 100 mg ciklosporin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Etanol: 10 mg/kapsel. Sandimmun Neoral 10 mg mjuka kapslar innehåller 11,8 volymprocent etanol (9,4 viktprocent).

Propylenglykol: 20,84 mg/kapsel.

Makrogolglycerolhydroxistearat/Polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja: 40,5 mg/kapsel.

Etanol: 25 mg/kapsel. Sandimmun Neoral 25 mg mjuka kapslar innehåller 11,8 volymprocent etanol (9,4 viktprocent).

Propylenglykol: 46,42 mg/kapsel.

Makrogolglycerolhydroxistearat/Polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja: 101,25 mg/kapsel.

Etanol: 50 mg/kapsel. Sandimmun Neoral 50 mg mjuka kapslar innehåller 11,8 volymprocent etanol (9,4 viktprocent).

Propylenglykol: 90,36 mg/kapsel.

Makrogolglycerolhydroxistearat/Polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja: 202,5 mg/kapsel.

Etanol: 100 mg/kapsel. Sandimmun Neoral 100 mg mjuka kapslar innehåller 11,8 volymprocent etanol (9,4 viktprocent).

Propylenglykol: 148,31 mg/kapsel.

Makrogolglycerolhydroxistearat/Polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja: 405,0 mg/kapsel.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Kapslar, mjuka

Gulvita, ovala mjuka gelatinkapslar, märkta med "NVR 10" i rött.
Blågråa, ovala mjuka gelatinkapslar, märkta med "NVR 25mg" i rött.

Gulvita, avlånga mjuka gelatinkapslar, märkta med "NVR 50mg" i rött.

Blågråa, avlånga mjuka gelatinkapslar, märkta med "NVR 100mg" i rött.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Transplantationsindikationer

Organtransplantation

För prevention av transplantatavstötning efter organtransplantation.

Behandling av cellmedierad transplantatavstötning hos patienter som tidigare fått annan immunsuppressiv behandling.

Benmärgstransplantation

För prevention av transplantatavstötning efter allogen benmärgs- och stamcellstransplantation.

Profylax eller behandling av graft-versus-host disease (GVHD).

Andra indikationer än vid transplantation

Endogen uveit

Behandling av synhotande, intermediär eller posterior uveit av icke-infektiöst ursprung hos patienter där konventionell behandling sviktat eller orsakat oacceptabla biverkningar.

Behandling av Behçets uveit med upprepade inflammationer som drabbar retina hos patienter utan neurologiska manifestationer.

Nefrotiskt syndrom

Steroidberoende och steroidresistent nefrotiskt syndrom orsakat av primär glomerulär sjukdom som "minimal change"-nefropati, fokal och segmentell glomeruloskleros, eller membranös glomerulonefrit.

Sandimmun Neoral kan användas för att inducera och upprätthålla remission. Det kan också användas för att upprätthålla steroidinducerad remission och möjliggöra utsättning av steroidbehandling.

Reumatoid artrit

Behandling av svår, aktiv reumatoid artrit.

Psoriasis

Behandling av svår psoriasis hos patienter där konventionell behandling är olämplig eller ineffektiv.

Atopisk dermatit

Sandimmun Neoral är indicerat för patienter med svår atopisk dermatit när systemisk behandling krävs.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosangivelserna för peroral administrering är endast avsedda som riktlinjer.

Dygnsdosen av Sandimmun Neoral ska delas upp på två doseringstillfällen jämnt fördelat över dagen. Det rekommenderas att Sandimmun Neoral administreras enligt ett konsekvent schema avseende tid på dygnet och i förhållande till måltid.

Sandimmun Neoral ska endast förskrivas av, eller i nära samarbete med, läkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling och/eller organtransplantation.

Transplantation

Organtransplantation

Behandling med Sandimmun Neoral ska initieras inom 12 timmar före operationen med en dos på 10–15 mg/kg uppdelat på 2 doseringstillfällen. Denna dos ska bibehållas som dygnsdos i 1–2 veckor efter operationen, varefter den gradvis sänks beroende på blodnivåerna enligt lokala immunsuppressiva protokoll, tills en rekommenderad underhållsdos har uppnåtts på omkring 2–6 mg/kg, uppdelat på 2 doseringstillfällen.

När Sandimmun Neoral ges tillsammans med andra immunsuppressiva medel (t.ex. kortikosteroider eller som en del av kombinationsbehandling med tre eller fyra läkemedel), kan lägre doser användas (t.ex. 3-6 mg/kg i två separata doser som initial behandling).

Benmärgstransplantation

Behandlingen bör starta dagen före transplantationen. I de flesta fall startas behandlingen med Sandimmun koncentrat till infusionsvätska. Den rekommenderade intravenösa dosen är 3–5 mg/kg/dygn. Infusionen ges med denna dos omedelbart efter transplantationen i upp till 2 veckor innan man övergår till peroral underhållsbehandling med Sandimmun Neoral med dygnsdoser på cirka 12,5 mg/kg uppdelat på 2 doseringstillfällen.

Underhållsbehandlingen ska fortsätta i minst 3 månader (helst 6 månader) innan dosen gradvis minskats till noll ett år efter transplantationen.

Om Sandimmun Neoral används som initial behandling är den rekommenderade dygnsdosen 12,5–15 mg/kg uppdelat på 2 dostillfällen, med början dagen före transplantationen.

Vid gastrointestinala besvär som kan medföra sämre absorption kan högre doser av Sandimmun Neoral eller intravenös behandling med Sandimmun behövas.

Hos en del patienter inträffar GVHD när behandlingen med ciklosporin sätts ut. Oftast får man positiv respons när behandlingen åter sätts in. I sådana fall ska en initial oral

laddningsdos om 10–12,5 mg/kg ges, följt av daglig oral administrering av den underhållsdos som tidigare funnits vara tillfredsställande. Låga doser av Sandimmun Neoral bör användas för att behandla mild, kronisk GVHD.

Andra indikationer än vid transplantation

När Sandimmun Neoral används vid andra indikationer än vid transplantation ska följande allmänna regler följas:

Innan behandling inleds ska ett tillförlitligt värde för njurfunktion vid baslinjen fastställas genom mätning vid minst två tillfällen. Uppskattad glomerulär filtrationshastighet (e-GFR) med MDRD-formeln kan användas för att skatta njurfunktion hos vuxna och en lämplig formel ska användas för att fastställa e-GFR hos barn. Eftersom Sandimmun Neoral kan orsaka försämrad njurfunktion måste njurfunktionen kontrolleras ofta. Om e-GFR minskar med mer än 25 % under baslinjevärdet vid mer än ett mättillfälle måste Sandimmun Neoral-dosen reduceras med 25–50 %. Om minskningen av e-GFR från baslinjen överstiger 35 % ska ytterligare dosreducering av Sandimmun Neoral övervägas. Dessa rekommendationer gäller även om patientens värden fortfarande ligger inom laboratoriets normalintervall. Om dosreduktionen inte lyckas förbättra e-GFR (eller serumkreatinin) inom en månad ska Sandimmun Neoral-behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.4).

Blodtrycket måste kontrolleras regelbundet.

Kontroll av bilirubin och leverfunktion fordras innan behandling påbörjas och täta kontroller under behandling rekommenderas. Kontroll av serumlipider, kalium, magnesium och urinsyra är lämpligt före behandling och tidvis under behandling.

Tillfälliga kontroller av ciklosporinnivån i blodet kan vara relevant vid andra indikationer än vid transplantation, t.ex. när Sandimmun Neoral administreras samtidigt som substanser som kan interferera med ciklosporins farmakokinetik eller vid händelse av ovanlig klinisk respons (t.ex. utebliven effekt eller ökad intolerans mot läkemedlet såsom nedsatt njurfunktion).

Den normala administreringsvägen är peroralt. Om konzentratet till infusionsvätska, lösning används ska särskild hänsyn tas så att en adekvat intravenös dos administreras som motsvarar den orala dos en. Samråd med läkare som har erfarenhet av användning av ciklosporin rekommenderas.

Dygnsdosen får aldrig överskrida 5 mg/kg, utom för patienter med synhotande endogen uveit och för barn med nefrotiskt syndrom.

När det gäller underhållsbehandling ska den lägsta effektiva och väl tolererade dosen bestämmas individuellt.

Om patienten inte inom en viss tid (se närmare information nedan) visar adekvat respons eller om den effektiva dosen inte är kompatibel med fastställda säkerhetsriktlinjer, ska behandlingen med Sandimmun Neoral sättas ut.

Endogen uveit

Den rekommenderade initialdosen för inducering av remission är 5 mg/kg/dygn peroralt uppdelat på 2 doseringstillfällen tills remission av aktiv uveit och förbättrad synskärpa har uppnåtts. Vid refraktär sjukdom kan dosen ökas till 7 mg/kg/dygn under en begränsad period.

För att nå initial remission, eller för att motverka utbrott av ögoninflammation, och effekten av Sandimmun Neoral inte är tillräcklig, kan systemisk kortikosteroidbehandling med dygnsdoser på 0,2–0,6 mg/kg prednison eller en ekvivalent kortikosteroid läggas till. Efter 3 månader kan kortikosteroid-dosen trappas ned till den lägsta effektiva dosen.

För underhållsbehandling sänks dosen långsamt till lägsta effektiva nivå. Under remissionsfasen ska dosen inte överskrida 5 mg/kg/dygn.

Infektiösa orsaker till uveit måste uteslutats innan immunsuppressiva läkemedel kan användas.

Nefrotiskt syndrom

För att inducera remission ges den rekommenderade dygnsdosen peroralt uppdelat på 2 doseringstillfällen.

Om njurfunktionen är normal (med undantag för proteinuri) är den rekommenderade dosen följande:

- för vuxna: 5 mg/kg
- för barn: 6 mg/kg

Vid nedsatt njurfunktion ska initialdosen inte överskrida 2,5 mg/kg/dygn.

Sandimmun Neoral i kombination med låga doser orala kortikosteroider rekommenderas om effekten av enbart Sandimmun Neoral inte är tillräcklig, särskilt hos steroidresistenta patienter.

Tid till förbättring varierar från 3 till 6 månader beroende på typ av glomerulopati. Om ingen förbättring noterats efter denna tid ska behandlingen med Sandimmun Neoral avbrytas.

Doserna ska anpassas individuellt efter effekt (proteinuri) och säkerhet, men ska inte överskrida 5 mg/kg/dygn för vuxna och 6 mg/kg/dygn för barn.

För underhållsbehandling sänks dosen långsamt till lägsta effektiva nivå.

Reumatoid artrit

Under de 6 första behandlingsveckorna är den rekommenderade dosen 3 mg/kg/dygn peroralt uppdelat på 2 doseringstillfällen. Vid otillräcklig effekt kan dygnsdosen ökas gradvis så länge patienten tolererar det men bör inte överstiga 5 mg/kg. Upp till 12 veckors behandling med Sandimmun Neoral kan behövas för full effekt.

För underhållsbehandling måste dosen titreras individuellt till lägsta effektiva nivå beroende på tolerabilitet.

Sandimmun Neoral kan kombineras med lågdos kortikosteroider och/eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (se avsnitt 4.4). Sandimmun Neoral kan också kombineras med låga veckodoser metotrexat för patienter med otillräcklig respons på enbart metotrexat. I dessa fall ges initialt 2,5 mg/kg Sandimmun Neoral uppdelat på 2 doseringstillfällen per dag. Dosen kan ökas beroende på patientens tolerans.

Psoriasis

Behandling med Sandimmun Neoral ska endast initieras av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av psoriasis. Eftersom sjukdomen är så varierande måste behandlingen individanpassas. För att inducera remission är den rekommenderade initiala dosen 2,5 mg/kg/dygn peroralt, uppdelat på 2 doseringstillfällen. Om ingen förbättring skett efter 1 månad kan den dagliga dosen gradvis ökas, men ska inte överstiga 5 mg/kg. Behandlingen bör avbrytas om ingen tillräcklig respons avseende psoriasislesionerna uppnåtts inom 6 veckor vid doseringen 5 mg/kg/dygn, eller om den effektiva dosen inte är förenlig med de fastställda säkerhetsriktlinjerna (se avsnitt 4.4).

Initiala doser om 5 mg/kg/dygn kan vara motiverade för patienter vars sjukdom kräver snabb förbättring. När tillfredsställande respons uppnåtts kan behandlingen med Sandimmun Neoral avbrytas. Vid återfall återupptas behandlingen med Sandimmun Neoral med tidigare effektiv dos. En del patienter kan behöva kontinuerlig underhållsbehandling.

För underhållsbehandling måste dosen titreras individuellt till lägsta effektiva nivå och ska inte överskrida 5 mg/kg/dygn.

Atopisk dermatit

Behandling med Sandimmun Neoral ska endast initieras av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av atopisk dermatit. Eftersom sjukdomen är så varierande måste behandlingen individanpassas. Det rekommenderade dosintervallet ligger mellan 2,5 och 5 mg/kg/dygn peroralt uppdelat på 2 doseringstillfällen. Om en startdos på 2,5 mg/kg/dygn inte ger tillfredsställande resultat inom 2 veckor kan den dagliga dosen snabbt ökas upp till maximalt 5 mg/kg. I mycket svåra fall kan snabb effekt troligtvis lättare

erhållas med en startdos på 5 mg/kg/dygn. När tillfredsställande resultat uppnåtts minskas dosen gradvis och om möjligt avslutas behandlingen med Sandimmun Neoral. Återfall kan behandlas med en ny behandlingsomgång med Sandimmun Neoral.

En behandlingstid om 8 veckor kan vara tillräckligt för symtomfrihet, men behandling i upp till ett års tid har visats vara effektiv och väl tolererad, under förutsättning att riktlinjerna för kontroller följs.

Byte från orala formuleringar Sandimmun till Sandimmun Neoral oral formuleringar

Tillgängliga data visar att ett 1:1-byte från oral Sandimmun till oral Sandimmun Neoral ger jämförbara dalvärden för ciklosporinkoncentrationen i helblod. Hos många patienter kan emellertid högre max-koncentrationer ($C_{\max}$) och ökad exponering för den aktiva substansen (AUC) uppträda. Hos en liten andel patienter är dessa förändringar mer betydande och kan ha klinisk signifikans. Variationen för absorption av ciklosporin är lägre från oral Sandimmun Neoral och sambandet mellan dalvärden för ciklosporin och exponeringen (som AUC) är tydligare än med oral Sandimmun.

Eftersom bytet från oral Sandimmun till oral Sandimmun Neoral kan leda till ökad exponering för ciklosporin måste följande regler följas:

För transplantationspatienter ska behandlingen med oral Sandimmun Neoral inledas med samma dygnsdos som tidigare använts med oral Sandimmun. Dalvärdena för ciklosporinkoncentrationen i helblod ska kontrolleras initialt inom

4–7 dagar efter övergången till oral Sandimmun Neoral. Dessutom måste kliniska säkerhetsparametrar som njurfunktion och blodtryck kontrolleras under de första 2 månaderna efter bytet. Om dalvärdena för ciklosporinnivån i blodet ligger över det terapeutiska intervallet och/eller de kliniska säkerhetsparametrarna försämras måste dosen justeras därefter.

När det gäller patienter som behandlas vid andra indikationer än vid transplantation ska behandlingen med oral Sandimmun Neoral inledas med samma dygnsdos som tidigare använts med oral Sandimmun. Njurfunktion och blodtryck ska kontrolleras 2, 4 och 8 veckor efter bytet. Om blodtrycket betydligt överstiger nivån före bytet, eller om e-GFR minskar med mer än 25 % under värdet som förelåg före oral Sandimmun-behandlingen vid mer än ett mättillfälle, ska dosen minskas (se även 'Ytterligare försiktighetsåtgärder' i avsnitt 4.4). Om ciklosporin ger oväntade toxiska effekter eller inte har någon effekt ska även dalvärdena i blod följas upp.

Byte mellan orala ciklosporinpreparat

Byte från ett oralt ciklosporinpreparat till ett annat ska övervakas av läkare och även omfatta kontroll av ciklosporinnivåerna i blodet för transplanterade patienter.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Samtliga indikationer

Den renala elimineringen av ciklosporin är minimal och dess farmakokinetik påverkas inte i någon större omfattning av nedsatt

njurfunktion (se avsnitt 5.2). Noggrann övervakning av njurfunktionen rekommenderas dock på grund av dess nefrotoxiska potential (se avsnitt 4.4).

Andra indikationer än vid transplantation

Med undantag av patienter som behandlas för nefrotiskt syndrom ska ciklosporin inte ges till patienter med nedsatt njurfunktion (se stycket om ytterligare försiktighetsåtgärder vid andra indikationer än vid transplantation i avsnitt 4.4). Patienter med nefrotiskt syndrom och nedsatt njurfunktion bör inte få högre initialdos än 2,5 mg/kg/dygn.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ciklosporin metaboliseras i hög utsträckning i levern. En cirka 2 till 3-faldig ökning av ciklosporinexponering kan observeras hos patienter med nedsatt leverfunktion. Dosen kan behöva sänkas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion för att bibehålla blodkoncentrationen inom det rekommenderade intervallet (se avsnitt 4.4 och 5.2), och kontroller av ciklosporinnivån i blodet rekommenderas tills stabila nivåer uppnås.

Pediatrisk population

Barn från 1 års ålder har inkluderats i studier. I flera studier behövde och tolererade pediatrika patienter högre doser ciklosporin per kilo kroppsvikt än vuxna.

Användning av Sandimmun Neoral till barn för andra icke-transplantationsindikationer än nefrotiskt syndrom kan inte rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Äldre personer (från 65 år)

Erfarenhet av behandling av äldre personer med Sandimmun Neoral är begränsad.

I kliniska prövningar med oral ciklosporin till patienter med reumatoid artrit var patienterna som var 65 år eller äldre mer benägna att utveckla högt systoliskt blodtryck vid behandlingen och hade även större benägenhet att få förhöjt serumkreatinin ≥ 50 % över baslinjevärdet efter 3-4 månaders behandling.

Val av dos för äldre patienter ska göras med försiktighet och som regel börja i det lägre intervallet på grund av den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion och samtidiga sjukdomar eller läkemedelsbehandlingar samt ökad mottaglighet för infektioner.

Administreringssätt

Oral användning

Sandimmun Neoral kapslar ska sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kombination med produkter som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört) (se avsnitt 4.5).

Kombination med läkemedel som är substrat för transportproteinet P-glykoprotein P-(gp) eller organiskt anjoniskt transportprotein (OATP), för vilka förhöjda plasmakoncentrationer är associerade med allvarliga och/eller livshotande händelser, t.ex. bosentan, dabigatranetexilat och aliskiren (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Medicinsk övervakning

Sandimmun Neoral ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling och som kan tillhandahålla adekvat uppföljning med fullständig fysisk undersökning, blodtrycksmätning och kontroll av laboratorievärden avseende säkerhetsparametrar. Transplanterade patienter som får detta läkemedel ska skötas på enheter som har adekvata laboratorieresurser och understödjande medicinska resurser. Läkaren som ansvarar för underhållsbehandling ska få fullständig information för uppföljning av patienten.

Lymfom och andra maligna sjukdomar

I likhet med andra immunsuppressiva medel ökar ciklosporin risken att utveckla lymfom och andra maligna sjukdomar, särskilt i huden. Den ökade risken förefaller ha samband med immunsuppressionens grad och varaktighet snarare än användningen av specifika läkemedel.

Försiktighet ska därför iakttas vid samtidig behandling med flera immunsuppressiva medel (inklusive ciklosporin) eftersom det kan leda till lymfoproliferativa störningar och solida organtumörer, av vilka några lett till dödsfall.

Med anledning av den potentiella risken för hudmaligniteter bör patienter som behandlas med Sandimmun Neoral, särskilt de som behandlas för psoriasis och atopisk dermatit, uppmanas att undvika överdriven solexponering. De bör inte heller samtidigt utsättas för ultraviolett B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Infektioner

I likhet med andra immunsuppressiva medel kan ciklosporin göra patienterna mer mottagliga för ett antal olika bakteriella, svamp-, parasit- och virusinfektioner, ofta med opportunistiska patogener. Aktivering av latent polyomavirusinfektioner som kan leda till polyomavirusassocierad nefropati (PVAN), särskilt BK-virusnefropati (BKVN), eller till JC-virusassocierad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har observerats hos patienter som behandlas med ciklosporin. Dessa tillstånd har ofta samband med en hög immunsuppressiv belastning och bör övervägas som differentialdiagnoser hos immunsupprimerade patienter vars njurfunktion försämras eller vid nyttillkomna neurologiska symtom. Allvarliga fall och/eller dödsfall har rapporterats. Effektiva förebyggande och behandlingsstrategier ska användas, särskilt till patienter som står på långtidsbehandling med flera immunsuppressiva preparat.

Njurtoxicitet

En vanlig och potentiellt allvarlig komplikation är ökning av serumkreatinin och urea, som kan inträffa under behandling med Sandimmun Neoral. Förändringarna är dosberoende och initialt reversibla och svarar oftast på dosreducering. Vid långtidsbehandling kan en del patienter utveckla strukturella förändringar i njuren (t.ex. interstitiell fibros), som måste särskiljas från förändringar på grund av kronisk avstötning hos transplanterade patienter. Täta kontroller av njurfunktionen enligt lokala riktlinjer för aktuell indikation fordras (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Levertoxicitet

Sandimmun Neoral kan också orsaka dosberoende och reversibla ökningar av serumbilirubin och leverenzymmer (se avsnitt 4.8).

Hepatotoxicitet och leverskada, inklusive kolestas, gulsot, hepatit och leversvikt hos patienter som behandlas med ciklosporin har rapporterats i spontana och efterfrågade rapporter. De flesta rapporter gällde patienter med signifikanta komorbiditeter, underliggande tillstånd och andra påverkande faktorer inklusive infektiösa komplikationer och samtidig behandling med läkemedel med hepatotoxisk potential. Vissa fall med dödlig utgång har rapporterats, främst hos transplanterade patienter (se avsnitt 4.8). Noggrann kontroll av parametrar för utvärdering av leverfunktionen fordras och onormala värden kan kräva dosminskning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Äldre personer (från 65 år)

Hos äldre patienter bör njurfunktionen kontrolleras särskilt noga.

Kontroll av ciklosporinnivån (se avsnitt 4.2)

När Sandimmun Neoral används till transplanterade patienter är rutinmässiga kontroller av ciklosporinnivån i blodet en viktig säkerhetsåtgärd. För bestämning av ciklosporinnivån i helblod rekommenderas en specifik monoklonal antikropp (mätning av modersubstans). En HPLC-metod (high-performance liquid chromatography), som också mäter modersubstansen, kan också användas. Om plasma eller serum används ska ett standard-separationsprotokoll (tid och temperatur) följas. Vid de initiala kontrollerna av levertransplanterade patienter ska antingen den specifika monoklonala antikroppen användas, alternativt ska parallella mätningar med både den specifika monoklonala antikroppen och den icke-specifika monoklonala antikroppen utföras för att säkerställa en dos som ger adekvat immunsuppression.

Tillfälliga kontroller av ciklosporinnivån i blodet rekommenderas för icke-transplantaterade patienter, t.ex. när Sandimmun Neoral administreras samtidigt som substanser som kan interferera med ciklosporins farmakokinetik eller vid händelse av ovanlig klinisk respons (t.ex. utebliven effekt eller ökad intolerans mot läkemedlet såsom nedsatt njurfunktion).

Man måste ha i åtanke att ciklosporinnivån i blod, plasma eller serum endast är en av många faktorer som bidrar till patientens kliniska status. Resultaten bör därför endast användas som vägledning för dosering och vägas mot andra kliniska och laboratorievärden.

Hypertoni

Blodtrycket ska kontrolleras regelbundet under behandling med Sandimmun Neoral. Vid hypertoni måste lämplig antihypertensiv behandling sättas in. I första hand rekommenderas ett antihypertensivt medel som inte interfererar med ciklosporins farmakokinetik, t.ex. isradipin (se avsnitt 4.5).

Förhöjda blodfetter

Eftersom Sandimmun Neoral har rapporterats inducera en reversibel lätt ökning av blodfetterna rekommenderas att en lipidmätning görs före behandling och efter en månads behandling. Vid förhöjda blodfetter ska restriktioner avseende intag av fettrik föda och, om lämpligt, dosreducering övervägas.

Hyperkalemi

Ciklosporin ökar risken för hyperkalemi, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska även iakttas när ciklosporin administreras samtidigt som kaliumsparande läkemedel (t.ex. kaliumsparande diuretika, angiotensinkonverterande

enzymhämmare (ACE-hämmare), angiotensin II-receptorantagonister) och kaliuminnehållande läkemedel, liksom för patienter som står på kaliumrik kost. Kontroll av kaliumnivån rekommenderas i dessa fall.

Hypomagnesemi

Ciklosporin ökar elimineringen av magnesium. Detta kan leda till symtomatisk hypomagnesemi, särskilt vid tiden kring transplantationen. Kontroll av magnesiumnivån rekommenderas därför under denna period, särskilt vid neurologiska symtom eller tecken. Vid behov ska magnesiumtillskott ges.

Hyperurikemi

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med hyperurikemi.

Levande försvagade vacciner

Under behandling med ciklosporin kan en vaccination bli mindre effektiv. Användning av levande, försvagade vacciner ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Interaktioner

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av läkemedel som väsentligt ökar eller minskar plasmakoncentrationer av ciklosporin genom hämning eller inducering av CYP3A4 och/eller P-gp (se avsnitt 4.5).

Njurtoxicitet ska kontrolleras när användning av ciklosporin initieras tillsammans med aktiva substanser som ökar ciklosporinnivån eller med substanser som uppvisar nefrotoxisk synergier (se avsnitt 4.5). Patientens kliniska tillstånd ska noga

övervakas. Övervakning av nivåerna av ciklosporin i blodet och justering av ciklosporindosen kan behövas.

Samtidig administrering av ciklosporin och takrolimus ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Ciklosporin är en hämmare av CYP3A, transportproteinet P-gp och organiskt anjoniskt transportprotein (OATP) och kan öka plasmanivåer av läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för detta enzym och/eller transportprotein. Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av ciklosporin med sådana läkemedel, alternativt ska samtidig användning undvikas (se avsnitt och 4.5). Ciklosporin ökar exponeringen för HMG-CoA reductashämmare (statiner). Dosen för statiner ska minskas om de ges samtidigt med ciklosporin och samtidig användning av vissa statiner ska undvikas enligt respektive statins produktinformation. Statinbehandlingen måste tillfälligt avbrytas eller sättas ut helt hos patienter med tecken och symtom på myopati, eller hos dem med riskfaktorer som predisponerar för allvarlig njurskada, däribland njursvikt sekundärt till rabdomyolys (se avsnitt och 4.5).

Efter samtidig administrering av ciklosporin och *lerkanidipin* ökade AUC för lerkanidipin 3-faldigt och AUC för ciklosporin ökade med 21 %. Samtidig kombination av ciklosporin med lerkanidipin ska därför undvikas. Administrering av ciklosporin 3 timmar efter lerkanidipin gav ingen förändring i AUC för lerkanidipin, men AUC för ciklosporin ökade med 27 %. Kombinationen ska därför ges med försiktighet och med intervall om minst 3 timmar.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid icke-transplantationsindikationer

Patienter med nedsatt njurfunktion (undantaget patienter med nefrotiskt syndrom där viss grad av nedsatt njurfunktion är tillåten), okontrollerad hypertoni, okontrollerade infektioner eller någon typ av malignitet bör inte behandlas med ciklosporin.

Innan behandling inleds ska en tillförlitlig utvärdering av njurfunktionen vid baslinjen fastställas genom mätning av e-GFR vid minst två tillfällen. Njurfunktionen måste kontrolleras ofta under behandlingen för att dosjusteringar ska kunna göras (se avsnitt 4.2).

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid endogen uveit

Sandimmun Neoral ska administreras med försiktighet till patienter med neurologiskt Behçets syndrom. Neurologiskt status för dessa patienter ska följas noga.

Erfarenhet av användning av Sandimmun Neoral till barn med endogen uveit är begränsad.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid nefrotiskt syndrom

Patienter med onormal njurfunktion vid baslinjen ska initialt behandlas med 2,5 mg/kg/dygn och övervakas mycket noggrant.

Hos en del patienter kan det vara svårt att upptäcka en nedsatt njurfunktion som orsakats av Sandimmun Neoral, eftersom det nefrotiska syndromet i sig orsakar förändringar av njurfunktionen. Detta förklarar varför strukturella njurförändringar i sällsynta fall observerats vid behandling med Sandimmun Neoral utan förhöjt serumkreatinin. Njurbiopsi bör övervägas för patienter med steroidberoende "minimal change"-nefropati, som behandlats med Sandimmun Neoral under mer än ett år.

Hos patienter med nefrotiskt syndrom som behandlas med immunsuppressiva medel (inklusive ciklosporin) har enstaka fall av maligniteter (inklusive Hodgkins lymfom) rapporterats.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid reumatoid artrit

Efter 6 månaders behandling måste njurfunktionen utvärderas var 4:e till 8:e vecka, beroende på sjukdomens stabilitet, sammedicinering och samtidiga sjukdomar. Mer frekventa kontroller krävs när Sandimmun Neoral-dosen ökas, eller när samtidig behandling med NSAID sätts in eller dosökas. Det kan också bli nödvändigt att sätta ut Sandimmun Neoral om hypertoni som inte kan kontrolleras med lämplig terapi utvecklas under behandlingen.

Liksom vid annan immunsuppressiv långtidsbehandling måste den ökade risken för lymfoproliferativa sjukdomar beaktas. På grund av nefrotoxiska synergieffekter måste särskild försiktighet iakttas om Sandimmun Neoral ges i kombination med metotrexat.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid psoriasis

Utsättning av Sandimmun Neoral rekommenderas om hypertoni som inte kan kontrolleras med lämplig terapi utvecklas under behandlingen.

Äldre patienter bör endast behandlas vid funktionsnedsättande psoriasis, och njurfunktionen ska kontrolleras särskilt noga.

Erfarenhet av användning av Sandimmun Neoral till barn med psoriasis är begränsad.

Liksom hos patienter som står på konventionell immunsuppressiv behandling har utveckling av maligniteter (framförallt i huden) rapporterats hos psoriasispatienter som behandlas med ciklosporin. Hudförändringar som inte är typiska för psoriasis men som misstänks vara maligna eller premaligna bör biopseras innan behandling med Sandimmun Neoral påbörjas. Patienter med maligna eller premaligna hudförändringar bör endast behandlas med Sandimmun Neoral efter lämplig behandling av dessa hudförändringar och om inget annat alternativ finns för framgångsrik behandling.

Lymfoproliferativa sjukdomar har uppstått hos några enstaka patienter som behandlats med Sandimmun Neoral. Sjukdomarna svarade på omedelbar utsättning av läkemedlet.

Patienter som behandlas med Sandimmun Neoral bör inte samtidigt utsättas för ultraviolett B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid atopisk dermatit

Utsättning av Sandimmun Neoral rekommenderas om hypertoni som inte kan kontrolleras med lämplig terapi utvecklas under behandlingen.

Erfarenhet av användning av Sandimmun Neoral till barn med atopisk dermatit är begränsad.

Äldre patienter bör endast behandlas vid funktionsnedsättande atopisk dermatit, och njurfunktionen ska kontrolleras särskilt noga.

Benign lymfadenopati är vanligtvis associerat med skov av atopisk dermatit och försvinner undantagslöst spontant eller med en generell förbättring av sjukdomen.

Lymfadenopati som observeras vid ciklosporinbehandling ska kontrolleras regelbundet.

Lymfadenopati som kvarstår trots förbättring av sjukdomen bör biopsas som en försiktighetsåtgärd för att utesluta lymfom.

Aktiva infektioner av herpes simplex ska läka ut innan behandling med Sandimmun Neoral påbörjas. Om en infektion uppstår under behandling behöver behandlingen dock inte avbrytas annat än vid mycket svår infektion.

Hudinfektioner av *Staphylococcus aureus* är inte en absolut kontraindikation mot Sandimmun Neoral-behandling, men bör behandlas med lämpliga antibakteriella medel. Peroralt erytromycin bör undvikas på grund av dess kända potential att öka ciklosporinkoncentrationen i blodet (se avsnitt 4.5). Finns inget alternativ rekommenderas noggrann uppföljning av blodnivån av ciklosporin, njurfunktionen och eventuella biverkningar av ciklosporin.

Patienter som behandlas med Sandimmun Neoral bör inte samtidigt utsättas för ultraviolett B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Pediatrisk användning vid andra indikationer än vid transplantation
Förutom som behandling av nefrotiskt syndrom finns ingen adekvat erfarenhet av Sandimmun Neoral. Användning till barn under 16 år

för andra indikationer än vid transplantation, undantaget nefrotiskt syndrom, kan inte rekommenderas.

Särskilda hjälpämnen: Makrogolglycerolhydroxistearat (polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja)

Sandimmun Neoral innehåller makrogolglycerolhydroxistearat (polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja) vilket kan ge magbesvär och diarré.

Särskilda hjälpämnen: Etanol

Sandimmun Neoral innehåller 10, 25, 50, 100 mg alkohol (etanol) per 10, 25, 50, 100 mg Sandimmun Neoral kapsel, motsvarande 11,8 volymprocent. En 500 mg-dos av Sandimmun Neoral innehåller 500 mg etanol, motsvarande nästan 13 ml öl eller 5 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Särskilda hjälpämnen: Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 10, 25, 50, 100 mg kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med läkemedel

Av de många läkemedel som rapporterats interagera med ciklosporin redovisas nedan de där interaktionerna är väl underbyggda och bedöms ge kliniska konsekvenser.

Det är känt att olika preparat ökar eller minskar ciklosporinnivån i plasma eller helblod, oftast genom hämning eller induktion av enzymer som deltar i elimineringen av ciklosporin, särskilt CYP3A4.

Ciklosporin hämmar också CYP3A4, transportproteinet P-gp samt organiskt anjoniskt transportprotein (OATP) och kan öka plasmanivåer av läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för detta enzym och/eller transportprotein.

Läkemedel som är kända för att minska eller öka ciklosporins biotillgänglighet: Hos transplanterade patienter måste ciklosporinnivån kontrolleras ofta och vid behov ska ciklosporindosen justeras, särskilt vid in- eller utsättning av ett samadministrerat läkemedel. Hos icke-transplanterade patienter är sambandet mellan blodnivå och klinisk effekt inte helt fastställt. Om läkemedel som höjer ciklosporinnivån ges samtidigt kan täta utvärderingar av njurfunktionen och noggrann övervakning av ciklosporinrelaterade biverkningar vara mer lämpligt än kontroller av ciklosporinnivån i blodet.

Läkemedel som sänker ciklosporinnivån

Alla inducerare av CYP3A4 och/eller P-gp förväntas minska ciklosporinnivån. Exempel på läkemedel som minskar ciklosporinnivån är:

Barbiturater, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin; nafcillin, intravenöst sulfamidin; probukol, orlistat, Hypericum perforatum (johannesört), tiklopidin, sulfinpyrazon, terbinafin och bosentan.

Produkter som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört) får inte användas samtidigt med Sandimmun Neoral på grund av risken för minskade ciklosporinnivåer i blodet och därigenom minskad effekt (se avsnitt 4.3).

Rifampicin inducerar metabolismen av ciklosporin i såväl tarm som lever. Ciklosporindosen kan behöva ökas 3- till 5-faldigt vid samadministrering.

Oktreotid minskar oral absorption av ciklosporin och en 50 % ökning av ciklosporindosen eller övergång till intravenös administrering kan bli nödvändigt.

Läkemedel som höjer ciklosporinnivån

Alla hämmare av CYP3A4 och/eller P-gp kan leda till ökad ciklosporinnivå, t.ex.:

Nikardipin, metoklopramid, p-piller, metylprednisolon (i hög dos), allopurinol, cholsyra och derivat av denna, proteashämmare; imatinib; kolchicin, nefazodon.

Makrolidantibiotika: Erytromycin kan 4- till 7-faldigt öka ciklosporinexponeringen, i vissa fall med njurtoxicitet som följd. *Klaritromycin* har rapporterats öka ciklosporinexponeringen tvåfaldigt. *Azitromycin* ökar ciklosporinnivån cirka 20 %.

Azolantimykotika: Ketokonazol, flukonazol, itraakonazol och vorikonazol kan mer än 2-faldigt öka ciklosporinexponeringen.

Verapamil ökar 2- till 3-faldigt blodkoncentrationen av ciklosporin.

Samtidig administrering med *telaprevir* ledde till en cirka 4,64-faldig ökning av dosnormaliserad exponering (AUC) för ciklosporin.

Amiodaron ökar plasmakoncentrationen av ciklosporin kraftigt samtidigt som en stegring av serumkreatinin ses. Interaktioner kan

inträffa lång tid efter utsättning av preparatet eftersom amiodaron har en mycket lång halveringstid (ca 50 dagar).

Danazol har rapporterats öka blodkoncentrationen av ciklosporin med ca 50 %.

Diltiazem (vid doser om 90 mg/dygn) kan öka plasmakoncentrationen av ciklosporin med upp till 50 %.

Imatinib kan öka ciklosporinexponering och $C_{\max}$ med cirka 20 %.

Cannabidiol (P-gp-hämmare): Förhöjda nivåer av en annan kalcineurinhämmare i blodet har rapporterats vid samtidig användning med cannabidiol. Denna interaktion kan bero på hämning av utflödet av intestinalt P-gp, med ökad biotillgänglighet av kalcineurinhämmaren som följd. Samtidig administrering av ciklosporin och cannabidiol ska därför utföras med försiktighet, med noggrann övervakning av biverkningar. Hos transplanterade patienter ska dalkoncentrationerna av ciklosporin i helblod övervakas och ciklosporindosen justeras vid behov. Hos patienter som inte har genomgått transplantation ska övervakning av nivåerna av ciklosporin i blodet övervägas, vid behov med dosjustering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Interaktioner med födoämnen

Samtidigt intag av grapefrukt och grapefruktjuice har rapporterats öka ciklosporins biotillgänglighet.

Kombinationer med ökad risk för nefrotoxicitet

Försiktighet ska iakttas vid användning av ciklosporin tillsammans med andra aktiva substanser som uppvisar nefrotoxiska

synergieffekter, till exempel: *aminoglykosider (inklusive gentamycin, tobramycin), amfotericin B, ciprofloxacin, vankomycin, trimetoprim (+ sulfametoxazol); fibrinsyraderivat (tex. bezafibrat, fenofibrat); NSAID (inklusive diklofenak, naproxen, sulindak); melfalan, histamin H₂-receptorantagonister (tex. cimetidin, ranitidin) och metotrexat (se avsnitt 4.4).*

Vid samtidig användning av läkemedel som uppvisar nefrotoxiska synergieffekter, ska njurfunktionen noggrant kontrolleras. Om njurfunktionen påtagligt försämras, ska läkemedlet som ges samtidigt med ciklosporin ges i lägre dos alternativt annan behandling övervägas.

Samtidig användning av ciklosporin och takrolimus ska undvikas på grund av risken för nefrotoxicitet och farmakokinetisk interaktion via CYP3A och/eller Pgp (se avsnitt 4.4).

Effekter av DAA terapi

Farmakokinetiken för ciklosporin kan påverkas av förändringar i leverfunktionen under DAA- terapi, relaterat till clearance av HCV-virus. En noggrann övervakning och potentiell dosjustering av ciklosporin är motiverat för att säkerställa fortsatt effekt.

Effekter av ciklosporin på andra läkemedel

Ciklosporin är en hämmare av CYP3A, transportproteinet (Pgp) och organiskt anjoniskt transportprotein (OATP). Samtidig administrering av läkemedel som är substrat för CYP3A, Pgp och OATP och ciklosporin kan öka plasmanivåerna av de läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för detta enzym och/eller transportprotein.

Vissa exempel anges nedan:

Ciklosporin kan minska clearance av *digoxin*, *kolchicin*, *HMG-CoA reductashämmare (statiner)* och *etoposid*. Om några av dessa läkemedel används samtidigt med ciklosporin är en noggrann klinisk observation nödvändig för att möjliggöra tidig upptäckt av toxiska manifestationer av läkemedlen, följt av dosreduktion eller utsättning. Dosen för statiner ska minskas och samtidig användning av vissa statiner ska undvikas enligt respektive statins produktinformation om de ges samtidigt med ciklosporin. Förändringar i exponeringen av statiner som vanligen används med ciklosporin finns sammanställda i tabell 1. Statinbehandlingen måste tillfälligt avbrytas eller sättas ut helt hos patienter med tecken och symtom på myopati, eller hos dem med riskfaktorer som predisponerar för allvarlig njurskada, däribland njursvikt sekundärt till rabdomyolys.

Tabell 1 Sammanställning av förändringar i exponeringen av statiner som vanligen används med ciklosporin

Statin	Tillgängliga doser	Förändring i exponering med ciklosporin (faldig ökning)
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

Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av ciklosporin och lerkanidipin (se avsnitt 4.4).

Efter samtidig administrering av ciklosporin och *aliskiren* ökade $C_{\max}$ för aliskiren (ett Pgp-substrat) cirka 2,5 gånger och AUC cirka 5 gånger. Den farmakokinetiska profilen för ciklosporin förändrades dock inte signifikant. Samtidig administrering av ciklosporin och aliskiren rekommenderas inte (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering med dabigatranetexilat rekommenderas inte på grund av ciklosporins Pgp-hämmande aktivitet (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av *nifedipin* och ciklosporin kan resultera i en ökad frekvens av gingivahyperplasi jämfört med vad som setts när ciklosporin ges ensamt.

Samtidig användning av *diklofenak* och ciklosporin har visats ge en signifikant ökning av diklofenaks biotillgänglighet, som skulle kunna leda till reversibel nedsättning av njurfunktionen. Den ökade biotillgängligheten för diklofenak orsakas sannolikt av en minskning av dess höga första passage-effekt. Om NSAID-preparat med låg första passage-effekt (tex. acetylsalicylsyra) ges tillsammans med ciklosporin förväntas ingen ökning av deras biotillgänglighet.

Ökningar av serumkreatinin har observerats i studier där *everolimus* eller *sirolimus* användes i kombination med max-dos ciklosporin mikroemulsion. Effekten är ofta reversibel vid sänkning av ciklosporindosen. Everolimus och sirolimus hade endast obetydlig inverkan på ciklosporins farmakokinetik. Samtidig

administrering av ciklosporin ökar signifikant blodnivåerna av everolimus och sirolimus.

Försiktighet ska iakttas när ciklosporin används samtidigt som kaliumsparande läkemedel (tex. kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister) eller *kaliuminnehållande läkemedel*, eftersom dessa kan leda till betydande ökningar av serumkalium (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin kan ge ökade plasmakoncentrationer av *repaglinid* och därigenom öka risken för hypoglykemi.

Samtidig administrering av *bosentan* och ciklosporin till friska frivilliga ledde till en flerfaldig ökning av bosentanexponeringen och en 35 % sänkning av ciklosporinexponeringen. Samtidig administrering av ciklosporin och bosentan rekommenderas inte (se stycket ovan "Läkemedel som sänker ciklosporinnivån" och avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av multipla doser *ambrisentan* och ciklosporin till friska frivilliga ledde till en cirka 2-faldig ökning av ambrisentanexponeringen, medan ciklosporinexponeringen ökade marginellt (cirka 10 %).

En signifikant förhöjd exponering för *antracyklinantibiotika* (tex. *doxorubicin*, *mitoxantron*, *daunorubicin*) sågs hos onkologipatienter som samtidigt behandlades intravenöst med antracyklinantibiotika och mycket höga doser ciklosporin.

Under behandling med ciklosporin kan en vaccination bli mindre effektiv och användning av levande, försvagade vacciner ska undvikas.

Interaktioner som minskar andra läkemedelsnivåer

Samtidig administrering av ciklosporin och mykofenolatnatrium eller mykofenolatomfetil hos transplanterade patienter kan minska den genomsnittliga exponeringen av mykofenolsyra med 20-50% jämfört med andra immunsuppressiva medel. Denna information bör beaktas, särskilt vid avbrott eller utsättning av ciklosporinbehandling.

Samtidig administrering av en engångsdos ciklosporin (200mg eller 600mg) med en engångsdos av eltrombopag (50mg) minskade AUC_{inf} för eltrombopag i plasma med mellan 18% och 24% och C_{max} med mellan 25% och 39%. Dosjustering av eltrombopag är tillåten under behandlingens gång baserat på patientens trombocytantal. Trombocytantalet ska övervakas minst en gång i veckan i 2 till 3 veckor när eltrombopag administreras samtidigt med ciklosporin. Eltrombopagdosen kan behöva ökas baserat på dessa trombocytantal.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata eller välkontrollerade kliniska studier hos gravida kvinnor som använder ciklosporin. Det finns en måttlig mängd data om användning av ciklosporin hos gravida patienter från erfarenheter efter godkännande för försäljning, inklusive

transplantationsregister och publicerad litteratur med majoriteten av fallen tillgängliga från transplantationsmottagare. Gravida kvinnor som får immunsuppressiv behandling efter transplantation, däribland ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper risk för prematur förlossning (<37 veckor).

Embryo-fosterutvecklingsstudier (EFD) på råttor och kaniner med ciklosporin har visat embryofetal toxicitet vid dosnivåer under den maximala rekommenderade humana dosen (MRHD) baserat på kroppsytta (BSA) (se avsnitt 5.3)

Sandimmun Neoral ska inte användas under graviditet såvida inte den potentiella fördelen för modern överväger den potentiella risken för fostret. Etanolinnehållet i Sandimmun Neoral-beredningarna ska också beaktas för gravida kvinnor (se avsnitt 4.4).

Publicerade data från National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR), beskrev utfall av graviditet hos kvinnliga mottagare av njurtransplantationer (482), levertransplantationer (97) och hjärttransplantationer (43) som fick ciklosporin. Data indikerade framgångsrika graviditeter med en andel levandefödda på 76 % och 76,9 % respektive 64 % hos njur-, lever- och hjärttransplanterade. För tidig förlossning (<37 veckor) rapporterades hos 52 %, 35 % respektive 35 % av njur-, lever- och hjärttransplantationsmottagarna.

Frekvensen av missfall och allvarliga fosterskador rapporterades vara jämförbara med de som observerades i den allmänna befolkningen. En potentiell direkt effekt av ciklosporin på maternell hypertoni, havandeskapsförgiftning, infektioner eller diabetes kunde inte uteslutas med tanke på de begränsningar som finns i

register och säkerhetsrapportering efter godkännandet för försäljning.

Ett begränsat antal observationer hos barn som exponerats för ciklosporin *in utero* är tillgängliga, upp till en ålder av cirka 7 år. Njurfunktionen och blodtrycket hos dessa barn var normalt.

Amning

Ciklosporin överförs i bröstmjolk. Mödrar som behandlas med Sandimmun Neoral ska inte amma på grund av risken för allvarliga läkemedelsbiverkningar av Sandimmun Neoral hos nyfödda/spädbarn som ammas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avstå från läkemedelsbehandlingen efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för det nyfödda/spädbarnet och behandling för modern.

Begränsade data visade att koncentrationsförhållandet mellan mjolk och moderns blod för ciklosporin var i intervallet 0,17 till 1,4. Baserat på intaget av spädbarnsmjolk var den högsta uppskattade ciklosporindosen som intogs av ett helammat barn cirka 2 % av moderns viktjusterade dos.

Etanolinnehållet i Sandimmun Neoral-beredningarna ska också beaktas för kvinnor som ammar (se avsnitt 4.4)

Fertilitet

Det finns begränsad mängd data om effekten av Sandimmun Neoral på fertilitet hos människa (se avsnitt 5.3). Inga negativa effekter på fertiliteten observerades hos han- och honråttor upp till 15 mg/kg/dag (under MRHD baserat på BSA) (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sandimmun Neoral kan orsaka neurologiska störningar och synstörningar (se avsnitt 4.8). Sandimmun Neoral kan ha en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet ska iakttas vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

Inga studier på påverkan av Sandimmun Neoral på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De viktigaste biverkningarna som observerats i kliniska prövningar och har samband med administrering av ciklosporin omfattar nedsatt njurfunktion, tremor, hirsutism, hypertoni, diarré, anorexi, illamående och kräkningar.

Många biverkningar associerade med ciklosporinbehandling är dosberoende och svarar på dosreduktion. Det totala biverkningsspektrat för de olika indikationerna är i princip detsamma, men det föreligger dock skillnader i incidens och allvarlighetsgrad. Som följd av de högre initialdoserna och längre underhållsbehandling som är nödvändig efter transplantation förekommer biverkningar mer frekvent och är vanligtvis allvarligare hos transplanterade patienter än hos patienter som behandlas för andra indikationer.

Infektioner och infestationer

Patienter som får immunsuppressiv behandling, inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad

risk för infektioner (viral, bakteriella, svampinfektioner, parasitinfektioner) (se avsnitt 4.4). Såväl generaliserade som lokala infektioner kan förekomma. Redan existerande infektioner kan också förvärras och reaktivering av polyomavirusinfektioner kan leda till polyomavirusassocierad nefropati (PVAN) eller till JC-virusassocierad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Allvarliga fall och/eller dödsfall har rapporterats.

Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)

Patienter som får immunsuppressiv behandling, inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk att utveckla lymfom eller lymfoproliferativa sjukdomar och andra maligniteter, särskilt i huden. Malignitetsfrekvensen ökar med behandlingens intensitet och längd (se avsnitt 4.4). Vissa maligniteter kan vara dödliga.

Sammanfattning i tabellform av biverkningar vid kliniska studier

Biverkningar från kliniska prövningar (tabell 2) är förtecknade efter MedDRA-databasen om klassificering av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med de vanligast förekommande biverkningarna först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom bygger frekvenskategorin för respektive biverkning på följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Läkemedelsbiverkningar vid kliniska prövningar

Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Leukopeni
Mindre vanliga	Trombocytopeni, anemi
Sällsynta	Hemolytiskt uremiskt syndrom, mikroangiopatisk hemolytisk anemi
Ingen känd frekvens*	Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopen purpura
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Hyperlipidemi
Vanliga	Hyperglykemi, anorexi, hyperurikemi, hyperkalemi, hypo magnesemi
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Tremor, huvudvärk
Vanliga	Konvulsioner, parestesi
Mindre vanliga	Encefalopati inklusive posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), tecken och symtom som konvulsioner, konfusion, desorientering, sänkt medvetandegrad, agitation, insomni, synrubbningar, kortikal blindhet, koma, pares och cerebellär ataxi
Sällsynta	Motorisk polyneuropati
Mycket sällsynta	Optiskt disködem inklusive papillödem, eventuellt med

	försämrad syn sekundärt till godartad intrakraniell tryckstegring
Ingen känd frekvens*	Migrän
Öron och balansorgan	
Ingen känd frekvens*	Hörselnedsättning [#]
Blodkärl	
Mycket vanliga	Hypertoni
Vanliga	Blodvallningar
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, kräkningar, obehag/smärtor i buken, diarré, gingivahyperplasi, peptiskt ulcus
Sällsynta	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Vanliga	Störd leverfunktion (se avsnitt 4.4).
Ingen känd frekvens*	Hepatotoxicitet och leverskador inklusive kolestas, gulsot, hepatit och leversvikt, i vissa fall fatal (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Hirsutism
Vanliga	Akne, hypertrikos
Mindre vanliga	Allergiska hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Muskelkramper, myalgi
Sällsynta	Muskelsvaghet, myopati
Ingen känd frekvens*	Smärta i nedre extremiteter

Njurar och urinvägar	
Mycket vanliga	Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Sällsynta	Menstruationsrubbningar, gynek omasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Pyrexia, trötthet
Mindre vanliga	Ödem, viktökning

* Biverkningar som rapporterats efter godkännandet för försäljning där biverkningsfrekvensen inte är känd på grund av avsaknad en reell nämnare.

Hörselnedsättning har rapporterats efter godkännandet för försäljning hos patienter med höga nivåer av ciklosporin.

Andra biverkningar efter godkännande för försäljning

Hepatotoxicitet och leverskada, inklusive kolestas, gulsot, hepatit och leversvikt hos patienter som behandlas med ciklosporin har rapporterats i spontana och efterfrågade rapporter. De flesta rapporterna gällde patienter med signifikanta komorbiditeter, underliggande tillstånd och andra påverkande faktorer inklusive infektiösa komplikationer och samtidig behandling med läkemedel med hepatotoxisk potential. Vissa fall med dödlig utgång har rapporterats, främst hos transplanterade patienter (se avsnitt 4.4).

Akut och kronisk nefrotoxicitet

Patienter som behandlas med kalcineurinhämmare (CNI), inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk för akut eller kronisk nefrotoxicitet. Rapporter från kliniska prövningar och efter marknadsgodkännandet har förekommit i

samband med användning av Sandimmun Neoral. Vid fall av akut nefrotoxicitet rapporterades rubbningar av jonhomeostasen såsom hyperkalemi, hypomagnesemi och hyperurikemi. Rapporterade fall av kroniska morfologiska förändringar omfattade hyalinos i arterioler, tubulär atrofi och interstitiell fibros (se avsnitt 4.4).

Smärta i nedre extremiteter

Enstaka fall av smärta i nedre extremiteter har rapporterats i samband med ciklosporin. Smärta i nedre extremiteter har också noterats som en del av smärtsyndrom inducerad av kalcineurinhämmare (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS)).

Pediatrisk population

Barn från 1 års ålder har inkluderats i kliniska studier där standarddoser av oralt ciklosporin användes. Säkerhetsprofilen var jämförbar med den för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

LD₅₀ för ciklosporin oralt är 2 329 mg/kg hos mus, 1 480 mg/kg hos råtta och >1 000 mg/kg hos kanin. LD₅₀ intravenöst är 148 mg/kg hos mus, 104 mg/kg hos råtta och 46 mg/kg hos kanin.

Symtom

Erfarenhet av akut överdosering av ciklosporin är begränsad. Perorala doser av ciklosporin på upp till 10 g (cirka 150 mg/kg) har tolererats med relativt lindriga kliniska symtom, såsom kräkningar, sömnhet, huvudvärk, takykardi och, hos ett fåtal patienter, relativt allvarlig men reversibel njurfunktionsnedsättning. Svåra symtom på intoxikation har emellertid rapporterats efter oavsiktlig parenteral överdosering av ciklosporin till prematura barn.

Behandling

Vid all överdosering ska allmänna understödande åtgärder sättas in och symptomatisk behandling ges. Framkallad kräkning och ventrikelsköljning kan vara av värde inom de första timmarna efter peroralt intag. Ciklosporin är inte dialyserbart i någon större utsträckning och elimineras inte heller väl genom hemoperfusion med aktivt kol.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, kalcineurinhämmare, ATC-kod: L04AD01

Ciklosporin (även känt som cyklosporin A) är en cyklisk polypeptid innehållande 11 aminosyror. Det är ett potent immunsuppressivt medel, som hos djur förlänger överlevnaden av allogena transplantat av hud, hjärta, njurar, pankreas, benmärg, tunntarm

och lungor. Studier visar att ciklosporin hämmar utvecklingen av cellmedierade reaktioner, inklusive avstötning av allogena transplantat, fördröjd kutan överkänslighet, experimentell allergisk encefalomyelit, Freund´s adjuvant artrit, graft-versus-host disease (GVHD) och T-cellsberoende antikroppsbildning. På cellnivå hämmar ciklosporin produktion och frisättning av lymfokiner, inklusive interleukin 2 (T-cell growth factor, TCGF). Ciklosporin förefaller blockera vilande lymfocyter i G_0 - eller G_1 -fas i cellcykeln, samt hämma den antigeninducerade frisättningen av lymfokiner från aktiverade T-celler.

Alla tillgängliga fakta visar att ciklosporin har en specifik och reversibel verkan på lymfocyter. Till skillnad från cytostatika hämmar det inte hematopoesen eller fagocyternas funktion.

Lyckade transplantationer av organ och benmärg har utförts på människa där man använt ciklosporin för att förhindra och behandla avstötning och GVHD. Ciklosporin har med framgång använts vid levertransplantation till såväl hepatit C-positiva som -negativa patienter. Gynnsamma effekter av ciklosporinbehandling har också visats vid flera olika tillstånd som är kända för eller anses vara av autoimmunt ursprung.

Pediatrisk population

Ciklosporin har visats vara effektivt vid steroidberoende nefrotiskt syndrom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av Sandimmun Neoral uppnås maximal blodkoncentration av ciklosporin inom 1-2 timmar. Absolut oral

biotillgänglighet för ciklosporin efter administrering av Sandimmun Neoral är 20–50 %. AUC och $C_{\max}$ minskade med cirka 13 respektive 33 % när Sandimmun Neoral gavs med en fettrik måltid. Förhållandet mellan administrerad dos och exponering (AUC) för ciklosporin är linjärt inom det terapeutiska dosintervallet. Den inter- och intraindividuell variabiliteten är cirka 10–20 % för AUC och $C_{\max}$. Sandimmun Neoral lösning och mjuka gelatinkapslar är bioekvivalenta.

Administrering av Sandimmun Neoral ger ett 59 % högre $C_{\max}$ och cirka 29 % högre biotillgänglighet än Sandimmun. Tillgängliga data visar att dalvärdena för ciklosporinkoncentrationen i helblod efter 1:1-byte från Sandimmun mjuka gelatinkapslar till Sandimmun Neoral mjuka gelatinkapslar är jämförbara och fortfarande ligger inom det önskade terapeutiska intervallet. Administrering av Sandimmun Neoral förbättrar doslinjäriteten för ciklosporinexponeringen (AUC_B). Man får också en jämnare absorptionsprofil med mindre påverkan av samtidigt födointag och dygnsrytm än för Sandimmun.

Distribution

Ciklosporin distribueras till stor del utanför blodbanan, med en skenbar distributionsvolym om 3,5 l/kg. I blodet återfinns 33–47 % i plasma, 4–9 % i lymfocyter, 5–12 % i granulocyter och 41–58 % i erytrocyter. I plasma är ciklosporin till 90 % proteinbundet, framför allt till lipoproteiner.

Metabolism

Ciklosporin metaboliseras i stor utsträckning till omkring 15 metaboliter. Metabolism sker huvudsakligen i levern via cytokrom

P450 3A4 (CYP3A4), och de huvudsakliga metaboliseringsvägarna är mono- och dihydroxylering samt N-demetylering vid olika platser på molekylen. Alla metaboliter som hittills identifierats innehåller den intakta peptidstrukturen av modersubstansen, varav vissa har svag immunsuppressiv aktivitet (upp till en tiondel av oförändrat läkemedel).

Eliminering

Eliminering sker huvudsakligen via gallan. Endast 6 % av den orala dosen utsöndras i urinen och endast 0,1 % utsöndras i urinen som oförändrad modersubstans.

Vad gäller terminal halveringstid för ciklosporin är rapporterade data mycket varierande beroende på använd analysmetod och målpopulation. Den terminala halveringstiden varierade mellan 6,3 timmar hos friska frivilliga och 20,4 timmar hos patienter med svår leversjukdom (se avsnitt 4.2 och 4.4). Elimineringshalveringstiden hos njurtransplanterade patienter var cirka 11 timmar med en spridning mellan 4 och 25 timmar.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

I en studie på patienter med terminal njursvikt var systemiskt clearance ungefär två tredjedelar av genomsnittligt systemiskt clearance hos patienter med normal njurfunktion. Mindre än 1 % av administrerad dos avlägsnas genom dialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

En cirka 2 till 3-faldig ökning av ciklosporinexponering kan observeras hos patienter med nedsatt leverfunktion. I en studie på patienter med svår leversjukdom och biopsibekräftad cirros var

terminal halveringstid 20,4 timmar (mellan 10,8 och 48,0 timmar) jämfört med 7,4–11,0 timmar hos friska försökspersoner.

Pediatriisk population

Farmakokinetiska data från pediatriiska patienter som fått Sandimmun Neoral eller Sandimmun är mycket begränsade. Hos 15 njurtransplanterade patienter i åldern 3-16 år var ciklosporins blodclearance efter intravenös administrering $10,6 \pm 3.7$ ml/min/kg (analysmetod: Cyclo-trac specifik RIA). I en studie med 7 njurtransplanterade patienter i åldern 2-16 år var intervallet för ciklosporin-clearance 9,8-15,5 ml/min/kg. Hos 9 levertransplanterade patienter i åldern 0,5-5,6 år var clearance $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (analysmetod: HPLC). Jämfört med transplanterad vuxenpopulation är skillnaden i biotillgänglighet mellan Sandimmun Neoral och Sandimmun hos barn jämförbar med den som observerats hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ciklosporin gav inga tecken på teratogena effekter hos råttor och kaniner vid oral applicering (upp till 300 mg/kg/dag). Ciklosporin var embryo- och fostertoxiskt, vilket indikeras av minskad fostervikt tillsammans med relaterade skelettfördröjningar. NOEL är under den maximala rekommenderade humandosen (MRHD) baserat på kroppsytan (BSA). Dräktiga råttor, som fick 6 och 12 mg/kg/dag ciklosporin intravenöst (under MRHD baserat på BSA), hade foster med en ökad förekomst av ventrikulär septumdefekt.

I två publicerade studier uppvisade kaniner som exponerats för ciklosporin i uterus (10 mg/kg/dygn subkutan) ett minskat antal nefron, njurhypertrofi, systemisk hypertension och progressiv

njurinsufficiens upp till 35 veckors ålder. Dessa fynd har inte visats hos andra arter och relevansen för människa är okänd.

I en peri- och postnatal utvecklingsstudie på råttor ökade ciklosporin mortalitet före och efter implantation hos avkommor och minskade viktökningen hos överlevande ungar vid den högsta dosen på 45 mg/kg/dag. NOEL ligger under MRHD baserat på BSA.

I en fertilitetsstudie på råttor observerades inga negativa effekter på fertilitet och reproduktion upp till 15 mg/kg/dag (under MRHD baserat på BSA) hos han- och honråttor.

Ciklosporin har testats i ett antal *in vitro* och *in vivo* genotoxicitetsstudier. Ingen kliniskt relevant mutagen potential påvisades.

Karcinogenicitetsstudier har utförts på han- och honråttor och möss. Under en 78 veckor lång studie på möss som fick doser om 1, 4 och 16 mg/kg/dygn, fann man en statistiskt signifikant tendens till lymfocytiskt lymfom hos honorna. Incidensen av hepatocellulära karcinom till hanmöss som fick medeldosen översteg kontrollvärdet signifikant. I 24-månadersstudien på råttor som fick 0,5, 2 och 8 mg/kg/dygn översteg antalet fall av öcellsadenom i pankreas signifikant kontrollfrekvensen vid den låga dosen. De hepatocellulära karcinomen och öcellsadenomen var inte dosrelaterade.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Alfa-tokoferol

Vattenfri etanol

Propylenglykol

Majsolja (mono-di-triglycerider)

Makrogolglycerolhydroxistearat / polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja

Kapselhölje

Svart järnoxid (E 172) (endast 25 mg och 100 mg kapslar)

Titandioxid (E 171)

Glycerol 85 %

Propylenglykol

Gelatin

Kapseltryck

Karmin (E 120)

Aluminiumkloridhexahydrat

Natriumhydroxid

Propylenglykol

Hypromellos / Hydroxipropylmetylcellulosa 2910

Isopropanol/ Isopropylalkohol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen.

Fuktkänsligt. En ökning i temperatur upp till 30 °C under maximalt 3 månader påverkar inte produktens kvalitet. Sandimmun Neoral kapslar ska förvaras i tryckförpackningen tills de ska intagas. När

ett blister öppnas känns en karaktäristisk lukt. Det är normalt och innebär inte att det är något fel på kapseln.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackningar av dubbelsidigt aluminium bestående av en polyamid/aluminium/polyvinylklorid (PA/AL/PVC) botten och aluminiumfolie på ovansidan.

Förpackningsstorlekar: 60 st (kapslar 10 mg) eller 50 st (kapslar 25, 50 och 100 mg).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Sverige AB
Box 1218
164 28 Kista

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 13540
25 mg: 12308
50 mg: 12309

100 mg: 12310

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: Kapslar 10 mg 1997-08-08

Kapslar 25 mg 1994-09-09

Kapslar 50 mg 1994-09-09

Kapslar 100 mg 1994-09-09

Förnyat godkännande: Kapslar 10 mg 2012-09-27

Kapslar 25 mg 2012-09-27

Kapslar 50 mg 2012-09-27

Kapslar 100 mg 2012-09-27

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-07-10

Ytterligare information om detta läkemedel finns på

Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>