FASS

Ciklosporin IVAX

Teva

Kapsel, mjuk 25 mg
(gula kapslar märkta ”timglas” logotype och ”25 mg”)

Immunsuppressivum

Aktiv substans:
Ciklosporin

ATC-kod:
L04AD01

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Ciklosporin IVAX kapsel, mjuk 25 mg, 50 mg och 100 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-01-24.

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 eller steroidresistent nefrotiskt syndrom orsakat av primär glomerulär sjukdom som "minimalchange" nefropati, , fokal och segmentel glomeruloskleros, eller membranös glomerulonefrit. Ciklosporin Ivax kan användas för att inducera och upprätthålla remission. Det kan också användas för att upprätthålla steroidinducerad remission och möjliggöra utsättning av steroidbehandling.

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

Atopisk dermatit
Ciklosporin Ivax är indicerat för patienter med svår atopisk dermatit när systemisk behandling krävs.

Reumatoid artrit
Behandling av svår, aktiv reumatoid artrit.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Blandbarhet.
Kombination med produkter som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört) (se avsnitt Interaktioner)
Kombination med läkemedel som är substrat för transportproteinet P-glykoprotein 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 Interaktioner).

Dosering

Dosering
Dosangivelserna för peroral administrering är endast avsedda som riktlinjer.

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

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

Transplantation

Organtransplantation
Behandling med Ciklosporin Ivax 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 till 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 ciklosporin 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 en annan beredningsform av ciklosporin (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 Ciklosporin Ivax 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 Ciklosporin Ivax 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 Ciklosporin Ivax behövas eller intravenös behandling.

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 dos er av ciklosporin bör användas för att behandla mild, kronisk GVHD.

Andra indikationer än vid transplantation
När ciklosporin 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 ciklosporin kan orsaka försämrad njurfunktion måste njurfunktionen kontrolleras ofta. Om e-GFR minskar med mer än 25 % under baslinjevärdet vid mer än ett mättillfälle måste ciklosporindosen reduceras med 25–50 %. Om minskningen av e-GFR från baslinjen överstiger 35 % ska ytterligare dosreducering av ciklosporin 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 ciklosporinbehandlingen sättas ut (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 ciklosporin 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 någon annan beredningsform av ciklosporin (koncentrat till infusionsvätska) används ska särskild hänsyn tas så att en adekvat intravenös dos administreras som motsvarar den orala dosen. Samråd med läkare som har erfarenhet av användning av ciklosporin rekommenderas.

Dygnsdosen får aldrig överskrida 5 mg/kg, utom 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 ciklosporin 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 ciklosporin 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.

Ciklosporin i kombination med låga doser orala kortikosteroider rekommenderas om effekten av enbart ciklosporin 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 ciklosporin 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.

Psoriasis

Behandling med ciklosporin 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 överskrida 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 Varningar och försiktighet).

Initiala doser om 5 mg/kg/dygn kan vara motiverade för patienter vars sjukdom kräver snabb förbättring. När tillfredsställande respons uppnåtts kan behandlingen med ciklosporin avbrytas. Vid återfall återupptas behandlingen med ciklosporin 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 ciklosporin 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 ciklosporin. Återfall kan behandlas med en ny behandlingsomgång med ciklosporin.

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.

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 ciklosporin kan behövas för full effekt.

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

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

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 Farmakokinetik). Noggrann övervakning av njurfunktionen rekommenderas dock på grund av dess nefrotoxiska potential (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet). 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 Varningar och försiktighet och Farmakokinetik), 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 pediatriska patienter högre doser ciklosporin per kilo kroppsvikt än vuxna.

Användning av ciklosporin till barn för andra icke-transplantationsindikationer än nefrotiskt syndrom kan inte rekommenderas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Äldre personer (från 65 år)
Erfarenhet av behandling av äldre personer med ciklosporin är begränsad.

I kliniska prövningar av 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.
Ciklosporin kapslarna ska sväljas hela

Varningar och försiktighet

Medicinsk övervakning
Ciklosporin 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 skall 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 ciklosporin, 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 patienter mer mottagliga för ett antal olika bakteriella, svamp-, parasit- och virusinfektioner, ofta med opportunistiska patogener. Aktivering av latenta 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 nytillkomna 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 ciklosporin. 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 Dosering och Biverkningar).

Levertoxicitet

Ciklosporin kan också orsaka dosberoende och reversibla ökningar av serumbilirubin och leverenzymer (se avsnitt Biverkningar). 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 Biverkningar). Noggrann kontroll av parametrar för utvärdering av leverfunktionen fordras och onormala värden kan kräva dosminskning (se avsnitt Dosering och Farmakokinetik).

Äldre personer (från 65 år)

Hos äldre patienter bör njurfunktionen kontrolleras särskilt noga.

Kontroll av ciklosporinnivån (se avsnitt Dosering)

När ciklosporin 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-transplanterade patienter, t.ex. när ciklosporin 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 ciklosporin. 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 Interaktioner).

Förhöjda blodfetter
Eftersom ciklosporin 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 Interaktioner).

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 glykoprotein (se avsnitt Interaktioner).

Njurtoxicitet ska kontrolleras när användning av ciklosporin initieras tillsammans med aktiva substanser som ökar ciklosporinnivån eller med substanser som uppvisar nefrotoxisk synergi (se avsnitt Interaktioner). 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 Interaktioner).

Ciklosporin är en hämmare av CYP3A, transportproteinet P-glykoprotein 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 Interaktioner). Ciklosporin ökar exponeringen för HMG-CoA reduktashämmare (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 Interaktioner).

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 Dosering).

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid endogen uveit

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

Erfarenhet av användning av ciklosporin 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 Ciklosporin Ivax eftersom det nefrotiska syndromet i sig orsakar förändringar av njurfunktionen. . Detta förklarar varför strukturella njurförändringar i sällsynta fall observerats vid behandling med ciklosporin utan förhöjt serumkreatinin. Njurbiopsi bör övervägas för patienter med steroidberoende ”minimal change”-nefropati, som behandlats med ciklosporin 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 ciklosporin-dosen ökas, eller när samtidig behandling med NSAID sätts in eller dosökas.

Det kan också bli nödvändigt att sätta ut ciklosporin 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 ciklosporin ges i kombination med metotrexat.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid psoriasis

Utsättning av ciklosporin 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 ciklosporin 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 ciklosporin påbörjas. Patienter med maligna eller premaligna hudförändringar bör endast behandlas med ciklosporin 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 ciklosporin. Sjukdomarna svarade på omedelbar utsättning av läkemedlet.

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

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid atopisk dermatit

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

Erfarenhet av användning av ciklosporin 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 biopseras som en försiktighetsåtgärd för att utesluta lymfom.

Aktiva infektioner av herpes simplex ska läka ut innan behandling med ciklosporin 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 ciklosporinbehandling, men bör behandlas med lämpliga antibakteriella medel. Peroralt erytromycin bör undvikas på grund av dess kända potential att öka ciklosporinkoncentrationen i blodet (se avsnitt Interaktioner). Finns inget alternativ rekommenderas noggrann uppföljning av blodnivån av ciklosporin,njurfunktionen och eventuella biverkning ar av ciklosporin.

Patienter som behandlas med ciklosporin 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 ciklosporin. Användning till barn under 16 år för andra indikationer än vid transplantation, undantaget nefrotiskt syndrom, kan inte rekommenderas.

Hjälpämnen

Macrogolglycerol hydroxistearat

Ciklosporin Ivax kapslar innehåller macrogolglycerol hydroxistearat vilket kan ge magbesvär och diarré.

Etanol

Ciklosporin Ivax kapslar innehåller etanol (alkohol). Vid maxdosering överstiger etanolmängden 800 mg/dos. Detta bör beaktas vid förskrivning till patienter med misstänkt alkoholism, gravida eller ammande kvinnor samt högriskgrupper, såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

Sorbitol

Ciklosporin Ivax kapslar innehåller sorbitol. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Patienter med det sällsynta, ärftliga tillståndet fruktosintolerans bör inte ta detta läkemedel.

Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

Interaktioner

Interaktioner med läkemedel

Av de många läkemedel som rapporterats interagera med ciklosporin redovisas nedan de där interaktion erna 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-glykoprotein 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-glykoprotein förväntas minska ciklosporinnivån. Exempel på läkemedel som minskar ciklosporinnivån är:
Barbiturater, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, nafcillin, intravenöst sulfadimidin, probukol, orlistat, Hypericum perforatum (johannesört), tiklopidin, sulfinpyrazon, terbinafin och *bosentan*.

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

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-glykoprotein 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, itrakonazol* och *vorikonazol* kan mer än 2-faldigt öka ciklosporinexponeringen.

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-glykoprotein, 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 Dosering och Varningar och försiktighet).

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 på 90 mg/dygn) kan öka plasmakoncentrationen av ciklosporin med upp till 50 %.

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

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 (t.ex. bezafibrat, fenofibrat), NSAID (inklusive diklofenak, naproxen, sulindak), melfalan, histamin H2-receptorantagonister (t.ex. cimetidin, ranitidin)* och *metotrexat* (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 CYP3A4 och/eller Pgp (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Effekter av DAA (direct-acting antiviral) terapi
Farmakokinetiken för ciklosporin kan påverkas av förändringar i leverfunktionen under DAA- terapi, relaterat till clearance av hepatit C-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 CYP3A4, transportproteinet P-glykoprotein (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 reduktashämmare (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 Varningar och försiktighet).

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 Kontraindikationer).

Samtidig administrering med *dabigatranexetilat* rekommenderas inte på grund av ciklosporins Pgp hämmande aktivitet (se avsnitt Kontraindikationer).

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 (t.ex. 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 med kaliumsparande läkemedel (t.ex. kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister) eller kaliuminnehållande läkemedel, eftersom dessa kan leda till betydande ökningar av serumkalium (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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 Kontraindikationer).

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* (t.ex. *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.

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Graviditet

Graviditet
Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter hos råtta och kanin.
Erfarenhet med ciklosporin vid graviditet är begränsad. Gravida kvinnor som får immunsuppressiv behandling efter transplantation, däribland ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper risk för prematur förlossning (<37 veckor).

Det finns ett begränsat antal observationer på barn upp till en ålder av 7 år som exponerats för ciklosporin i uterus. Dessa barn uppvisade normal njurfunktion samt normalt blodtryck. Eftersom adekvata och välkontrollerade studier av gravida kvinnor saknas ska Ciklosporin Ivax inte användas under graviditet såvida inte den potentiella fördelen för modern överväger den potentiella risken för fostret. Etanolinnehållet i Ciklosporin Ivax ska också beaktas för gravida kvinnor (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Amning

Ciklosporin passerar över i bröstmjölk. Etanolinnehållet i Ciklosporin Ivax ska också beaktas för kvinnor som ammar (se avsnitt Varningar och försiktighet). Mödrar som behandlas med Ciklosporin Ivax ska inte amma på grund av risken för allvarliga läkemedelsbiverkningar av ciklosporin 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 behandling för modern.

Ciklosporin passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser.

Fertilitet

Det finns begränsad mängd data om effekten av ciklosporin på fertilitet hos människa (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Det finns inga data om ciklosporin har effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

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.

Anafylaktoida reaktioner har observerats efter intravenös administrering (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Infektioner och infestationer

Patienter som får immunsuppressiv behandling, inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk för infektioner (virala, bakteriella, svampinfektioner, parasitinfektioner) (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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 Varningar och försiktighet). Vissa maligniteter kan vara dödliga.

Sammanfattning i tabellform av biverkningar vid kliniska studier

Biverkningar från kliniska prövningar (tabell 1) 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 (≥1/10); vanliga (≥1/100, <1/10); mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100); sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Läkemedelsbiverkningar vid kliniska prövningar

Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Leukopeni
Mindre vanliga	Anemi, trombocytopeni
Sällsynta	Mikroangiopatisk hemolytisk anemi, hemolytiskt uremiskt syndrom
Ingen känd frekvens*	Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopen purpura
Metabolism och nutrition	
Mycket vanliga	Hyperlipidemi

Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	Hyperglykemi, anorexi, hyperurikemi, hyperkalemi, hypomagnesemi
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Tremor, huvudvärk
Vanliga	Konvulsioner, parestesi
Mindre vanliga	Encefalopati inklusive posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), tecken och symtom såsom konvulsioner, konfusion, desorientering, sänkt medvetandegrad, agitation, insomnia, synrubbningar, kortikal blindhet, koma, pares, cerebellär ataxi
Sällsynta	Motorisk polyneuropati
Mycket sällsynta	Optiskt disködem inklusive papillödem, eventuellt med försämrad syn, sekundärt till godartad intrakrani ell tryckstegring
Ingen känd frekvens*	Migrän
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 Varningar och försiktighet)
Ingen känd frekvens*	Hepatotoxicitet och leverskador inklusive kolestas, gulsot, hepatit och leversvikt, i vissa fall fatal (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Hirsutism
Vanliga	Akne, hypertrikos
Mindre vanliga	Allergiskt hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Muskelkramper, myalgi
Sällsynta	Muskelsvaghet, myopati
Öron och balansorgan	
Ingen känd frekvens	Hörselnedsättning**
Njurar och urinvägar	
Mycket vanliga	Nedsatt njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Sällsynta	Menstruationsrubbningar, gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Pyrexi, 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 Varningar och försiktighet).

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 ciklosporin. 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 Varningar och försiktighet).

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

Överdosering

LD_{50} för ciklosporin oralt är 2 329 mg/kg hos mus, 1 480 mg/kg hos råtta och >1 000 mg/kg hos kanin. LD_{50} 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, sömnighet, 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 understödjande åtgärder sättas in och symtomatisk 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.

Farmakodynamik

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, Freunds adjuvant artrit, graft-versus-host-disease och T-cells-beroende 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 tidig G_1-fas i cellcykeln samt hämmar 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.

Farmakokinetik

Absorption

Efter oral administrering av ciklosporin uppnås maximal blodkoncentration av ciklosporin inom 1–2 timmar. Absolut oral biotillgänglighet för ciklosporin efter administrering av ciklosporin är 20–50 %. AUC och Cmax minskade med cirka 13 respektive 33 % när ciklosporin gavs med en fettrik måltid. Förhållandet mellan administrerad dos och exponering (AUC) för ciklosporin är linjärt inom det terapevtiska dosintervallet. Den inter- och intraindividuella variabiliteten är cirka 10–20% för AUC och Cmax. Ciklosporin lösning och mjuka gelatinkapslar är bioekvivalenta.

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 Dosering och Varningar och försiktighet). 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.

Pediatrisk population
Farmakokinetiska data från pediatriska patienter som fått ciklosporin är mycket begränsade. Hos 15 njurtransplanterade patienter i åldern 3–16 år var ciklosporins blodclearance efter intravenös administrering 10,6±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±5,4 ml/min/kg (analysmetod: HPLC). Jämfört med transplanterad vuxenpopulation är skillnaden i biotillgänglighet mellan orala ciklosporinformuleringar hos barn jämförbar med den som observerats hos vuxna.

Prekliniska uppgifter

I standardtester av ciklosporin sågs inga tecken på mutagena eller teratogena effekter vid oral administrering (till råtta upp till 17 mg/kg/dygn och till kanin upp till 30 mg/kg/dygn peroralt). I toxiska dos er (hos råtta 30 mg/kg/dygn och hos kanin 100 mg/kg/dygn peroralt) var ciklosporin embryo- och fetotoxiskt vilket visades av ökad prenatal och postnatal mortalitet samt lägre fostervikt med relaterad skeletal tillväxthämning.

I två publicerade studier uppvisade kaniner som exponerats för ciklosporin i uterus (10 mg/kg/dygn subkutant) ett minskat antal nefron, njurhypertrofi, systemisk hypertension och progressiv njurinsufficiens upp till 35 veckors ålder. Hos dräktiga råttor som fick ciklosporin 12 mg/kg/dygn intravenöst (den dubbla rekommenderade intravenösa dosen till människa) hade avkomman en ökad incidens av ventrikulär septumdefekt. Dessa fynd har inte visats hos andra arter och relevansen för människa är okänd. Ingen nedsatt fertilitet har visats i studier av 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 råtta 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.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje kapsel innehåller 25 mg, 50 mg eller 100 mg ciklosporin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 25 mg kapsel innehåller
Etanol: 39,9 mg/kapsel. Ciklosporin Ivax kapslar innehåller 18,8 % v/v etanol (14,9 % w/v). Makrogolglycerol hydroxistearat: 73,7 mg/kapsel.
Sorbitol 70 % (icke kristalliserande): 8,6 mg/kapsel.

Varje 50 mg kapsel innehåller
Etanol: 79,8 mg/kapsel. Ciklosporin Ivax kapslar innehåller 18,8 % v/v etanol (14,9 % w/v). Makrogolglycerol hydroxistearat: 147,4 mg/kapsel.
Sorbitol 70 % (icke kristalliserande): 20,20 mg/kapsel.

Varje 100 mg kapsel innehåller
Etanol: 159,6 mg/kapsel. Ciklosporin Ivax kapslar innehåller 18,8 % v/v etanol (14,9 % w/v).
Makrogolglycerol hydroxistearat: 294,7 mg/kapsel.
Sorbitol 70 % (icke kristalliserande): 28,7 mg/kapsel.

Förteckning över hjälpämnen

Kapselfyllning
Etanol
Polyglycerol (3) oleat (E 475)
Polyglycerol (10) oleat
Makrogolglycerol hydroxistearat
Alfa-tokoferol

Kapselhölje
Gelatin
Glycerol (85 %)
Sorbitol, flytande (icke kristalliserande)
Titandioxid (E 171)
Glycin
Vatten
Järnoxid, gul (E 172) (i kapslar à 25 mg och 50 mg)
Järnoxid, brun (E 172) (endast i kapslar à 100 mg)

Blandbarhet

Oral lösning: Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hantering
När du ska börja använda *Ciklosporin Ivax oral lösning*:

1. Öppna flaskan och kassera förslutningen.
2. Tryck bestämt ner ersättningsproppen av plast och det vidfästa röret i flaskhalsen.
3. För in sprutan i proppen.
4. Dra upp ordinerad mängd lösning.
5. Spruta ut stora bubblor genom att trycka in och dra ut kolven några gånger innan du drar ut sprutan innehållande ordinerad dos ur flaskan. Små bubblor i sprutan har ingen betydelse och påverkar inte dosen på något sätt
6. Torka efter användning av sprutans utsida enbart och lägg tillbaka den i dess fodral. Kassera pappret noga. Förslut flaskan med den medföljande skruvkorken.

Användning vid senare tillfälle: Börja på steg 3.

Hållbarhet
Oral lösning: 3 månader i öppnad förpackning

Förvaring
Oral lösning: Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Tillslut flaskan väl. Risk för avdunstning. Ciklosporin Ivax bör helst inte förvaras under 20° C under någon längre tid, eftersom den vegetabiliska oljan som ingår då kan stelna. Lösningen kan bli geléartad vid temperaturer under 20°C, men återfår sin konsistens vid temperaturer över 20°C. Mindre flagor eller grumlighet kan finnas kvar, men detta påverkar inte läkemedlets effekt och säkerhet.

Kapsel: Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Förvaras i originalförpackningen. Risk för avdunstning.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Kapsel, mjuk

25 mg: gula kapslar märkta ”timglas” logotype och ”25 mg”.
50 mg: ockrafärgade kapslar märkta ”timglas” logotype och ”50 mg”.
100 mg: bruna kapslar märkta ”timglas” logotype och ”100 mg”.

Förpackningsinformation

Kapsel, mjuk 25 mg gula kapslar märkta ”timglas” logotype och ”25 mg”
50 kapsel/kapslar blister, 423:56, F
Kapsel, mjuk 50 mg ockrafärgade kapslar märkta ”timglas” logotype och ”50 mg”
50 kapsel/kapslar blister, 797:91, F
Kapsel, mjuk 100 mg bruna kapslar märkta ”timglas” logotype och ”100 mg”
50 kapsel/kapslar blister, 1495:95, F