SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sandimmun 50 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Innrennslisþykknið, lausnin inniheldur 50 mg/ml. Hver 1 ml lykja inniheldur 50 mg af ciclosporini. Hver 5 ml lykja inniheldur 250 mg af ciclosporini.

Hjálparefni með þekkta verkun:
Etanól: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml innrennslisþykkni, lausn inniheldur um 34% v/v etanól (27,8% m/v etanól).
Macrogolglýseról ricinoleat/fjöloxýl 35 rícínolía (laxerolía): 650 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn

Tært, gulbrúnt olíukennt þykkni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ábendingar fyrir líffæraígræðslu
Líffæraígræðsla
Til að koma í veg fyrir höfnun á líffæri eftir líffæraígræðslu.

Meðferð við höfnun frumna á ígræðslu hjá sjúklingum sem áður hafa fengið önnur ónæmisbælandi lyf.

Beinmergsígræðsla
Til að koma í veg fyrir höfnun græðlings í kjölfar ósamgena beinmergs- eða stofnfrumuígræðslu.

Til að koma í veg fyrir eða til meðferðar við hýsilssótt (graft-versus-host disease).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar
Skammtastærðir til inntöku sem gefnar eru upp eru eingöngu ætlaðar til leiðbeiningar.

Sandimmun skal einungis ávísað af, eða í nánu samstarfi við, lækni með reynslu af ónæmisbælandi meðferð og/eða líffæraflutningum.

Líffæraígræðsla
Líffæraígræðsla
Ráðlagður skammtur af Sandimmun innrennslisþykkni, lausn er um það bil einn þriðji af samsvarandi skammti til inntöku og ráðlagt er að skipta sjúklingum yfir á meðferð til inntöku eins fljótt og hægt er.

Til viðmiðunar er upphafsskammtur af Sandimmun eða Sandimmun Neoral, til inntöku, 10 til 15 mg/kg skipt í 2 skammta sem skal gefa innan 12 klst. fyrir skurðaðgerð. Halda skal áfram að gefa

þennan sólarhringsskammt í 1 til 2 vikur eftir aðgerð, en eftir það skal minnka skammtinn smám saman samkvæmt blóðþéttni, í samræmi við staðbundnar viðmiðunarreglur varðandi ónæmisbælandi meðferð, þar til ráðlögðum viðhaldsskammti, sem er um það bil 2 til 6 mg/kg skipt í 2 skammta, er náð.

Þegar Sandimmun til inntöku eða Sandimmun Neoral er notað með öðrum ónæmisbælandi lyfjum (t.d. barksterum eða sem eitt af þremur eða fjórum lyfjum í fjöllyfjameðferð) má nota minni skammt (t.d. 3 til 6 mg/kg skipt í 2 skammta í upphafi).

Beinmergsígræðsla
Gefa skal upphafsskammtinn daginn fyrir ígræðslu. Í flestum tilvikum er æskilegast að nota Sandimmun innrennslisþykkni, lausn, til innrennslis. Ráðlagður skammtur í bláæð er 3 til 5 mg/kg/sólarhring. Halda skal áfram að gefa þennan skammt með innrennsli í allt að 2 vikur eftir ígræðslu, en síðan skal veita viðhaldsmeðferð með Sandimmun eða Sandimmun Neoral til inntöku og gefa um það bil 12,5 mg/kg/sólarhring til inntöku skipt í 2 skammta.

Halda skal viðhaldsmeðferð áfram í að minnsta kost 3 mánuði (helst í 6 mánuði) áður en skammturinn er minnkaður smám saman þannig að meðferð sé lokið einu ári eftir ígræðslu.

Ef Sandimmun eða Sandimmun Neoral, til inntöku, er notað til að hefja meðferð, er ráðlagður sólarhringsskammtur 12,5 til 15 mg/kg, sem skipt er í 2 skammta, og meðferð hafin daginn fyrir ígræðsluna.

Nauðsynlegt getur verið að gefa stærri skammta af Sandimmun eða Sandimmun Neoral, til inntöku, eða að gefa Sandimmun í bláæð, ef um er að ræða truflanir á meltingu, sem leitt geta til minnkaðs frásogs lyfsins.

Sumir sjúklingar fá hýsilssótt eftir að meðferð með ciclosporini er hætt, en þessir sjúklingar svara yfirleitt meðferðinni þegar hún er hafin að nýju. Í slíkum tilvikum skal í upphafi gefa 10 til 12,5 mg/kg hleðsluskammt til inntöku, sem fylgt er eftir með daglegri gjöf viðhaldsskammtsins, sem áður hafði reynst fullnægjandi, til inntöku. Nota má litla skammta af Sandimmun til að meðhöndla væga, langvinna hýsilssótt.

<u>*Sérstakir sjúklingahópar*</u>
Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi
Allar ábendingar
Brotthvarf ciclosporins um nýru er mjög lítið og skert nýrnastarfsemi hefur ekki víðtæk áhrif á lyfjahvörf þess (sjá kafla 5.2). Vegna þess að það getur mögulega valdið eiturverkunum á nýru (sjá kafla 4.8) er ráðlagt að hafa náið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi
Ciclosporin umbrotnar að stórum hluta í lifur. Um það bil 2 til 3 föld aukning á útsetningu fyrir ciclosporini getur komið fram hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi til að viðhalda blóðþéttni innan ráðlagðra marka (sjá kafla 4.4 og 5.2) og ráðlagt er að hafa eftirlit með blóðþéttni ciclosporins þar til stöðug þéttni næst.

Börn
Klínískar rannsóknir hafa tekið til barna frá 1 árs aldri. Í nokkrum rannsóknum þurftu og þoldu börn, stærri skammta af ciclosporini fyrir hvert kg líkamsþyngdar en sem notaðir eru handa fullorðnum.

Ekki er hægt að ráðleggja notkun Sandimmun hjá börnum við ábendingum sem ekki tengjast líffæraígræðslu, öðrum en nýrungaheilkenni (sjá kafla 4.4).

Aldraðir (65 ára og eldri)
Takmörkuð reynsla er af Sandimmun hjá öldruðum.

Í klínískum rannsóknum á ciclosporini hjá sjúklingum með iktsýki voru sjúklingar 65 ára og eldri líklegri til að fá háan slagbilsþrýsting meðan á meðferðinni stóð og voru líklegri til að fá kreatínínhækkun sem var ≥50% hækkun frá upphafsgildi, eftir 3 til 4 mánaða meðferð.

Gæta skal varúðar við val á skömmtum fyrir aldraða sjúklinga, yfirleitt skal byrja á minnstu skömmtum skammtabilsins, en það er vegna aukinnar tíðni skertrar lifrar-, nýrna- eða hjartastarfsemi, og samhliða sjúkdóma eða lyfjanotkunar, sem og aukinnar næmni fyrir sýkingum.

Lyfjagjöf
Til notkunar í bláæð.

Ílát sem henta fyrir innrennslislausnina eru tilgreind í kafla 6.2

Vegna hættu á bráðaofnæmi (sjá kafla 4.4) á aðeins að nota Sandimmun innrennslisþykkni, lausn fyrir líffæraþega sem ekki geta notað lyfið til inntöku (t.d. skömmu eftir aðgerð) eða líffæraþega sem kunna að vera með skert frásog úr lyfjaformum til inntöku vegna sjúkdóma í meltingarvegi. Í slíkum tilvikum er mælt með að skipt sé yfir í notkun lyfsins til inntöku svo fljótt sem slíkt er unnt. Önnur vel þekkt notkun Sandimmun innrennslisþykknis er upphafsmeðferð hjá sjúklingum sem fengið hafa beinmergsígræðslu.

Þynna á innrennslisþykknið í hlutföllunum 1:20 til 1:100 í jafnþrýstnu saltvatni eða 5% glúkósalausn að viðhafðri viðeigandi smitgát og gefa það með hægu innrennsli í bláæð á 2 til 6 klst.

Varúðarráðstafanir sem gera þarf áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið
Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning og meðhöndlun lyfsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun samhliða vörum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum,* jónsmessurunna, St. John's Wort) (sjá kafla 4.5).

Notkun samhliða með lyfjum sem eru hvarfefni fyrir fjöllyfja útflæðisdæluna P-glýkóprótein (P-gp) eða lífræn flutningsprótein anjóna og sem hækkun á plasmaþéttni tengist alvarlegum og/eða lífshættulegum tilvikum, t.d. bosentan, dabigatran etexilat og aliskiren (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Læknisfræðilegt eftirlit
Einungis læknar sem hafa reynslu af ónæmisbælandi meðferð og geta sinnt fullnægjandi eftirfylgni, þar með talið reglulegum læknisskoðunum, mælingum á blóðþrýstingi og eftirliti með niðurstöðum rannsókna sem skipta máli fyrir öryggi, eiga að ávísa Sandimmun. Líffæraþegar sem fá meðferð með þessu lyfi skulu vera undir eftirliti þar sem fyrir hendi er nægilega vel búin rannsóknastofa og fullnægjandi aðgengi að læknishjálp og tækjabúnaði til stuðningsmeðferðar. Læknirinn sem ber ábyrgð á viðhaldsmeðferðinni á að fá allar upplýsingar með tilliti til eftirfylgni með sjúklingnum.

Fjöloxýl rícínolía (laxerolía) og bráðaofnæmislík viðbrögð
Sandimmun innrennslisþykkni, lausn inniheldur fjöloxýl rícínolíu (laxerolíu), sem greint hefur verið frá að geti valdið bráðaofnæmislíkum viðbrögðum eftir gjöf í bláæð. Þessi viðbrögð geta verið roði í andliti og á bringu og lungnabjúgur sem ekki stafar frá hjarta, með bráðum öndunarerfiðleikum, mæði, hvæsandi öndun, breytingum á blóðþrýstingi og hraðslætti. Því skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem hafa áður fengið lyf, með inndælingu eða innrennsli í bláæð, sem innihalda fjöloxýl laxerolíu (t.d. lyf sem innihalda Cremophor® EL), sem og hjá sjúklingum sem hafa tilhneigingu til ofnæmis. Sjúklingar sem fá Sandimmun innrennslisþykkni, lausn eiga að vera undir stöðugu eftirliti í að minnsta kosti 30 mínútur eftir að innrennslisgjöf er hafin og með stuttu millibili eftir það. Komi fram bráðaofnæmi skal stöðva innrennslið. Adrenalínvatnslausn 1:1000 og súrefni skal vera

aðgengilegt við rúmið. Fyrirbyggjandi meðferð með andhistamíni (H_1 + H_2 blokkum) áður en Sandimmun innrennslisþykkni, lausn er gefið, hefur einnig gefið góðan árangur við að koma í veg fyrir bráðaofnæmislík viðbrögð.

Eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar
Eins og önnur ónæmisbælandi lyf eykur ciclosporin hættu á myndun eitilæxla og annarra illkynja sjúkdóma, einkum í húð. Þessi aukna áhætta virðist tengjast því hve mikil ónæmisbæling er og hve lengi hún varir, fremur en að hún tengist notkun viðkomandi lyfs.

Því skal gæta varúðar við fjöllyfjameðferð með mörgum ónæmisbælandi lyfjum (þar með talið ciclosporini) vegna þess að slíku getur fylgt fjölgun eitilfrumna og fastaæxli, sem í sumum tilvikum hafa verið banvæn.

Vegna hugsanlegrar hættu á illkynja sjúkdómum í húð, skal ráðleggja sjúklingum sem fá meðferð með Sandimmun, sérstaklega sjúklingum sem eru á meðferð við psoriasis eða ofnæmishúðbólgu, að forðast að vera lengi í sól án varnar og þessir sjúklingar mega ekki vera í samhliða geislameðferð með UV-B geislum eða PUVA-ljóslyfjameðferð.

Sýkingar
Eins og önnur ónæmisbælandi lyf veldur ciclosporin því að sjúklingar verða sérstaklega næmir fyrir ýmsum bakteríu-, sveppa-, sníkjudýra- og veirusýkingum, oft af völdum tækifærissýkla. Virkjun dulinna polyomaveirusýkinga, sem getur leitt til polyomaveirutengds nýrnakvilla (PVAN), sérstaklega BK-veiru nýrnakvilla (BKVN) eða ágengs fjölhreiðra hvítfrumnaheilakvilla (Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) í tengslum við JC-veiru, hefur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með ciclosporini. Þessar sýkingar tengjast oft mikilli ónæmisbælingu og skal því hafa þær í huga við mismunagreiningu hjá þessum sjúklingum sem samhliða eru með minnkandi nýrnastarfsemi eða einkenni frá taugum. Greint hefur verið frá alvarlegum og banvænum tilvikum. Því er nauðsynlegt að beita skilvirkum fyrirbyggjandi ráðstöfunum og meðferðarúrræðum, sérstaklega hjá sjúklingum á langvarandi samhliða meðferð með fleiri en einu ónæmisbælandi lyfi.

Eiturverkanir á nýru
Meðan á meðferð með Sandimmun stendur getur komið fram aukin sermisþéttni kreatíníns og þvagefnis, sem er algengur og hugsanlega alvarlegur fylgikvilli. Þessar breytingar á nýrnastarfsemi eru skammtaháðar og afturkræfar í upphafi og ganga yfirleitt til baka við minnkun skammta. Við langvarandi meðferð geta komið fyrir vefjabreytingar í nýrum hjá sumum sjúklingum (t.d. millivefsbandvefsmyndun) og hjá nýrnaþegum verður að greina þessar breytingar frá breytingum sem stafa af langvinnri höfnun. Því er nauðsynlegt að hafa títt eftirlit með nýrnastarfsemi samkvæmt viðmiðunarreglum á hverjum stað fyrir viðkomandi ábendingu (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Eiturverkanir á lifur
Sandimmun getur einnig valdið skammtaháðri, afturkræfri aukningu á sermisþéttni bilirubins og lifrarensíma (sjá kafla 4.8). Komið hafa fram vel rökstuddar tilkynningar um eiturverkanir á lifur og lifrarskemmdir, þar með talið gallteppu, gulu, lifrarbólgu og lifrarbilun, hjá sjúklingum á meðferð með ciclosporini. Í flestum tilvikum var um að ræða sjúklinga með markverða samverkandi sjúkdóma, undirliggjandi sjúkdóma og aðra áhrifaþætti sem gera tilfellin flóknari, eins og sýkingar og samhliða-notkun lyfja sem geta valdið eiturverkunum á lifur. Í nokkrum tilvikum leiddi þetta til dauða, einkum hjá sjúklingum sem gengist höfðu undir líffæraígræðslu (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal náið með þeim þáttum sem notaðir eru til að leggja mat á lifrarstarfsemi og óeðlileg gildi geta kallað á skammtaminnkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Aldraðir sjúklingar (65 ára og eldri)
Fylgjast skal sérstaklega vel með nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum.

Eftirlit með þéttni ciclosporins (sjá kafla 4.2)
Þegar Sandimmun er notað hjá líffæraþegum er reglulegt eftirlit með blóðþéttni ciclosporins mikilvæg öryggisráðstöfun. Æskilegast er að nota sértækt, einstofna mótefni (mæling á virka efninu sjálfu) til að

hafa eftirlit með þéttni ciclosporins í heilblóði. Einnig er unnt að nota HPLC aðferð sem mælir virka efnið sjálft. Ef mælt er í plasma eða sermi skal beita stöðluðum aðferðum (tími og hitastig) við aðskilnaðinn. Í tengslum við stjórnun upphafsmeðferðar hjá lifrarþegum er annað hvort notað sértæka, einstofna mótefnið eða samhliða mælingar með bæði sértæka, einstofna mótefninu og ósértæka, einstofna mótefninu, til að ákvarða skammt sem veitir næga ónæmisbælingu.

Háþrýstingur
Nauðsynlegt er að hafa reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi meðan á meðferð með Sandimmun stendur. Ef fram kemur háþrýstingur skal hefja viðeigandi blóðþrýstingslækkandi meðferð. Helst skal velja blóðþrýstingslækkandi lyf sem ekki hefur áhrif á lyfjahvörf ciclosporins, t.d. isradipin (sjá kafla 4.5).

Aukning á blóðfitum
Vegna þess að greint hefur verið frá því að Sandimmun valdi óverulegri, afturkræfri aukningu á blóðfitum er ráðlagt að mæla blóðfitur fyrir meðferð og eftir fyrsta mánuð meðferðar. Ef um blóðfituhækkun er að ræða skal íhuga fituminna mataræði og minnkun skammta ef við á.

Blóðkalíumhækkun
Ciclosporin eykur hættu á blóðkalíumhækkun, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Einnig skal gæta varúðar þegar ciclosporin er gefið með kalíumsparandi lyfjum (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfjum, ACE-hemlum og angiotensin II viðtakablokkum) eða lyfjum sem innihalda kalíum, sem og hjá sjúklingum á kalíumríku mataræði. Í þessum tilvikum er mælt með að fylgst sé með kalíumþéttni.

Blóðmagnesíumlækkun
Ciclosporin eykur úthreinsun magnesíums sem getur leitt til blóðmagnesíumlækkunar með einkennum, einkum á tímabilinu um og fyrst eftir ígræðslu (peri-transplant period). Því er ráðlagt að fylgjast með sermisþéttni magnesíums á tímabilinu um og fyrst eftir ígræðslu, einkum ef vart verður einkenna frá taugakerfinu. Ef nauðsynlegt er talið skal gefa magnesíumuppbót.

Þvagsýrudreyri (hyperuricaemia)
Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum með þvagsýrudreyra.

Lifandi veikluð bóluefni
Meðan á meðferð með ciclosporini stendur geta bólusetningar borið minni árangur. Forðast skal notkun lifandi, veiklaðra bóluefna (sjá kafla 4.5).

Milliverkanir
Gæta skal varúðar þegar ciclosporin er gefið samhliða lyfjum sem valda marktækri aukningu eða minnkun á plasmaþéttni ciclosporins með því að hamla eða hvata CYP3A4 og/eða P-gp (sjá kafla 4.5).

Hafa skal eftirlit með eiturverkunum á nýru þegar meðferð er hafin með ciclosporini samhliða virkum efnum sem auka þéttni ciclosporins eða með efnum sem hafa samverkandi eituráhrif á nýru (sjá kafla 4.5). Fylgjast skal náið með klínísku ástandi sjúklingsins. Fylgjast á með gildum ciclosporins í blóði og aðlaga skammt ciclosporins ef þörf er á.

Forðast skal samhliðanotkun ciclosporins og tacrolimus (sjá kafla 4.5).

Ciclosporin er hemill á CYP3A4, fjöllyfja útflæðisdæluna P-gp og lífræn flutningsprótein anjóna og getur aukið plasmaþéttni lyfja sem notuð eru samhliða og eru hvarfefni fyrir þetta ensím og/eða flutningsprótein. Gæta skal varúðar við samhliðanotkun ciclosporins og slíkra lyfja eða forðast samhliðanotkun (sjá kafla 4.5). Ciclosporin eykur útsetningu fyrir HMG-CoA redúktasahemlum (statínum). Við gjöf samhliða ciclosporini skal minnka skammta statínanna og forðast samhliða-notkun ákveðinna statína í samræmi við leiðbeiningar í samantekt á eiginleikum þeirra lyfja. Gera verður hlé á meðferð með statínum eða stöðva hana hjá sjúklingum með einkenni vöðvakvilla og hjá sjúklingum með áhættuþætti sem auka líkur á alvarlegum nýrnaskemmdum, þar með talið nýrnabilun vegna rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.5).

Í kjölfar samhliða notkunar ciclosporins og *lercanidipins*, jókst AUC fyrir lercanidipin þrefalt og AUC fyrir ciclosporin jókst um 21%. Því skal forðast að nota samtímis ciclosporin og lercanidipin. Notkun ciclosporins 3 klst. á eftir lercanidipini olli engri breytingu á AUC fyrir lercanidipin, en AUC fyrir ciclosporin jókst um 27%. Þess vegna skal gæta varúðar við gjöf þessarar samsetningar og láta líða að minnsta kosti 3 klst. á milli þess sem lyfin eru gefin.

Notkun hjá börnum við öðrum ábendingum en líffæraígræðslu
Reynsla af meðferð með Sandimmun við öðru en nýrungaheilkenni er ekki fullnægjandi. Notkun er ekki ráðlögð hjá börnum yngri en 16 ára við öðrum ábendingum en líffæraígræðslu, að undanskildu nýrungaheilkenni.

Sérstök hjálparefni: Fjöloxýl 35 rícínolía (laxerolía)
Sandimmun inniheldur fjöloxýl 35 rícínolíu (laxerolíu), sem getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

Sérstök hjálparefni: Etanól
Sandimmun inniheldur 278 mg af alkóhóli (etanóli) í hverjum ml sem samsvarar 34,4% v/v. Hver 100 mg skammtur af Sandimmun inniheldur 556 mg af etanóli, sem samsvarar allt að 14 ml bjórs eða 6 ml léttvíns. Þetta litla magn alkóhóls (etanóls) í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir við lyf
Greint hefur verið frá milliverkun ciclosporins og margra lyfja. Hér á eftir eru tilgreind þau lyf sem sýnt hefur verið fram á með fullnægjandi hætti að hafi milliverkun við ciclosporin sem talin er skipta máli í klínísku tilliti.

Sýnt hefur verið fram á að ýmis lyf geta aukið eða minnkað þéttni ciclosporins í plasma eða heilblóði, yfirleitt með hömlun eða hvötun ensíma sem taka þátt í umbrotum ciclosporins, einkum CYP3A4.

Ciclosporin hamlar einnig CYP3A4, fjöllyfja útflæðisdælunni P-gp og lífrænum flutningspróteinum anjóna og getur aukið plasmaþéttni lyfja sem notuð eru samhliða, sem eru hvarfefni þessa ensíms, útflæðisdælunnar og/eða flutningspróteinsins.

Lyf sem sýnt hefur verið fram á að minnka eða auka aðgengi ciclosporins: Hjá líffæraþegum er brýnt að fylgjast ört með þéttni ciclosporins og breyta skammti ciclosporins ef þess gerist þörf, einkum í upphafi samhliða meðferðar eða þegar notkun samhliða lyfsins er hætt. Hjá sjúklingum sem ekki hafa undirgengist líffæraígræðslu liggur samhengi milli blóðþéttni og klínískrar verkunar ekki eins ljóst fyrir. Ef lyf sem þekkt er að auka þéttni ciclosporins eru gefin samhliða gæti verið gagnlegra að gera tíðar mælingar á nýrnastarfsemi og hafa nákvæmt eftirlit með sjúklingnum með tilliti til aukaverkana af völdum ciclosporins, en að mæla blóðþéttni.

Lyf sem minnka þéttni ciclosporins
Búist er við að allir virkjar CYP3A4 og/eða P-gp minnki þéttni ciclosporins. Dæmi um lyf sem minnka þéttni ciclosporins eru:
Barbiturlyf, carbamazepin, oxcarbazepin, fenytoin, nafcillin, sulfadimidin i.v., probucol, orlistat, Hypericum perforatum (jóhannesarjurt/jónsmessurunni, St. John's wort), ticlopidin, sulfinpyrazon, terbinafin og bosentan.

Lyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum,* jónsmessurunna, St. John's Wort) má ekki nota samhliða Sandimmun vegna hættu á minnkaðri blóðþéttni ciclosporins og þar með minni verkun (sjá kafla 4.3).

Rifampicin virkjar umbrot ciclosporins í þörmum og lifur. Nauðsynlegt getur verið að auka skammta ciclosporins 3 til 5 falt vegna samhliða notkunar.

Octreotid minnkar frásog ciclosporins eftir inntöku og nauðsynlegt getur verið að auka skammt ciclosporins um 50% eða skipta yfir á gjöf með innrennsli í bláæð.

Lyf sem auka þéttni ciclosporins
Allir hemlar CYP3A4 og/eða P-gp geta valdið aukinni þéttni ciclosporins. Dæmi eru: *Nicardipin, metoclopramid, getnaðarvarnalyf til inntöku, metylprednisolon (í stórum skömmtum), allopurinol, kolinsýra og kolinafleiður, proteasahemlar, imatinib, colcicin og nefazodon.*

Sýklalyf af flokki makrólíða: Erytromycin getur aukið útsetningu fyrir ciclosporini 4 til 7 falt, sem stundum leiðir til eiturverkana á nýru. Greint hefur verið frá því að *claritromycin* hafi tvöfaldað útsetningu fyrir ciclosporini. *Azitromycin* eykur þéttni ciclosporins um u.þ.b. 20%.

Sveppalyf af flokki azola: Ketoconazol, fluconazol, itraconazol og voriconazol geta meira en tvöfaldað útsetningu fyrir ciclosporini.

Verapamil eykur þéttni ciclosporins í blóði 2 til 3 falt.

Samhliðameðferð með *telapreviri* olli um það bil 4,64 faldri aukningu á skammtastaðlaðri (dose normalised) útsetningu fyrir ciclosporini (AUC).

Amiodaron eykur þéttni ciclosporins í plasma verulega ásamt því að auka kreatínín í sermi. Þessi milliverkun getur komið fram í langan tíma eftir að meðferð með amiodaroni er hætt vegna mjög langs helmingunartíma þess (um 50 dagar).

Greint hefur verið frá því að *danazol* auki þéttni ciclosporins í blóði um u.þ.b. 50%.

Diltiazem (í skömmtum sem eru 90 mg/sólarhring) getur aukið þéttni ciclosporins í plasma um allt að 50%.

Imatinib getur aukið útsetningu fyrir ciclosporini og C_{max} um u.þ.b. 20%.

Kannabídíól (P-gp hemill): Greint hefur verið frá auknum gildum annars kalcíneurín hemils í blóði við samhliðanotkun með kannabídíóli. Þessi milliverkun gæti verið vegna hömlunar á útflæði P-gp í þörmum, sem leiðir til aukins aðgengis kalcíneurín hemilsins. Því skal gæta varúðar þegar ciclosporin og kannabídíól eru gefin samhliða og fylgjast náið með aukaverkunum. Hjá sjúklingum sem gengist hafa undir líffæraígræðslu á að fylgjast með lágþéttni ciclosporins í heilblóði og aðlaga skammt ciclosporins ef þörf er á. Hjá sjúklingum sem ekki hafa gengist undir líffæraígræðslu á að íhuga að fylgjast með gildum ciclosporins í blóði og aðlögun skammta ef þörf er á (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Milliverkanir við fæðu
Greint hefur verið frá því að samtímis neysla greipaldins og greipaldinsafa auki aðgengi ciclosporins.

Samhliðanotkun sem eykur hættu á eiturverkunum á nýru
Gæta skal varúðar þegar ciclosporin er notað samhliða öðrum lyfjum sem geta valdið samverkandi eiturverkunum á nýru, svo sem: *Amínóglýkósíð (þar með talið gentamycin, tobramycin), amfotericin B, ciprofloxacin, vancomycin, trimetoprim (+ sulfametoxazol), fibrinsýruafleiður (t.d. bezafibrat, fenofibrat), bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) (þar með talið diclofenac, naproxen, sulindac), melfalan, histamín H2-viðtakablokkar (t.d. cimetidin, ranitidin), metotrexat (sjá kafla 4.4).*

Hafa skal náið eftirlit með nýrnastarfsemi meðan á samhliða meðferð með lyfi sem getur valdið samverkandi eiturverkunum á nýru, stendur. Ef fram kemur marktæk skerðing á nýrnastarfsemi, skal minnka skammt lyfsins sem gefið er samhliða eða íhuga aðra meðferðarmöguleika.

Forðast skal samhliðanotkun ciclosporins og tacrolimus vegna hættu á eiturverkunum á nýru og lyfjahvarfamilliverkun fyrir tilstilli CYP3A4 og/eða P-gp (sjá kafla 4.4).

Áhrif meðferðar með veirulyfjum með beina verkun (DAA)
Breytingar á lifrarstarfsemi meðan á meðferð með veirulyfjum með beina verkun stendur kunna að hafa áhrif á lyfjahvörf ciclosporins, tengt úthreinsun HCV veira. Mælt er með nánu eftirliti og hugsanlega þarf að aðlaga skammta ciclosporins til að tryggja áframhaldandi verkun.

Áhrif ciclosporins á önnur lyf
Ciclosporin er hemill á CYP3A4, fjöllyfja útflæðisdæluna P-gp og lífræn flutningsprótein anjóna. Samhliðanotkun ciclosporins og lyfja sem eru hvarfefni CYP3A4, P-gp eða lífræn flutningsprótein anjóna getur aukið plasmaþéttni lyfja sem notuð eru samhliða og eru hvarfefni fyrir þetta ensím og/eða flutningsprótein.

Nokkur dæmi eru tilgreind hér á eftir:
Ciclosporin getur dregið úr úthreinsun *digoxins, colcicins, HMG-CoA redúktasahemla (statína) og etoposids*. Ef eitthvert þessara lyfja er notað samhliða ciclosporini skal hafa náið klínískt eftirlit til að unnt sé að greina fljótt hugsanlegar eiturverkanir lyfsins sem kallað geta á skammtaminnkun eða að notkun lyfsins sé hætt. Við notkun samhliða ciclosporini skal minnka skammta statínanna og forðast samhliðanotkun ákveðinna statína í samræmi við leiðbeiningar í samantekt á eiginleikum þeirra lyfja. Breytingar á útsetningu fyrir statínum sem algengt er að nota samhliða ciclosporini, eru teknar saman í töflu 1. Gera skal hlé á meðferð með statínum eða stöðva hana hjá sjúklingum með einkenni vöðvakvilla og hjá sjúklingum með áhættuþætti sem gera þá útsettari fyrir alvarlegum nýrnaskemmdum, þar með talið nýrnabilun vegna rákvöðvalýsu.

Tafla 1 Samantekt á breytingum á útsetningu fyrir statínum sem algengt er að nota samhliða ciclosporini

Statín	**Fáanlegir skammtar**	**Breyting á útsetningu samhliða ciclosporini**
Atorvastatín	10-80 mg	8-10 föld
Simvastatín	10-80 mg	6-8 föld
Fluvastatín	20-80 mg	2-4 föld
Lovastatín	20-40 mg	5-8 föld
Pravastatín	20-80 mg	5-10 föld
Rosuvastatín	5-40 mg	5-10 föld
Pitavastatín	1-4 mg	4-6 föld

Ráðlagt er að gæta varúðar við samhliðanotkun ciclosporins og lercanidipins (sjá kafla 4.4).

Eftir samhliðanotkun ciclosporins og *aliskirens*, sem er hvarfefni P-gp, jókst C_{max} fyrir aliskiren u.þ.b. 2,5 falt og AUC u.þ.b. 5 falt. Þó var ekki marktæk breyting á lyfjahvörfum ciclosporins. Samhliða gjöf ciclosporins og aliskirens er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.3).

Samhliðanotkun dabigatran etexilats er ekki ráðlögð vegna hamlandi áhrifa ciclosporins á P-gp (sjá kafla 4.3).

Samhliðanotkun *nifedipins* og ciclosporins getur leitt til aukins ofvaxtar í tannholdi, samanborið við þann ofvöxt í tannholdi sem á sér stað þegar einungis ciclosporin er notað.

Samhliðanotkun *diclofenacs* og ciclosporins hefur reynst auka aðgengi diclofenacs marktækt, sem leitt getur til afturkræfrar skerðingar á nýrnastarfsemi. Aukið aðgengi diclofenacs stafar líklega fyrst og fremst af minnkun á umbrotum í fyrstu umferð um lifur. Ef bólgueyðandi gigtarlyf sem umbrotna að litlum hluta í fyrstu umferð um lifur (t.d. acetylsalicylsýra) eru notuð samhliða ciclosporini er ekki gert ráð fyrir auknu aðgengi þeirra.

Greint hefur verið frá aukinni sermisþéttni kreatíníns í rannsóknum þar sem *everolimus* eða *sirolimus* hafa verið notuð ásamt stærsta ráðlagða skammti ciclosporins í örfleyti. Þessi áhrif ganga oft til baka þegar skammtur ciclosporins er minnkaður. Everolimus og sirolimus höfðu óveruleg áhrif á lyfjahvörf ciclosporins. Samhliðanotkun ciclosporins eykur blóðþéttni everolimus og sirolimus marktækt.

Nauðsynlegt er að gæta varúðar við samhliðanotkun *kalíumsparandi lyfja (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, ACE-hemla, angiotensin II viðtakablokka) og lyfja sem innihalda kalíum*, því þau geta valdið marktækri aukningu á sermisþéttni kalíums (sjá kafla 4.4).

Ciclosporin getur aukið plasmaþéttni *repaglinids* og þar með aukið hættu á of lágum blóðsykri.

Samhliða gjöf *bosentans* og ciclosporins hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jók margfalt útsetningu fyrir bosentani og útsetning fyrir ciclosporini minnkaði um 35%. Samhliða gjöf ciclosporins og bosentans er ekki ráðlögð (sjá undirkaflann hér fyrir framan „Lyf sem minnka þéttni ciclosporins“ og kafla 4.3).

Gjöf endurtekinna skammta af *ambrisentani* og ciclosporini hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli u.þ.b. 2 faldri aukningu á útsetningu fyrir ambrisentani, á meðan lágmarsaukning varð á útsetningu fyrir ciclosporini (u.þ.b. 10%).

Marktækt aukin útsetning fyrir *antracyclin sýklalyfjum (t.d. doxorubicini, mitoxantroni og daunorubicini)* kom fram hjá krabbameinssjúklingum sem fengu meðferð með antracyclin sýklalyfjum í bláæð og mjög stóra skammta af ciclosporini.

Meðan á meðferð með ciclosporini stendur getur dregið úr virkni bólusetninga og forðast skal notkun lifandi veiklaðs bóluefnis.

Milliverkanir sem draga úr þéttni annarra lyfja
Samhliðanotkun ciclosporins og natríummýcófenólats eða mýcófenólat mofetíls hjá líffæraþegum getur dregið úr meðalútsetningu fyrir mýcófenólsýru um 20-50% samanborið við önnur ónæmisbælandi lyf. Hafa skal þessar upplýsingar í huga, einkum ef hlé er gert á meðferð eða meðferð með ciclosporini er hætt.

Samhliðagjöf staks skammts af ciclosporini (200 mg eða 600 mg) með stökum skammti af eltrombópagi (50 mg) lækkaði AUC_{inf} eltrombópags í plasma um 18% til 24% og C_{max} um 25% til 39%. Heimilt er að breyta skömmtum eltrombópags meðan á meðferðinni stendur samkvæmt talningu á blóðflagnafjölda sjúklingsins. Hafa skal eftirlit með blóðflagnafjölda a.m.k. vikulega í 2 til 3 vikur þegar eltrombópag er gefið samhliða ciclosporini. Verið getur að auka þurfi skammt eltrombópags samkvæmt þessum blóðflagnatalningum.

Börn
Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Engar fullnægjandi klínískar samanburðarrannsóknir hafa verið gerðar á notkun ciclosporins á meðgöngu. Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun ciclosporins hjá þunguðum sjúklingum eftir markaðssetningu lyfsins, þ.m.t. úr skrám yfir líffæraígræðslu og birtum gögnum þar sem í meirihluta tilfella var um að ræða líffæraþega. Þungaðar konur sem fá ónæmisbælandi meðferð eftir líffæraígræðslu, þar með talið meðferð með ciclosporini og meðferð sem inniheldur ciclosporin, eru í hættu á að fæða fyrir tímann (<37 vikur).

Rannsóknir á ciclosporini á þroska fósturvísa og fóstra hjá rottum og kanínum hafa sýnt eiturverkanir á fósturvísa/fóstur við skammta sem eru minni en ráðlagðir hámarksskammtar handa mönnum miðað við líkamsyfirborð (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Sandimmun á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Einnig skal hafa etanólinnihald lyfjaforma Sandimmun í huga hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.4).

Í birtum gögnum úr skrá yfir líffæraígræðslu á meðgöngu (National Transplantation Pregnancy Registry, NTPR) er útkomu þungana lýst hjá konum sem hafa gengist undir nýrnaígræðslu (482), lifrarígræðslu (97) og hjartaígræðslu (43) og fengu ciclosporin. Gögnin benda til þess að þessar meðgöngur hafi verið farsælar þar sem hlutfall lifandi fæddra barna var 76% hjá þeim sem fengu nýrnaígræðslu, 76,9% hjá þeim sem fengu lifrarígræðslu og 64% hjá þeim sem fengu hjartaígræðslu. Tilkynnt var um fæðingu fyrir tímann (<37 vikur) hjá 52% þeirra sem fengu nýrnaígræðslu, 35% þeirra sem fengu lifrarígræðslu og 35% þeirra sem fengu hjartaígræðslu.

Tíðni fósturláta og meiriháttar fæðingargalla sem tilkynnt var um var sambærileg þeirri tíðni sem sást hjá almenna þýðinu. Ekki er hægt að útiloka hugsanleg bein áhrif ciclosporins á háþrýsting á meðgöngu, meðgöngueitrun, sýkingar eða sykursýki í ljósi þeirra takmarkana sem fylgja slíkum skrám og tilkynningum um aukaverkanir eftir markaðssetningu lyfsins.

Upplýsingar um takmarkaðan fjölda barna, sem voru útsett fyrir ciclosporini í móðurkviði, liggja fyrir að u.þ.b. 7 ára aldri. Nýrnastarfsemi og blóðþrýstingur var eðlilegur hjá þessum börnum.

Brjóstagjöf
Ciclosporin berst yfirleitt í brjóstamjólk í litlu magni, en mjólkurmagn móður getur verið breytilegt. Miðað við dæmigert magn ciclosporins í blóði móður myndi barn sem er alfarið á brjóstagjöf ekki fá meira en um 2% af þyngdarleiðréttum skammti móðurinnar. Hjá flestum brjóstamjólkurbörnum mælist ciclosporin ekki í blóði, en í nokkrum tilfellum hefur þó verið mælt blóðgildi sem eru allt frá mælanlegu til meðferðargilda, jafnvel þegar ciclosporin gildi í mjólk voru lág. Eftirfylgni með brjóstabörnum hefur ekki leitt í ljós neinar aukaverkanir, en langtímaáhætta, jafnvel af litlu magni af útsetningu, er enn óþekkt.

Ekki er mælt með notkun ciclosporins meðan á brjóstagjöf stendur vegna hugsanlegra aukaverkana hjá ungbarninu.

Einnig skal hafa etanólinnihald lyfjaforma Sandimmun í huga hjá konum sem hafa barn á brjósti (sjá kafla 4.4).

Frjósemi
Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Sandimmun á frjósemi hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Engar aukaverkanir á frjósemi komu fram hjá karl- og kvenrottum við skammta allt að 15 mg/kg/sólarhring (minni en ráðlagðir skammtar handa mönnum miðað við líkamsyfirborð) (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sandimmun getur valdið truflunum í taugakerfi og sjóntruflunum (sjá kafla 4.8). Sandimmun getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Gæta skal varúðar við akstur vélknúinna ökutækja og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi
Helstu aukaverkanir sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum og tengjast meðferð með ciclosporini eru skert nýrnastarfsemi, skjálfti, aukinn hárvöxtur, hár blóðþrýstingur, niðurgangur, lystarleysi, ógleði og uppköst.

Margar aukaverkanir ciclosporins eru skammtaháðar og unnt að draga úr þeim með því að minnka skammta. Almennt séð eru aukaverkanirnar hinar sömu hver svo sem ábendingin er, en tíðni þeirra og alvarleiki getur verið mismunandi. Vegna þess að nota þarf stærri upphafsskammta og lengri

viðhaldsmeðferð þegar um er að ræða líffæraígræðslu eru aukaverkanir algengari og yfirleitt alvarlegri hjá líffæraþegum en hjá sjúklingum sem fá meðferð við öðrum ábendingum.

Bráðaofnæmislík viðbrögð hafa átt sér stað eftir gjöf í bláæð (sjá kafla 4.4).

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra
Sjúklingar á ónæmisbælandi meðferð, þar með talið meðferð með ciclosporini og þar sem ciclosporin er hluti af meðferðinni, eru í aukinni hættu á að fá ýmsar sýkingar (veiru-, bakteríu-, sveppa-, eða sníkjudýrasýkingar) (sjá kafla 4.4). Bæði geta átt sér stað altækar og staðbundnar sýkingar. Undirliggjandi sýkingar geta einnig versnað og endurvirkjun polyomaveiru getur valdið polyomaveirutengdum nýrnakvilla (PVAN) eða ágengum fjölhreiðra hvítfrumnaheilakvilla (Progressive multifocal leukopathy (PML)) í tengslum við JC-veiru. Greint hefur verið frá alvarlegum og/eða banvænum tilvikum.

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)
Sjúklingar á ónæmisbælandi meðferð, þar með talið meðferð með ciclosporini og þar sem ciclosporin er hluti af meðferðinni, eru í aukinni hættu á að fá eitilæxli eða eitilfrumnafjölgunarröskun og aðra illkynja sjúkdóma, einkum í húð. Tíðni illkynja sjúkdóma eykst með styrk og tímalengd meðferðarinnar (sjá kafla 4.4). Sumir illkynja sjúkdómar geta verið banvænir.

Samantekt á aukaverkunum úr klínískum rannsóknum tekin saman í töflu
Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum (tafla 2) eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu eru taldar upp fyrst. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Að auki eru tíðniflokkarnir fyrir hverja aukaverkun skilgreindir á eftirfarandi hátt (CIOMS III): Mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10); sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2: Aukaverkanir í klínískum rannsóknum

Blóð og eitlar	
Algengar	Hvítkornafæð
Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð, blóðleysi
Mjög sjaldgæfar	Heilkenni blóðlýsuþvageitrunar (haemolytic uraemic syndrome), blóðlýsublóðleysi í öræðum (microangiopathic haemolytic anaemia)
Tíðni ekki þekkt*	Segaöræðakvilli (thrombotic microangiopathy), blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura)
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	Blóðfituhækkun.
Algengar	Blóðsykurshækkun, lystarleysi, þvagsýruhækkun í blóði, kalíumhækkun í blóði, magnesíumlækkun í blóði
Taugakerfi	
Mjög algengar	Skjálfti, höfuðverkur
Algengar	Krampar, breytt húðskyn
Sjaldgæfar	Heilakvilli þar með talið aftanvert afturkræft heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome), einkenni á borð við krampa, rugl, vistarfirringu, skertan viðbragðsflýti, æsing, svefnleysi, sjóntruflanir, barkarblindu, dá, lömunarsnert og hnykilslingur (cerebellar ataxia)
Mjög sjaldgæfar	Fjöltaugakvilli í hreyfitaugum
Koma örsjaldan fyrir	Bjúgur í sjóntaugardoppu, þar með talið doppubjúgur, hugsanlega með sjónskerðingu vegna góðkynja þrýstingshækkunar innan höfuðkúpu
Tíðni ekki þekkt*	Mígreni
Eyru og völundarhús	
Tíðni ekki þekkt*	Heyrnarskerðing[#]
Æðar	
Mjög algengar	Háþrýstingur

Algengar	Andlitsroði
Meltingarfæri	
Algengar	Ógleði, uppköst, óþægindi í kvið/kviðverkir, niðurgangur, ofvöxtur í tannholdi, sár í meltingarvegi
Mjög sjaldgæfar	Brisbólga
Lifur og gall	
Algengar	Truflun á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4)
Tíðni ekki þekkt*	Eiturverkanir á lifur og lifrarskemmdir, þar með talið gallteppa, gula, lifrarbólga og lifrarbilun, sem í sumum tilvikum leiddi til dauða (sjá kafla 4.4)
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	Ofhæring
Algengar	Þrymlabólur, hárofvöxtur
Sjaldgæfar	Ofnæmisútbrot
Stoðkerfi og bandvefur	
Algengar	Vöðvaverkir, vöðvakrampar
Mjög sjaldgæfar	Vöðvamáttleysi, vöðvakvilli
Tíðni ekki þekkt*	Verkir í neðri útlimum
Nýru og þvagfæri	
Mjög algengar	Skert nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4)
Æxlunarfæri og brjóst	
Mjög sjaldgæfar	Truflun á tíðablæðingum, brjóstastækkun hjá körlum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Algengar	Hiti, þreyta
Sjaldgæfar	Bjúgur, þyngdaraukning

***** Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu þar sem tíðni aukaverkananna er ekki þekkt vegna þess að tilkynningarnar koma frá óþekktum heildarfjölda einstaklinga.
[#] Greint hefur verið frá heyrnarskerðingu eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með há gildi ciclosporins.

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu
Eftir markaðssetningu lyfsins hafa komið fram umbeðnar tilkynningar sem og tilkynningar af sjálfsdáðum, um eiturverkanir á lifur og lifrarskemmdir, þar með talið gallteppu, gulu, lifrarbólgu og lifrarbilun, hjá sjúklingum á meðferð með ciclosporini. Í flestum tilvikum var um að ræða sjúklinga með aðra markverða samverkandi sjúkdóma, undirliggjandi sjúkdóma og aðra áhrifaþætti, sem gera tilfellin flóknari, eins og sýkingar og samhliðanotkun lyfja sem geta valdið eiturverkunum á lifur. Í nokkrum tilvikum leiddi þetta til dauða, einkum hjá sjúklingum sem gengist höfðu undir líffæraígræðslu (sjá kafla 4.4).

Bráðar og langvinnar eiturverkanir á nýru
Sjúklingar á meðferð með kalcíneurín hemlum, þar með talið með ciclosporini og meðferð sem inniheldur ciclosporin, eru í aukinni hættu á bráðum eða langvinnum eiturverkunum á nýru. Greint hefur verið frá þessu í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu í tilvikum sem tengjast notkun Sandimmun. Þegar um bráðar eiturverkanir á nýru var að ræða var greint frá truflunum á jónajafnvægi, svo sem kalíumhækkun í blóði, magnesíumlækkun í blóði og þvagsýruhækkun í blóði. Þegar um langvarandi formfræðilegar breytingar var að ræða fólu þær í sér glærhrörnun í slagæðlingum (arteriolar hyalinosis), píplurýrnun (tubular atrophy) og millivefsbandvefsmyndun (interstitial fibrosis) (sjá kafla 4.4).

Verkir í neðri útlimum
Greint hefur verið frá einstökum tilvikum verkja í neðri útlimum í tengslum við ciclosporin. Verkir í neðri útlimum hafa einnig komið fram sem hluti af heilkenni verkja af völdum kalcíneurínhemla (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome [CIPS]).

Börn
Klínískar rannsóknir hafa tekið til barna frá 1 árs aldri þar sem gefnir voru hefðbundnir skammtar af ciclosporini og öryggi lyfsins var sambærilegt við það sem gerist hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

LD_{50} eftir inntöku ciclosporins er 2.329 mg/kg hjá músum, 1.480 mg/kg hjá rottum og >1.000 mg/kg hjá kanínum. LD_{50} eftir gjöf í bláæð er 148 mg/kg hjá músum, 104 mg/kg hjá rottum og 46 mg/kg hjá kanínum.

Einkenni
Takmörkuð reynsla er af bráðri ofskömmtun ciclosporins. Skammtar allt að 10 g af ciclosporini til inntöku (u.þ.b. 150 mg/kg) hafa þolast vel og haft tiltölulega vægar klínískar afleiðingar, svo sem uppköst, syfju, höfuðverk, hraðtakt og hjá nokkrum sjúklingum í meðallagi mikla afturkræfa skerðingu á nýrnastarfsemi. Hins vegar hefur verið greint frá alvarlegum eitrunareinkennum hjá fyrirburum eftir ofskömmtun fyrir slysni, af ciclosporin innrennslislausn.

Meðferð
Í öllum tilvikum ofskömmtunar skal veita almenna stuðningsmeðferð og meðferð við einkennum. Það getur verið til bóta að framkalla uppköst og framkvæma magaskolun hjá sjúklingnum, innan fárra klukkustunda frá inntöku. Ciclosporin er hvorki hægt að fjarlægja með skilun né blóðsíun um lyfjakol.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, kalcíneurín hemlar, ATC-flokkur: L04AD01

Ciclosporin (einnig nefnt ciclosporin A) er hringlaga fjölpeptíð, gert úr 11 amínósýrum. Það er öflugt ónæmisbælandi lyf sem hjá dýrum lengir líftíma ósamgena ágræddrar húðar og ígrædds hjarta, nýra, briskirtils, beinmergs, smágirnis og lunga. Rannsóknir sýna að ciclosporin hamlar framgangi frumu-miðlaðra áhrifa, þ.á m. vefjaflutningsónæmi (allograft immunity), síðkomnu húðofnæmi, EAE (experimental allergic encephalomyelitis), liðabólgu af völdum Freunds ónæmisglæðis (Freund's adjuvant arthritis), hýsilssótt og myndun T-frumuháðra mótefna. Í frumum hamlar ciclosporin myndun og losun lymfókína, þar á meðal interleukin 2 (IL-2, vaxtarþáttur T-frumna). Svo virðist sem ciclosporin hamli ónæmisvirkum eitilfrumum sem eru í G_0 eða G_1 hluta frumuhringsins og hamli losun lymfókína úr virkjuðum T-frumum, en losun verður fyrir tilstilli mótefnavaka.

Fyrirliggjandi upplýsingar benda allar til þess að ciclosporin hafi sértæka og afturkræfa verkun á eitil-frumur. Öfugt við frumueyðandi lyf bælir ciclosporin ekki nýmyndun blóðfrumna og hefur engin áhrif á virkni átfrumna.

Hjá mönnum hafa verið gerðar vel heppnaðar líffæra- og beinmergsígræðslur þar sem ciclosporin hefur verið notað til að koma í veg fyrir og til að meðhöndla höfnun og hýsilssótt. Ciclosporin hefur verið notað með góðum árangri fyrir lifrarþega hvort sem þeir eru sýktir af lifrarbólgu C veiru eða ekki. Einnig hefur verið sýnt fram á ávinning af notkun ciclosporins við ýmsum öðrum sjúkdómum sem þekkt er að stafa af sjálfsnæmi eða taldir eru stafa af sjálfsnæmi.

Börn: Sýnt hefur verið fram á að ciclosporin hefur áhrif gegn steraháðu nýrungaheilkenni.

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing
Ciclosporin dreifist að verulegu leyti utan blóðrásar og er sýnilegt dreifingarrúmmál að meðaltali 3,5 l/kg. Í blóði eru 33-47% ciclosporins í plasma, 4-9% í eitilfrumum, 5-12% í kyrningum og 41-58% í rauðum blóðkornum. Í plasma eru u.þ.b. 90% bundin próteinum, einkum lípópróteinum.

Umbrot
Ciclosporin umbrotnar að stórum hluta í um það bil 15 umbrotsefni. Umbrotin eiga sér að mestu stað í lifrinni fyrir tilstilli cytocrom P450 3A4 (CYP3A4), og meginumbrotaferlarnir samanstanda af mono- og dihydroxy tengingu og N-methylsviptingu á ýmsum stöðum á sameindinni. Öll umbrotsefni sem skilgreind hafa verið fram að þessu innihalda óbreytta peptíðbyggingu upprunalega lyfsins; sum hafa væga ónæmisbælandi verkun (allt að einum tíunda af því sem óbreytta lyfið hefur).

Brotthvarf
Fyrirliggjandi upplýsingar greina frá mjög breytilegum lokahelmingunartíma brotthvarfs ciclosporins, háð þeirri mæliaðferð sem er notuð og markhópnum. Lokahelmingunartími var frá 6,3 klst. hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum upp í 20,4 klst. hjá sjúklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm. Brotthvarf verður einkum í galli, einungis 6% af skammti til inntöku skiljast út í þvagi, og innan við 1% skiljast út í óbreyttri mynd (sjá kafla 4.2 og 4.4). Helmingunartími brotthvarfs hjá sjúklingum sem fengið hafa ígrætt nýra var um það bil 11 klst., á bilinu 4 til 25 klst.

Sérstakir sjúklingahópar
Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi
Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi, var heildarúthreinsun um það bil tveir þriðju af meðalheildarúthreinsun hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Innan við 1% af gefnum skammti er fjarlægt með skilun.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi
Um það bil 2 til 3 föld aukning á útsetningu fyrir ciclosporini getur komið fram hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm með skorpulifur sem staðfest hefur verið með vefjasýni, var endanlegur helmingunartími 20,4 klst. (á bilinu 10,8 til 48,0 klst.) samanborið við 7,4 til 11,0 klst. hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum.

Börn
Upplýsingar um lyfjahvörf hjá börnum sem fengu Sandimmun Neoral eða Sandimmun eru mjög takmarkaðar. Hjá 15 nýrnaþegum á aldrinum 3-16 ára, var úthreinsun ciclosporins úr heilblóði eftir gjöf Sandimmun í bláæð 10,6±3,7 ml/mín./kg (matsaðferð: geislaónæmismæling (Cyclo-trac specific RIA)). Í rannsókn hjá 7 nýrnaþegum á aldrinum 2-16 ára, var úthreinsun ciclosporins á bilinu 9,8-15,5 ml/mín./kg. Hjá 9 lifrarþegum á aldrinum 0,6-5,6 ára, var úthreinsunin 9,3±5,4 ml/mín./kg (matsaðferð: HPLC). Samanborið við fullorðna líffæraþega, er munurinn á aðgengi Sandimmun Neoral og Sandimmun hjá börnum sambærilegur við þann mun sem fram hefur komið hjá fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ciclosporin sýndi enga fósturskemmandi eiginleika hjá rottum og kanínum þegar það var gefið til inntöku (allt að 300 mg/kg/sólarhring). Ciclosporin hafði eiturverkanir á fósturvísa og fóstur sem komu fram í minnkaðri fósturþyngd ásamt tengdri skertri beinmyndun. Mörk um engin merkjanleg áhrif (no observed effect level, NOEL) eru undir ráðlögðum hámarksskammti handa mönnum miðað við líkamsyfirborð. Hjá fóstrum ungafullra rottna, sem gefið var ciclosporin 6 mg/kg/sólarhring og 12 mg/kg/sólarhring í bláæð (minni en ráðlagður hámarksskammtur handa mönnum miðað við líkamsyfirborð), kom fram aukin tíðni gats í skilvegg milli slegla.

Í tveimur birtum, vísindalegum rannsóknum á kanínum sem voru útsettar fyrir ciclosporini á fósturskeiði (10 mg/kg/dag undir húð) kom fram að þær höfðu færri nýrunga, stækkuð nýru, háþrýsting og stöðugt versnandi nýrnastarfsemi allt fram að 35 vikna aldri. Ekki hefur verið sýnt fram á þetta hjá öðrum dýrategundum og ekki er þekkt hvort þetta skiptir máli fyrir menn.

Í rannsókn á rottum, á þroska við got og eftir got, jók ciclosporin tíðni afkvæmadauða fyrir og eftir bólfestu og dró úr aukningu líkamsþyngdar hjá ungum sem lifðu, við stærsta skammtinn sem var 45 mg/kg/sólarhring. Mörk um engin merkjanleg áhrif eru undir ráðlögðum hámarksskammti handa mönnum miðað við líkamsyfirborð.

Í frjósemisrannsókn hjá rottum komu engin skaðleg áhrif á frjósemi eða æxlun fram við skammta allt að 15 mg/kg/sólarhring (minni en ráðlagður hámarksskammtur handa mönnum miðað við líkamsyfirborð) hjá karl- og kvenrottum.

Ciclosporin var rannsakað í fjölda *in vitro* og *in vivo* rannsókna með tilliti til eiturverkana á erfðaefni þar sem ekki kom fram neitt sem bendir til klínískt mikilvægra stökkbreytandi eiginleika.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi eiginleikum voru gerðar hjá rottum og músum af báðum kynjum. Í músarannsókninni, sem stóð í 78 vikur, var sýnt fram á tölfræðilega marktæka tilhneigingu til eitil-frumueitlaæxla (lympocytic lymphomas) í kvenkyns músum við skammta sem voru 1, 4 og 16 mg/kg/sólarhring og samanborið við viðmiðunargildi var tíðni lifrarfrumuæxla marktækt hærri hjá karlkyns músum sem fengu í meðallagi stóra skammta. Í rotturannsókninni, sem stóð í 24 mánuði, þar sem gefnir voru skammtarnir 0,5, 2 og 8 mg/kg/sólarhring var tíðni kirtilæxla í eyjafrumum briskirtils marktækt hærri en viðmiðunargildi, þegar litlu skammtarnir voru gefnir. Lifrarfrumuæxli og kirtilæxli í eyjafrumum briskirtils voru ekki skammtaháð.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Etanól, vatnsfrítt
Macrogolglýseról ricinoleat/fjöloxýl 35 rícínolía (laxerolía)

6.2 Ósamrýmanleiki

Sandimmun innrennslisþykkni, lausn inniheldur macrogolglýseról ricinoleat/fjöloxýl 35 rícínolíu (laxerolíu) sem getur losað phtalat úr PVC (polyvinyl chloride). Ef þess er kostur skal nota glerílát við innrennslið. Ekki skal nota plastílát nema þau uppfylli kröfur um „Sterile plastic containers for human blood and blood components“ eða „Empty sterile containers of plasticised polyvinyl chloride for human blood and blood components“ í gildandi Ph. Eur. Ílát og tappar skulu vera án silikons og fituefna.

6.3 Geymsluþol

4 ár.
Út frá upplýsingum um efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur á að ljúka innrennsli innan 6 klst. við stofuhita. Fargið ónotaðri þynntri lausn. Ef lyfið er ekki gefið strax má geyma þynntu lausnina við 2°C til 8°C (í kæli) að því gefnu að samanlagður tími geymslu og innrennslis sé innan við 24 klst.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök hitaskilyrði eru við geymslu þessa lyfs. Sjá geymsluskilyrði eftir þynningu og eftir að lyfið hefur verið opnað í kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Litlaus 1 ml og 5 ml glerlykja (gler af gerð I).

Pakkning með 10 lykjum með 1 ml.
Pakkning með 10 lykjum með 5 ml.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Sandimmun innrennslisþykkni á að skoða fyrir þynningu með tilliti til aðskotaagna og hvort litur sé óeðlilegur. Þynning innrennslislausnarinnar á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanns að viðhafðri viðeigandi smitgát og lausnina á að gefa eins fljótt og mögulegt er.

Þynna á þykknið í jafnþrýstinni saltvatnslausn eða 5% glúkósalausn að viðhafðri viðeigandi smitgát í hlutfallinu 1:20 til 1:100 og gefa með hægu innrennsli í bláæð á 2 til 6 klst. Fargið ónotaðri þynntri lausn. Ef lyfið er ekki gefið strax má geyma þynntu lausnina við 2°C til 8°C (í kæli) að því gefnu að samanlagður tími geymslu og innrennslis sé innan við 24 klst.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Healthcare A/S
Kay Fiskers Plads 10
2300 København S
Danmörk.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

MTnr 822940 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. júní 1985.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 10. janúar 2008.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

21. október 2026.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar, www.serlyfjaskra.is.