SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sandimmun Neoral 25 mg mjúk hylki.
Sandimmun Neoral 50 mg mjúk hylki.
Sandimmun Neoral 100 mg mjúk hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 25 mg af ciclosporini.
Hjálparefni með þekkta verkun:
Etanól: 25 mg/hylki. Sandimmun Neoral mjúk hylki innihalda 11,8% v/v etanól (9,4% m/v).
Própýlenglýkól: 46,42 mg/hylki.
Macrogolglýseról hýdroxýstearat/hert fjöloxýl 40 rícínolía (laxerolía): 101,25 mg/hylki.

Hvert hylki inniheldur 50 mg af ciclosporini.
Hjálparefni með þekkta verkun:
Etanól: 50 mg/hylki. Sandimmun Neoral mjúk hylki innihalda 11,8% v/v etanól (9,4% m/v).
Própýlenglýkól: 90,36 mg/hylki.
Macrogolglýseról hýdroxýstearat/hert fjöloxýl 40 rícínolía (laxerolía): 202,5 mg/hylki.

Hvert hylki inniheldur 100 mg af ciclosporini.
Hjálparefni með þekkta verkun:
Etanól: 100 mg/hylki. Sandimmun Neoral mjúk hylki innihalda 11,8% v/v etanól (9,4% m/v).
Própýlenglýkól: 148,31 mg/hylki.
Macrogolglýseról hýdroxýstearat/hert fjöloxýl 40 rícínolía (laxerolía): 405,0 mg/hylki.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mjúk hylki

25 mg:
Blágrá, sporöskjulaga mjúk gelatínuhylki, auðkennd með „NVR 25mg“ með rauðu letri.

50 mg:
Gulhvít, ílöng mjúk gelatínuhylki, auðkennd með „NVR 50mg“ með rauðu letri.

100 mg:
Blágrá, ílöng mjúk gelatínuhylki, auðkennd með „NVR 100mg“ með rauðu letri.

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).

Ábendingar sem ekki tengjast líffæraígræðslu
Innræn æðahjúpsbólga (endogenous uveitis)
Meðferð við miðlægri eða baklægri æðahjúpsbólgu (intermediate or posterior uveitis) sem ekki er tilkomin vegna sýkingar, þegar hætta er á sjónskerðingu, hjá sjúklingum þar sem hefðbundin meðferð hefur ekki borið árangur eða hefur valdið óásættanlegum aukaverkunum.

Meðferð við Behçet æðahjúpsbólgu með endurteknum bólguköstum sem ná til sjónhimnu hjá sjúklingum sem ekki hafa einkenni frá taugum.

Nýrungaheilkenni
Stera-háð og stera-þolið nýrungaheilkenni, vegna frumkomins sjúkdóms í nýrnahnoðrum, svo sem nýrnakvilla með lágmarksbreytingum (minimal change nephropathy), nýrnahnoðrahersli staðbundið og í geira (focal and segmental glomerulosclerosis), eða himnu-nýrnahnoðrabólgu (membranous glomerulonephritis).

Hægt er að nota Sandimmun Neoral til að hvata og viðhalda sjúkdómshléi. Einnig er hægt að nota það til að viðhalda stera-hvötuðu sjúkdómshléi, þannig að hægt sé að hætta meðferð með sterum.

Iktsýki
Meðferð við verulegri, virkri iktsýki.

Psoriasis
Meðferð við verulegum psoriasis hjá sjúklingum þar sem hefðbundin meðferð á ekki við eða er árangurslaus.

Ofnæmishúðbólga
Sandimmun Neoral er ætlað til notkunar hjá sjúklingum með verulega ofnæmishúðbólgu þegar nauðsynlegt er að gefa altæka meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Gefa skal sólarhringsskammt af Sandimmun Neoral í tveimur aðskildum skömmtum sem dreift er jafnt yfir sólarhringinn. Ráðlagt er að gefa Sandimmun Neoral samkvæmt ákveðinni áætlun hvað varðar tíma dags og í tengslum við máltíðir.

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

Líffæraígræðsla
Líffæraígræðsla
Hefja skal meðferð með Sandimmun Neoral innan 12 klst. fyrir skurðaðgerð með 10 til 15 mg/kg skammti, sem skipt er í 2 skammta. 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 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 Neoral til inntöku og gefa um það bil 12,5 mg/kg/sólarhring, sem skipt er 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral til að meðhöndla væga, langvinna hýsilssótt.

Ábendingar sem ekki tengjast líffæraígræðslu
Þegar Sandimmun Neoral er notað við einhverri af viðurkenndu ábendingunum sem ekki tengjast líffæraígræðslu skal fylgja eftirfarandi almennum reglum:

Áður en meðferð er hafin skal ákvarða áreiðanlegt upphafsgildi nýrnastarfsemi með að minnsta kosti tveimur mælingum. Hægt er að nota áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) samkvæmt MDRD formúlu til að áætla nýrnastarfsemi hjá fullorðnum og nota skal viðeigandi formúlu til að meta eGFR hjá börnum. Vegna þess að Sandimmun Neoral getur dregið úr nýrnastarfsemi, er nauðsynlegt að gera tíðar mælingar á nýrnastarfsemi. Ef eGFR minnkar meira en 25% niður fyrir upphafsgildi, í fleiri en einni mælingu, skal minnka skammtinn af Sandimmun Neoral um 25 til 50%. Ef minnkun eGFR miðað við upphafsgildi er meiri en 35%, skal íhuga að minnka skammtinn af Sandimmun Neoral enn frekar. Þessar ráðleggingar eiga við jafnvel þótt gildi sjúklingsins séu enn innan eðlilegra viðmiðunarmarka. Ef skammtaminnkun dugir ekki til að auka eGFR innan eins mánaðar, skal stöðva meðferð með Sandimmun Neoral (sjá kafla 4.4).

Nauðsynlegt er að hafa reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi.

Nauðsynlegt er að ákvarða bilirubin og mæligildi sem meta lifrarstarfsemi, áður en meðferð er hafin og ráðlagt er að hafa náið eftirlit með þeim meðan á meðferð stendur. Ráðlagt er að ákvarða lípíð í sermi, kalíum, magnesíum og þvagsýru áður en meðferð hefst og með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur.

Stöku eftirlit með blóðþéttni ciclosporins getur verið viðeigandi þegar um er að ræða ábendingar sem ekki tengjast líffæraígræðslu, t.d. þegar Sandimmun Neoral er gefið samhliða efnum sem geta haft áhrif á lyfjahvörf ciclosporins, eða ef um óvenjulega klíníska svörun er að ræða (t.d. skort á verkun eða aukið óþol fyrir lyfinu svo sem þegar nýrnastarfsemi er skert).

Venjulega íkomuleiðin er til inntöku um munn. Ef notað er innrennslisþykkni, lausn, skal gæta þess vandlega að gefa viðeigandi skammt í bláæð sem samsvarar skammtinum til inntöku. Ráðlagt er að leita ráða hjá lækni með reynslu af notkun ciclosporins.
Heildarsólarhringsskammturinn má aldrei vera stærri en 5 mg/kg nema hjá sjúklingum með innræna æðahjúpsbólgu sem eru í hættu á sjónskerðingu og hjá börnum með nýrungaheilkenni.

Til viðhaldsmeðferðar skal ákvarða minnsta virka skammt sem þolist vel, fyrir hvern og einn sjúkling.

Hjá sjúklingum þar sem ekki næst fullnægjandi svörun innan ákveðins tíma (sjá nánari upplýsingar hér að neðan) eða virkur skammtur er ekki í samræmi við viðurkenndar leiðbeiningar varðandi öryggi, skal stöðva meðferð með Sandimmun Neoral.

Innræn æðahjúpsbólga (endogenous uveitis)
Til að ná fram sjúkdómshléi er mælt með 5 mg/kg/sólarhring upphafsskammti til inntöku, sem skipt er í 2 skammta, þar til sjúkdómshléi hefur verið náð hvað varðar virka bólgu í æðahjúp og bætta sjónskerpu. Í þrálátum tilfellum má auka skammtinn í 7 mg/kg/sólarhring í takmarkaðan tíma.

Til viðbótar má gefa barkstera til altækrar (systemic) verkunar og skal þá gefa 0,2 til 0,6 mg/kg sólarhringsskammta af prednisoni, eða samsvarandi lyfi, ef Sandimmun Neoral eitt sér nægir ekki til að framkalla sjúkdómshlé í upphafi, eða til að vinna gegn bólguköstum í auga. Eftir 3 mánuði má minnka skammtinn af barksterunum smám saman niður í lægsta virkan skammt.

Til viðhaldsmeðferðar skal minnka skammtinn smám saman í minnsta virkan skammt. Í sjúkdómshléum á skammturinn ekki að fara yfir 5 mg/kg/sólarhring.

Ganga skal úr skugga um að æðahjúpsbólgan sé ekki af völdum sýkingar áður en hægt er að nota ónæmisbælandi lyf.

Nýrungaheilkenni
Þegar verið er að ná fram sjúkdómshléi er ráðlagður sólarhringsskammtur gefinn í 2 aðskildum skömmtum.

Ef nýrnastarfsemi (að undanskilinni próteinmigu) er eðlileg, er ráðlagður sólarhringsskammtur eftirfarandi:
- fullorðnir: 5 mg/kg
- börn: 6 mg/kg

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á upphafsskammturinn ekki að fara yfir 2,5 mg/kg/sólarhring.

Ráðlagt er að gefa Sandimmun Neoral samhliða litlum skömmtum af barksterum til inntöku ef Sandimmun Neoral eitt og sér hefur ekki fullnægjandi áhrif, einkum hjá sjúklingum sem myndað hafa þol gegn sterum.

Tími þar til bati kemur fram er á bilinu 3 til 6 mánuðir en það er háð því um hvers konar sjúkdóm í nýrnahnoðra er að ræða. Ef enginn bati hefur komið fram eftir þennan tíma sem áætlaður er þar til bati ætti að koma fram skal stöðva meðferð með Sandimmun Neoral.

Ákvarða skal einstaklingsbundna skammta eftir verkun (próteinmiga) og öryggi en ekki má gefa stærri skammt en 5 mg/kg/sólarhring hjá fullorðnum og 6 mg/kg/sólarhring hjá börnum.

Til viðhaldsmeðferðar skal minnka skammtinn smám saman í minnsta virkan skammt.

Iktsýki
Á fyrstu 6 vikum meðferðar er ráðlagður skammtur til inntöku 3 mg/kg/sólarhring, sem skipt er í 2 skammta. Ef ekki næst nægur árangur má auka sólarhringsskammtinn smám saman eftir því sem þol leyfir en þó ekki í meira en 5 mg/kg. Til að ná hámarksárangri getur verið nauðsynlegt að veita meðferð með Sandimmun Neoral í allt að 12 vikur.

Til viðhaldsmeðferðar skal minnka skammtinn smám saman einstaklingsbundið, í minnsta virkan skammt sem þolist vel.

Nota má Sandimmun Neoral ásamt litlum skömmtum af barksterum og/eða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) (sjá kafla 4.4). Einnig má nota Sandimmun Neoral ásamt litlum skammti af metotrexati sem gefinn er einu sinni í viku, hjá sjúklingum sem ekki svara metotrexati einu og sér nægilega vel. Í

þessum tilvikum skal gefa upphafsskammtinn 2,5 mg/kg/sólarhring af Sandimmun Neoral, sem skipt er í 2 skammta, sem síðan má auka eftir því sem þol leyfir.

Psoriasis
Læknir með reynslu af greiningu og meðferð psoriasis skal hefja meðferð með Sandimmun Neoral. Meðferð við þessum sjúkdómi skal ákvarða einstaklingsbundið, því sjúkdómurinn er mjög breytilegur. Til að ná fram sjúkdómshléi er ráðlagður upphafsskammtur til inntöku 2,5 mg/kg/sólarhring, sem skipt er í 2 skammta. Hafi ekki náðst neinn bati eftir 1 mánuð má auka sólarhringsskammtinn smám saman í mest 5 mg/kg. Hætta skal meðferð hjá sjúklingum með psoriasis sár, sem ekki sýna næga svörun innan 6 vikna þegar gefin eru 5 mg/kg/sólarhring, eða þegar virkur skammtur er ekki í samræmi við viðurkenndar leiðbeiningar varðandi öryggi (sjá kafla 4.4).

Gefa má 5 mg/kg/sólarhring upphafsskammt ef ná þarf skjótum bata hjá sjúklingi. Þegar náðst hefur ásættanlegur árangur má hætta meðferð með Sandimmun Neoral og ef sjúkdómurinn versnar aftur má veita meðferð með Sandimmun Neoral í þeim skammti sem áður hafði sýnt klíníska verkun. Hjá sumum sjúklingum kann að vera þörf fyrir samfellda viðhaldsmeðferð.

Til viðhaldsmeðferðar skal minnka skammtinn smám saman í minnsta virkan skammt og á hann ekki að fara yfir 5 mg/kg/sólarhring.

Ofnæmishúðbólga (atopic dermatitis)
Læknir með reynslu af greiningu og meðferð ofnæmishúðbólgu skal hefja meðferð með Sandimmun Neoral. Meðferð við þessum sjúkdómi skal ákvarða einstaklingsbundið, því sjúkdómurinn er mjög breytilegur. Ráðlagður skammtur til inntöku er 2,5 til 5 mg/kg/sólarhring, sem skipt er í 2 skammta. Ef upphafsskammturinn 2,5 mg/kg/sólarhring skilar ekki fullnægjandi árangri innan 2 vikna má auka sólarhringsskammtinn hratt í mest 5 mg/kg. Í mjög alvarlegum tilvikum er líklegra að hröð og fullnægjandi stjórn náist á sjúkdómnum ef upphafsskammtur er 5 mg/kg/sólarhring. Þegar viðunandi svörun hefur náðst á að minnka skammtinn smám saman og að lokum skal hætta meðferð með Sandimmun Neoral, ef hægt er. Ef sjúkdómurinn versnar aftur má að nýju veita meðferð með Sandimmun Neoral.

Enda þótt 8 vikna meðferð gæti nægt til að ná fram bata, hefur verið sýnt fram á að meðferð í allt að 1 ár hafi haft klíníska verkun og hafi þolast vel, að því gefnu að fylgt sé leiðbeiningum um hvernig haga beri eftirliti með meðferðinni.

<u>*Skipt frá Sandimmun lyfjaformi til inntöku yfir í Sandimmun Neoral lyfjaform til inntöku*</u>
Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að eftir 1:1 skipti frá Sandimmun til inntöku yfir í Sandimmun Neoral til inntöku, sé lægsta þéttni ciclosporins í heilblóði sambærileg. Hjá mörgum sjúklingum getur hins vegar komið fram hærri hámarksþéttni (C_{max}) og aukin útsetning fyrir virka efninu (AUC). Hjá litlu hundraðshlutfalli sjúklinga eru þessar breytingar greinilegri og geta haft klínískt mikilvægi. Að auki er frásog ciclosporins úr Sandimmun Neoral til inntöku ekki eins breytilegt og fylgni milli lágmarksþéttni ciclosporins og útsetningar (hvað varðar AUC) er meiri en hjá Sandimmun til inntöku.

Vegna þess að skipti frá Sandimmun til inntöku yfir í Sandimmun Neoral til inntöku geta valdið aukinni útsetningu fyrir ciclosporini, skal hafa eftirfarandi reglur í huga:

Hjá líffæraþegum skal hefja meðferð með Sandimmun Neoral til inntöku með sömu sólarhringsskömmtum og áður voru notaðir af Sandimmun til inntöku. Hafa skal eftirlit með lágmarksþéttni ciclosporins í heilblóði í upphafi innan 4 til 7 daga eftir að skipt er yfir á Sandimmun Neoral til inntöku. Að auki skal hafa eftirlit með mæligildum fyrir klínískt öryggi, svo sem nýrnastarfsemi og blóðþrýstingi, fyrstu 2 mánuðina eftir skiptin. Ef lágmarksþéttni ciclosporins í blóði er utan við meðferðarbil og/eða fram kemur versnun á mæligildum fyrir klínískt öryggi, skal breyta skömmtum samkvæmt því.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð við ábendingum sem ekki tengjast líffæraígræðslu skal hefja meðferð með Sandimmun Neoral til inntöku með sömu sólarhringsskömmtum og áður voru notaðir af Sandimmun til inntöku. Hafa skal eftirlit með nýrnastarfsemi og blóðþrýstingi 2, 4 og 8 vikum eftir breytinguna. Ef blóðþrýstingur eykst marktækt miðað við gildi fyrir breytingu eða ef áætlaður gaukulsíunarhraði minnkar um meira en 25% niður fyrir gildin sem mældust áður en meðferð með Sandimmun til inntöku hófst, í fleiri en einni mælingu, skal minnka skammtinn. (sjá einnig „Viðbótarvarúðarreglur“ í kafla 4.4). Ef fram kemur óvænt eiturverkun eða skortur á verkun ciclosporins, skal einnig hafa eftirlit með lágmarksþéttni í blóði.

Skipt frá einu lyfjaformi ciclosporins til inntöku yfir í annað
Breyting úr einu lyfjaformi ciclosporins til inntöku yfir í annað skal fara fram undir eftirliti læknis, þar með talið eftirlit með þéttni ciclosporins í blóði hjá líffæraþegum.

Sérstakir sjúklingahópar

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).

Ábendingar sem ekki tengjast líffæraígræðslu
Að undanskildum sjúklingum sem eru á meðferð við nýrungaheilkenni, eiga sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi ekki að fá ciclosporin (sjá undirkafla um viðbótarvarúðarvarúðarreglur við ábendingar sem ekki tengjast líffæraígræðslu í kafla 4.4). Hjá sjúklingum með nýrungaheilkenni og skerta nýrnastarfsemi á upphafsskammturinn ekki að fara yfir 2,5 mg/kg/sólarhring.

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 Neoral 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 Neoral hjá öldruðum.

Í klínískum rannsóknum á ciclosporini til inntöku 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 samhliðasjúkdóma eða lyfjanotkunar, sem og aukinnar næmni fyrir sýkingum.

Lyfjagjöf
Til inntöku
Gleypa á Sandimmun Neoral hylki í heilu lagi.

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 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 Neoral. 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.

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 Neoral, 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 samhliðameðferð með fleiri en einu ónæmisbælandi lyfi.

Eiturverkanir á nýru
Meðan á meðferð með Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 samhliðamælingar með bæði sértæka, einstofna mótefninu og ósértæka, einstofna mótefninu, til að ákvarða skammt sem veitir næga ónæmisbælingu.

Hjá sjúklingum sem ekki eru líffæraþegar, er ráðlagt að hafa stöku sinnum eftirlit með blóðþéttni ciclosporins, t.d. þegar Sandimmun Neoral er notað samhliða efnum sem geta haft áhrif á lyfjahvörf ciclosporins eða ef fram kemur óvenjuleg klínísk svörun (t.d. skortur á verkun eða aukið óþol fyrir lyfinu svo sem við skerta nýrnastarfsemi).

Hafa skal í huga að þéttni ciclosporins í blóði, plasma eða sermi er einungis einn af mörgum þáttum sem hafa áhrif á klíníska ástand sjúklingsins. Mælingarnar gefa aðeins vísbendingu um skömmtun og þær skulu hafðar til hliðsjónar ásamt öðrum þáttum, bæði klínískum þáttum og rannsóknum.

Háþrýstingur
Nauðsynlegt er að hafa reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi meðan á meðferð með Sandimmun Neoral 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 ciclosporin 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 virkja 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 samhliðanotkun 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 samhliðanotkunar 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.

Viðbótarvarúðarreglur í tengslum við aðrar ábendingar en líffæraígræðslu
Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (að undanskildum sjúklingum með nýrungaheilkenni með leyfilega skerðingu á nýrnastarfsemi), háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á, sýkingar sem ekki hefur náðst stjórn á eða hvers konar illkynja sjúkdóm, mega ekki fá ciclosporin.

Áður en meðferð er hafin skal liggja fyrir áreiðanlegt mat á nýrnastarfsemi í upphafi samkvæmt að minnsta kosti tveimur mælingum á áætluðum gaukulsíunarhraða. Meta verður nýrnastarfsemi títt meðan á meðferðinni stendur til að hægt sé að stilla skammta (sjá kafla 4.2).

Viðbótarvarúðarreglur við innræna æðahjúpsbólgu (endogenous uveitis)
Gæta skal varúðar við notkun Sandimmun Neoral hjá sjúklingum með Behçets æðahjúpsbólgu sem nær til tauga. Hafa skal náið eftirlit með taugastarfsemi hjá þessum sjúklingum.

Reynsla af notkun Sandimmun Neoral handa börnum með innræna æðahjúpsbólgu er takmörkuð.

Viðbótarvarúðarreglur við nýrungaheilkenni
Sjúklingum með óeðlileg upphafsgildi hvað varðar nýrnastarfsemi skal í upphafi gefa 2,5 mg/kg/sólarhring og fylgjast skal náið með þeim.

Hjá sumum sjúklingum getur verið erfiðleikum háð að greina skerta nýrnastarfsemi af völdum Sandimmun Neoral, því nýrungaheilkennið getur sjálft valdið breytingum á nýrnastarfsemi. Þetta

skýrir hvers vegna sést hafa mjög sjaldgæf tilvik vefjabreytinga í nýrum í tengslum við Sandimmun Neoral, án þess að sermisþéttni kreatíníns sé aukin. Íhuga skal töku vefjasýnis úr nýrum hjá sjúklingum með steraháðan nýrnakvilla með óverulegum breytingum, sem fá meðferð með Sandimmun Neoral í meira en 1 ár.

Hjá sjúklingum með nýrungaheilkenni sem fá meðferð með ónæmisbælandi lyfjum (þ.m.t. ciclosporini) hefur í stöku tilvikum verið greint frá illkynja sjúkdómum (þ.á m. Hodgkins-eitilæxli).

Viðbótarvarúðarreglur við iktsýki
Eftir 6 mánaða meðferð þarf að meta nýrnastarfsemi á 4-8 vikna fresti, háð stöðugleika sjúkdómsins, samhliðameðferð með öðrum lyfjum og þeim sjúkdómum öðrum sem sjúklingurinn er með. Nauðsynlegt er að viðhafa tíðara eftirlit þegar skammtur Sandimmun Neoral er aukinn, sem og ef byrjað er að nota bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) og einnig ef skammtur slíks lyfs er aukinn. Einnig getur þurft að hætta meðferðinni ef háþrýstingur, sem fram kemur við meðferð með Sandimmun Neoral, lætur ekki undan viðeigandi háþrýstingsmeðferð.

Eins og við á um aðrar langvarandi, ónæmisbælandi meðferðir, skal hafa í huga aukna hættu á eitilfrumnafjölgunarröskunum. Gæta skal sérstakrar varúðar ef Sandimmun Neoral er notað ásamt metotrexati vegna samverkandi eiturverkana á nýru.

Viðbótarvarúðarreglur við psoriasis
Ráðlagt er að hætta meðferðinni ef háþrýstingur, sem fram kemur við meðferð með Sandimmun Neoral, lætur ekki undan viðeigandi háþrýstingsmeðferð.

Því aðeins skal meðhöndla aldraða að psoriasis sjúkdómurinn valdi þeim örkumlun og fylgjast skal sérstaklega vel með nýrnastarfsemi þeirra.

Reynsla af notkun Sandimmun Neoral hjá börnum með psoriasis er takmörkuð.

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum (einkum í húð) hjá psoriasis sjúklingum sem fá meðferð með ciclosporini, sem og hjá psoriasis sjúklingum sem fá meðferð með hefðbundnum ónæmisbælandi lyfjum. Komi fram meinsemdir í húð, sem ekki eru einkennandi fyrir psoriasis, en taldar eru geta verið illkynja eða forstig illkynja sjúkdóma, skal taka vefjasýni áður en meðferð með Sandimmun Neoral hefst. Sjúklingum með illkynja breytingar eða forstig illkynja breytinga í húð skal einungis veita meðferð með Sandimmun Neoral að undangenginni meðferð þessara meinsemda og því aðeins að ekki sé völ á öðrum vænlegum meðferðarúrræðum.

Hjá nokkrum sjúklingum með psoriasis, sem fengu meðferð með Sandimmun Neoral, hafa komið fram eitilfrumnafjölgunarraskanir. Þegar meðferð var hætt tafarlaust var svörun við því jákvæð.

Sjúklingar á meðferð með Sandimmun Neoral mega ekki vera samhliða í UV-B geislameðferð eða PUVA-ljóslyfjameðferð.

Viðbótarvarúðarreglur við ofnæmishúðbólgu (atopic dermatitis)
Ráðlagt er að hætta meðferðinni ef háþrýstingur, sem fram kemur við meðferð með Sandimmun Neoral, lætur ekki undan viðeigandi háþrýstingsmeðferð.

Reynsla af notkun Sandimmun Neoral hjá börnum með ofnæmishúðbólgu er takmörkuð.

Því aðeins skal meðhöndla aldraða að ofnæmishúðbólgan valdi þeim örkumlun og fylgjast skal sérstaklega vel með nýrnastarfsemi þeirra.

Góðkynja eitlastækkanir koma oft fyrir þegar ofnæmishúðbólga blossar upp, en þær hverfa alltaf af sjálfu sér eða við almennan bata sjúkdómsins.

Hafa skal reglulegt eftirlit með eitlastækkunum sem verða í tengslum við meðferð með ciclosporini.

Ef eitlastækkanir eru viðvarandi þrátt fyrir að sjúkdómurinn batni skal til öryggis taka vefjasýni til að tryggja að ekki sé um að ræða eitilæxli.

Virkar herpes simplex sýkingar skal láta ganga yfir áður en meðferð með Sandimmun Neoral er hafin, en ekki er nauðsynlegt að hætta meðferð með Sandimmun Neoral ef sýking á sér stað meðan á meðferð stendur, nema um sé að ræða alvarlega sýkingu.

Húðsýkingar af völdum *Staphylococcus aureus* eru ekki algjör frábending við meðferð með Sandimmun Neoral, en bregðast skal við henni með viðeigandi sýklalyfjum. Erytromycin til inntöku getur aukið blóðþéttni ciclosporins (sjá kafla 4.5) og skal því forðast notkun þess. Ef ekki er á öðru völ er mælt með nánu eftirliti með blóðþéttni ciclosporins, nýrnastarfsemi og hugsanlegum aukaverkunum ciclosporins.

Sjúklingar sem fá meðferð með Sandimmun Neoral mega ekki vera samhliða í UV-B geislameðferð eða PUVA-ljóslyfjameðferð.

Notkun hjá börnum við öðrum ábendingum en líffæraígræðslu
Reynsla af meðferð með Sandimmun Neoral 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: Hert fjöloxýl 40 rícínolía (laxerolía)
Sandimmun Neoral inniheldur herta fjöloxýl 40 rícínolíu (laxerolíu), sem getur valdið kviðverkjum og niðurgangi.

Sérstök hjálparefni: Etanól
Sandimmun Neoral inniheldur 25, 50 og 100 mg af alkóhóli (etanóli) í hverju 25, 50 og 100 mg af Sandimmun Neoral hylki, sem samsvarar 11,8% v/v. Hver 500 mg skammtur af Sandimmun Neoral inniheldur 500 mg af alkóhóli (etanóli). Magnið samsvarar allt að 13 ml bjórs eða 5 ml léttvíns. Þetta litla magn alkóhóls (etanóls) í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif.

Sérstök hjálparefni: Natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju 25, 50, 100 mg hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

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 samhliðameðferðar 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 Neoral 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 samhliðanotkunar.

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 Pgp 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 samhliðameðferð 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. Samhliðagjöf 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.

Samhliðagjöf *bosentans* og ciclosporins hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jók margfalt útsetningu fyrir bosentani og útsetning fyrir ciclosporini minnkaði um 35%. Samhliðagjöf 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 Neoral á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Einnig skal hafa etanólinnihald lyfjaforma Sandimmun Neoral 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 ciclosporingildi 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 Neoral í huga hjá konum sem hafa barn á brjósti (sjá kafla 4.4).

Frjósemi
Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Sandimmun Neoral 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 Neoral getur valdið truflunum í taugakerfi og sjóntruflunum (sjá kafla 4.8). Sandimmun Neoral getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Gæta skal varúðar við akstur vélknúinna ökutækja og notkun véla.
Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Sandimmun Neoral á hæfni til aksturs og notkunar 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.

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 Neoral. 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 kalcíneurín hemla (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 frumumiðlaðra 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 eitilfrumur. 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

Frásog
Eftir inntöku Sandimmun Neoral náðist hámarksþéttni ciclosporins í blóði innan 1-2 klst. Heildaraðgengi ciclosporins eftir inntöku Sandimmun Neoral er 20 til 50%. Um það til 13% minnkun á AUC og 33% minnkun á C_{max} kom fram þegar Sandimmun Neoral var gefið ásamt fituríkri máltíð. Sambandið milli skammts og útsetningar (AUC) fyrir ciclosporini er línuleg á meðferðarskammtabilinu. Breytileiki AUC og C_{max} hjá sama einstaklingi og frá einum einstaklingi til annars er u.þ.b. 10-20%. Sandimmun Neoral mixtúra, lausn og Sandimmun Neoral mjúk gelatínuhylki eru jafngild.

Notkun Sandimmun Neoral gefur 59% hærri C_{max} og um það bil 29% meira aðgengi en Sandimmun. Fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að eftir 1:1 skipti af Sandimmun mjúkum gelatínuhylkjum yfir á Sandimmun Neoral mjúk gelatínuhylki, sé lágmarksþéttni í heilblóði sambærileg og haldist á æskilegu meðferðarbili. Notkun Sandimmun Neoral eykur línulegt samband milli skammta og útsetningar (AUC_B). Frásog þess er stöðugra og það verður fyrir minni áhrifum af samtímis neyslu matar og dægursveiflum en af Sandimmun.

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
Brotthvarf verður einkum í galli og einungis 6% af þeim skammti sem tekinn er inn skilst út í þvagi. Aðeins 0,1% skiljast út í óbreyttri mynd í þvagi.

Fyrirliggjandi upplýsingar greina frá mjög breytilegum lokahelmingunartíma 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 (sjá kafla 4.2 og 4.4). Helmingunartími brotthvarfs hjá nýrnaþegum 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 Forklíniskar 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

25 mg hylki:
Innihald hylkis
Alfa–tocoferol
Etanól, vatnsfrítt
Própýlenglýkól
Ein-tví-þríglýceríð úr maísolíu
Macrogolglýseról hýdroxýstearat / hert fjöloxýl 40 rícínolía (laxerolía).

Hylkisskel
Svart járnoxíð (E172)
Títantvíoxíð (E171)
Glýseról 85%
Própýlenglýkól
Gelatína

Merkiblek
Carminsýra (E120)
Álklóríð hexahýdrat
Natríumhýdroxíð
Própýlenglýkól
Hypromellósa / Hydroxýpropýlmetýlsellulósa 2910
Ísóprópanól / Ísóprópýlalkóhól

50 mg hylki:
Innihald hylkis
Alfa–tocoferol
Etanól, vatnsfrítt
Própýlenglýkól
Ein-tví-þríglýceríð úr maísolíu
Macrogolglýseról hýdroxýstearat / hert fjöloxýl 40 rícínolía (laxerolía).

Hylkisskel
Títantvíoxíð (E171)
Glýseról 85%
Própýlenglýkól
Gelatína

Merkiblek
Carminsýra (E120)
Álklóríð hexahýdrat
Natríumhýdroxíð
Própýlenglýkól
Hypromellósa / Hydroxýpropýlmetýlsellulósa 2910
Ísóprópanól / Ísóprópýlalkóhól

100 mg hylki:
Innihald hylkis
Alfa–tocoferol
Etanól, vatnsfrítt
Própýlenglýkól
Ein-tví-þríglýceríð úr maísolíu
Macrogolglýseról hýdroxýstearat / hert fjöloxýl 40 rícínolía (laxerolía).

Hylkisskel
Svart járnoxíð (E172)
Títantvíoxíð (E 171)
Glýseról 85%
Própýlenglýkól
Gelatína

Merkiblek
Carminsýra (E120)
Álklóríð hexahýdrat
Natríumhýdroxíð
Própýlenglýkól
Hypromellósa / Hydroxýpropýlmetýlsellulósa 2910
Ísóprópanól / Ísópropýlalkóhól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Hækkun hita í allt að 30°C í alls 3 mánuði að hámarki hefur ekki áhrif á gæði lyfsins. Geyma skal Sandimmun Neoral hylki í þynnunni þar til þau eru notuð. Þegar þynna er opnuð finnst einkennandi lykt. Þetta er eðlilegt og þýðir ekki að það sé eitthvað að hylkjunum.

6.5 Gerð íláts og innihald

Tvöföld álþynna sem samanstendur af pólýamíð/ál/pólývínýlklóríð (PA/AL/PVC) neðri hluta og efri hluta úr áli.

Sandimmun Neoral 25 mg, 50 mg og 100 mg mjúk hylki

Pakkningar með 30, 50 og 60 mjúkum hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

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

25 mg: MTnr 940033 (IS).
50 mg: MTnr 940034 (IS).
100 mg: MTnr 940035 (IS).

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. júlí 1994.
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.