

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sandimmun Neoral 25 mg kapseli, pehmeä  
Sandimmun Neoral 50 mg kapseli, pehmeä  
Sandimmun Neoral 100 mg kapseli, pehmeä

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*25 mg:* Yksi kapseli sisältää 25 mg siklosporiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Etanoli: 25 mg/kapseli. Sandimmun Neoral pehmeät kapselit sisältävät 11,8 % (v/v) etanolia (9,4 % m/v).

Propyleeniglykoli: 46,42 mg/kapseli.

Makrogoliglyserolihydroksistearaatti/Polyoksyyli 40 hydrogenoitu risiiniöljy: 101,25 mg/kapseli.

*50 mg:* Yksi kapseli sisältää 50 mg siklosporiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Etanoli: 50 mg/kapseli. Sandimmun Neoral pehmeät kapselit sisältävät 11,8 % (v/v) etanolia (9,4 % m/v).

Propyleeniglykoli: 90,36 mg/kapseli.

Makrogoliglyserolihydroksistearaatti/Polyoksyyli 40 hydrogenoitu risiiniöljy: 202,5 mg/kapseli.

*100 mg:* Yksi kapseli sisältää 100 mg siklosporiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Etanoli: 100 mg/kapseli. Sandimmun Neoral pehmeät kapselit sisältävät 11,8 % (v/v) etanolia (9,4 % m/v).

Propyleeniglykoli: 148,31 mg/kapseli.

Makrogoliglyserolihydroksistearaatti/Polyoksyyli 40 hydrogenoitu risiiniöljy: 405,0 mg/kapseli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

*25 mg:* Sinisenharmaa, soikea, pehmeä liivatekapseli, tunnus "NVR" ja "25 mg" punaisella.

*50 mg:* Keltaisenvalkoinen, pitkulainen, pehmeä liivatekapseli, tunnus "NVR" ja "50 mg" punaisella.

*100 mg:* Sinisenharmaa, pitkulainen, pehmeä liivatekapseli, tunnus "NVR" ja "100 mg" punaisella.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Elinsiirtoindikaatiot

*Kiinteän elimen siirto*

Kiinteän elimen siirron jälkeisen siirännäisen hylkimisen ehkäiseminen.

Siirännäisen soluvälitteisen hylkimisreaktion hoito potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet muita immunosuppressiivisia lääkkeitä.

*Luuytimensiirto*

Allogeenisen luuytimensiirron ja kantasolusiirron jälkeisen siirännäisen hylkimisen ehkäiseminen.

Käänteishyljinnän (GVH-taudin) ehkäiseminen tai hoito.

#### Muut käyttöaiheet

##### *Endogeeninen uveiitti*

Sokeuttava, intermediaarinen tai posteriorinen, ei-infektioperäinen uveiitti, johon konventionaalinen hoito ei tehoa tai se aiheuttaa ei-hyväksyttäviä haittavaikutuksia.

Behçetin uveiitti, johon liittyy toistuvia verkkokalvon tulehduksia potilailla, joilla ei ole neurologisia oireita.

##### *Nefroottinen oireyhtymä*

Steroidiriippuvainen ja steroideille resistentti nefroottinen oireyhtymä, jonka syynä on jokin primaarinen munuaiskerässairaus, kuten "minimal change" -nefropatia, fokaalinen ja segmentaalinen glomeruloskleroosi tai membranoottinen glomerulonefriitti.

Sandimmun Neoralia voidaan käyttää remissioiden aikaansaamiseksi ja niiden ylläpitämiseen. Valmistetta voidaan myös käyttää steroideilla saavutetun remission ylläpitämiseen, jolloin steroidihoito on mahdollista lopettaa.

##### *Nivelreuma*

Vaikean, aktiivisen nivelreuman hoito.

##### *Psoriaasi*

Vaikean psoriaasin hoito potilailla, joille tavanomainen hoito ei sovi tai ei tehoa.

##### *Atooppinen dermatiitti*

Sandimmun Neoralin käyttö on aiheellista vaikeaa atooppista dermatiittia sairastaville potilaille, kun tarvitaan systeemistä hoitoa.

## **4.2 Annostus ja antotapa**

#### Annostus

Tässä ilmoitetut suun kautta otetuksi tarkoitetut annokset ovat vain ohjeellisia.

Sandimmun Neoralin vuorokausiannokset on annettava jaettuna kahteen yhtä suureen osa-annokseen päivässä. Sandimmun Neoral suositellaan annosteltavaksi tasaisin väliajoin vuorokaudenaikojen ja aterioiden suhteen.

Sandimmun Neoralia saavat määrätä vain lääkärit, joilla on kokemusta immunosuppressiivisesta hoidosta ja/tai elinsiirroista, tai heidän kanssaan tiiviisti työskentelevät lääkärit.

#### Elinsiirto

##### *Kiinteän elimen siirto*

Sandimmun Neoral -hoito tulisi aloittaa leikkausta edeltävän 12 tunnin kuluessa annoksella 10–15 mg/kg jaettuna kahteen osa-annokseen. Tämä vuorokausiannos jatkuu yhdestä kahteen viikkoon leikkauksen jälkeen. Annosta pienennetään vähitellen lääkeaineen veressä olevan pitoisuuden mukaan paikallisten immunosuppressiivisten lääkkeiden hoitosuositusten mukaan, kunnes saavutetaan suositeltu ylläpitoannos, joka on noin 2–6 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen.

Kun Sandimmun Neoralia annetaan yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa (esim. kortikosteroidien kanssa tai kolmesta tai neljästä valmisteesta koostuvan yhdistelmähoiton osana) voidaan käyttää pienempiä annoksia (alkuhoitona esim. 3–6 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen).

##### *Luuytimensiirto*

Alkuannos annetaan siirtoa edeltävänä päivänä. Useimmiten tähän tarkoitukseen käytetään mieluummin Sandimmun, infuusiokonsentraatti liuosta varten-valmistetta. Suositettu laskimoon annettava annos on 3–5 mg/kg/vrk. Välittömästi siirtoleikkauksen jälkeen infuusiota jatketaan tällä annoksella enintään 2 viikon ajan. Sen jälkeen siirrytään peroraaliseen ylläpitohoitoon Sandimmun Neoralilla ja vuorokausiannos on noin 12,5 mg/kg jaettuna kahteen osa-annokseen.

Ylläpitohoitoa jatketaan vähintään 3 kuukauden ajan (ja mieluiten 6 kuukauden ajan), ennen kuin annosta pienennetään vähitellen, kunnes käyttö lopetetaan kokonaan noin vuoden kuluttua siirrosta.

Jos hoito aloitetaan Sandimmun Neoralilla, suositeltu vuorokausiannos on 12,5–15 mg/kg jaettuna kahteen osa-annokseen ja hoito aloitetaan siirtoa edeltävänä päivänä.

Suuremmat Sandimmun Neoral -annokset tai hoito laskimoon annettavalla Sandimmun-valmisteella saattaa olla tarpeen, jos potilaalla on sellaisia maha-suolikanavan häiriöitä, jotka saattavat vähentää imeytymistä.

Joillakin potilailla ilmenee kääntheishyljintää siklosporiinihoidon lopettamisen jälkeen, mutta yleensä se saadaan hallintaan, kun hoito aloitetaan uudestaan. Tällöin hoito aloitetaan antamalla suun kautta latausannoksena 10–12,5 mg/kg ja sen jälkeen hoitoa jatketaan sillä suun kautta annettavalla ylläpitoannoksella, joka aiemmin oli todettu tyydyttäväksi. Lievän kroonisen kääntheishyljinnän hoidossa käytetään pieniä Sandimmun Neoral -annoksia.

#### Muut käyttöaiheet

Kun Sandimmun Neoral -valmistetta käytetään johonkin muuhun vakiintuneeseen käyttöaiheeseen kuin elinsiirtoon, hoidossa on noudatettava seuraavia yleisohjeita:

Luotettava munuaistoiminnan lähtöarvo on määritettävä mittaamalla pitoisuus vähintään kahdesti ennen hoidon aloittamista. MDRD-kaavan avulla arvioitua glomerulusten laskennallista suodatusnopeutta (eGFR) voidaan käyttää munuaistoiminnan arviointiin aikuisilla. Lapsipotilaiden eGFR-arvoa on arvioitava siihen soveltuvalla kaavalla. Koska Sandimmun Neoral saattaa heikentää munuaisten toimintaa, on tarpeen arvioida munuaisten toimintakyky säännöllisesti. Sandimmun Neoralin annosta on syytä pienentää 25–50 %, jos eGFR:n lasku on useammassa kuin yhdessä perättäisessä määrittämissä yli 25 % lähtöarvon alapuolella. Jos eGFR on laskenut lähtöarvosta yli 35 %, on Sandimmun Neoral -annoksen pienentämistä edelleen harkittava. Näitä suosituksia on sovellettava, vaikka potilaan arvot olisivatkin edelleen laboratorio arvojen viiterajoissa. Jos annoksen pienentämisellä ei onnistuta parantamaan eGFR-arvoa yhden kuukauden kuluessa, Sandimmun Neoral -hoito on lopetettava (ks. Kohta 4.4).

Verenpainetta on seurattava säännöllisesti.

Ennen hoidon aloittamista on määritettävä bilirubiini ja maksan toimintakokeet, ja hoidon aikana suositellaan näiden arvojen tarkkaa seuranta. Seerumin lipidien, kaliumin, magnesiumin ja virtsahapon määrittäminen on suositeltavaa ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisesti hoidon aikana.

Muilla kuin elinsiirtopotilailla suositellaan ajoittaista siklosporiinipitoisuuksien seuranta verestä, esimerkiksi kun Sandimmun Neoralia annetaan yhdessä sellaisten aineiden kanssa, joilla voi olla vaikutusta siklosporiinin farmakokinetiikkaan, tai jos kliininen vaste on epätavallinen (esim. tehonpuute tai lisääntynyt lääkeaineintoleranssi, kuten munuaisen toimintahäiriö).

Normaali antoreitti on anto suun kautta. Jos käytetään infuusiokonsentraattia liuosta varten, on noudatettava huolellisuutta määrittäessä sopivaa, suun kautta otettavaa annosta vastaavaa, laskimon sisäistä annosta. On suositeltavaa konsultoida lääkäriä, jolla on kokemusta siklosporiinin käytöstä.

Kokonaisvuorokausiannos ei saa koskaan ylittää 5 mg/kg, lukuun ottamatta potilaita, joilla on näköä uhkaava endogeeninen uveitti ja lapsia, joilla on nefrootinen oireyhtymä.

Ylläpitohoidon aikana alhaisin tehokas ja hyvin siedetty annos pitää määrittellä yksilöllisesti.

Sandimmun Neoral -hoito on lopetettava, jos riittävää vastetta ei saavuteta tietyn ajan kuluessa (ks. tarkemmat tiedot myöhemmin) tai jos tehokas annos on ristiriidassa vakiintuneiden turvallisuusohjeiden kanssa.

#### *Endogeeninen uveitti*

Remission aikaansaamiseksi alkuannokseksi suositellaan 5 mg/kg/vrk suun kautta kahteen osa-annokseen jaettuna, kunnes aktiivinen silmän keskikalvon tulehdus lievenee ja näöntarkkuus paranee. Refraktaarisissa tapauksissa annosta voidaan lyhyeksi ajaksi suurentaa annokseen 7 mg/kg/vrk.

Remission saavuttamiseksi hoidon alkuvaiheessa tai inflammatoristen okulaaristen kohtausten torjumiseksi voidaan hoitoon lisätä systeemisiä kortikosteroideja, esim. prednisonia 0,2–0,6 mg/kg/vrk, jos Sandimmun Neoral ei yksin riitä tilanteen saattamiseksi hallintaan. Kolmen kuukauden jälkeen kortikosteroidien annosta voidaan laskea pienimpään tehokkaaseen annokseen.

Ylläpitoehdossa annosta pienennetään hitaasti pienimpään tehokkaaseen annokseen. Remissiovaiheiden aikana annos ei saa ylittää 5 mg/kg/vrk.

Infektiot uveitin aiheuttajana on suljettava pois ennen immunosuppressanttihoitoa aloittamista.

#### *Nefroottinen oireyhtymä*

Remission aikaansaamiseksi suositeltu vuorokausiannos jaetaan kahteen suun kautta annettavaan osa-annokseen.

Jos munuaisten toiminta (proteinuriaa lukuun ottamatta) on normaali, suositellut vuorokausiannokset ovat

- aikuisille: 5 mg/kg
- lapset: 6 mg/kg

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, alkuannos ei saa ylittää 2,5 mg/kg/vrk.

Sandimmun Neoralin yhdistämistä pieniin suun kautta annettaviin kortikosteroidiannoksiin suositellaan, jos Sandimmun Neoralin teho yksinään ei ole riittävä erityisesti steroideille resistentillä potilailla.

Paranemiseen kuluva aika vaihtelee kolmesta kuuteen kuukauteen glomerulussairaudesta tyypistä riippuen. Jos tänä aikana ei ole havaittu mitään paranemista, Sandimmun Neoral -hoito on lopetettava.

Annokset on sovitettava yksilöllisesti tehon (proteinuria) ja turvallisuuden mukaan, mutta ne eivät saa ylittää 5 mg/kg/vrk aikuisilla ja 6 mg/kg/vrk lapsilla.

Ylläpitoehdossa annosta pienennetään vähitellen pienimpään tehokkaaseen annokseen.

#### *Nivelreuma*

Hoidon ensimmäisten 6 viikon aikana suositeltu annos on 3 mg/kg/vrk jaettuna kahteen suun kautta annettuun osa-annokseen. Jos teho ei ole riittävä, vuorokausiannosta voidaan asteittain suurentaa siedettävyyden mukaan, mutta annos ei saa ylittää 5 mg/kg. Sandimmun Neoral -hoitoa voidaan joutua jatkamaan jopa 12 viikon ajan ennen kuin lääke saavuttaa täyden tehon.

Ylläpitohoitoon annos on sovitettava yksilöllisesti pienimpään tehokkaaseen annokseen siedettävyyden mukaan.

Sandimmun Neoralia voidaan antaa yhdessä pienen kortikosteroidiannoksen ja/tai tulehduskipulääkkeiden (NSAIDit) kanssa (ks. kohta 4.4). Sandimmun Neoralia voidaan myös käyttää yhdistelmänä pienen viikoittaisen metotreksaattiannoksen kanssa potilaille, joiden vaste pelkkään metotreksaattiin on riittämätön, antamalla aluksi Sandimmun Neoralia 2,5 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osa-annokseen ja tarvittaessa annosta voidaan suurentaa siedettävyyden mukaan.

### *Psoriaasi*

Sandimmun Neoral -hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta psoriaasin diagnosoinnista ja hoidosta. Taudinkuvan vaihtelevuuden vuoksi hoito on sovitettava yksilöllisesti potilaan mukaan. Remission aikaansaamiseksi hoitoa aloitettaessa suositeltu vuorokausiannos on 2,5 mg/kg/vrk jaettuna kahteen osaan. Jos 1 kuukauden hoidon jälkeen ei ole tapahtunut mitään paranemista, vuorokausiannosta voidaan vähitellen nostaa, mutta se ei saa ylittää 5 mg/kg. Hoito on lopetettava, jos psoriaattiset leesiot eivät ole parantuneet riittävästi annoksella 5 mg/kg/vrk 6 viikon hoidon jälkeen tai jos tehokas annos on ristiriidassa annettujen turvallisuusohjeiden kanssa (ks. kohta 4.4).

Jos potilaan tila vaatii nopeaa paranemista, hoito voidaan aloittaa annoksella 5 mg/kg/vrk. Kun tyydyttävä tulos on saavutettu, Sandimmun Neoralin antaminen voidaan lopettaa ja psoriaasin uusiutuessa sitä hoidetaan antamalla Sandimmun Neoralia edellisellä hoitokerralla tehokkaaksi osoittautuneella annoksella. Jotkut potilaat saattavat tarvita jatkuvaa ylläpitohoitoa.

Ylläpito-hoidon ajaksi annos on sovitettava yksilöllisesti pienimpään tehokkaaseen annokseen, eikä se saa ylittää 5 mg/kg/vrk.

### *Atooppinen dermatiitti*

Sandimmun Neoral -hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta atooppisen dermatiitin diagnosoinnista ja hoidosta. Taudinkuvan vaihtelevuuden vuoksi hoito on sovitettava yksilöllisesti potilaan mukaan. Suositeltu annos on 2,5–5 mg/kg/vrk suun kautta, jaettuna kahteen osaan. Jos aloitusannoksella 2,5 mg/kg/vrk ei saavuteta tyydyttävää vastetta ensimmäisten kahden hoitoviikon kuluessa, vuorokausiannos voidaan nopeasti suurentaa enintään annokseen 5 mg/kg. Kun kyseessä on erittäin vaikea-asteinen tauti, se saadaan todennäköisemmin nopeasti ja riittävästi hallintaan aloittamalla hoito annoksella 5 mg/kg/vrk. Kun tyydyttävä vaste on saavutettu, annosta pienennetään asteittain ja, jos mahdollista, Sandimmun Neoral -hoito lopetetaan. Taudin uusiutuminen voidaan hoitaa antamalla uusi Sandimmun Neoral -hoitajakso.

Vaikka 8 viikon hoito saattaa riittää tilan paranemiseen, jopa yhden vuoden pituisen hoidon on osoitettu olevan tehokas ja hyvin siedetty edellyttäen, että potilaan seuranta koskevia ohjeita noudatetaan.

### *Siirtyminen suun kautta otettavasta Sandimmun-valmisteesta suun kautta otettavaan Sandimmun Neoraliin*

Saatavilla oleva tieto viittaa siihen, että vaihdettaessa suun kautta otettavasta Sandimmunista samassa suhteessa suun kautta otettavaan Sandimmun Neoraliin (vaihto 1:1), siklosporiinin minimipitoisuudet kokoveressä ovat vastaavat. Monilla potilailla voidaan kuitenkin todeta suurempia huippupitoisuuksia ( $C_{max}$ ) ja kasvanutta altistusta vaikuttavalle aineelle (AUC). Pienellä osalla potilaista nämä muutokset ovat tuntuvampia ja voivat olla kliinisesti merkitseviä. Lisäksi siklosporiinin imeytyminen suun kautta otettavasta Sandimmun Neoralista on tasaisempaa ja siklosporiinin minimipitoisuuden ja kokonaisaltistuksen (AUC) välinen korrelaatio on vahvempi kuin suun kautta otettavalla Sandimmunilla.

Koska siirtyminen Sandimmunista suun kautta otettavan Sandimmun Neoralin käyttöön saattaa aiheuttaa lisääntyntä siklosporiinialtistusta, seuraavia sääntöjä on noudatettava:

Elinsiirtopotilaille suun kautta otettava Sandimmun Neoral aloitetaan samalla vuorokausiannoksella kuin suun kautta otettava Sandimmunä käytettäessä. Siklosporiinin minimipitoisuuksia kokoveressä on seurattava aluksi 4–7 vuorokauden ajan suun kautta otettavan Sandimmun Neoralin käyttöön siirtymisen jälkeen. Ensimmäisten 2 kuukauden ajan vaihdon jälkeen on myös seurattava kliinisiä turvallisuusparametrejä, kuten munuaistoimintaa ja potilaan verenpainetta. Jos siklosporiinin minimipitoisuus ylittää terapeutin alueen ja/tai kliinisten turvallisuusparametrien tulokset huononevat, annosta on muutettava sen mukaan.

Muita käyttöaiheita hoidettaessa suun kautta otettava Sandimmun Neoral aloitetaan samalla vuorokausiannoksella kuin suun kautta otettava Sandimmunä käytettäessä. Munuaisten toimintaa ja verenpainetta on seurattava 2, 4 ja 8 viikon kuluttua vaihdosta. Jos verenpaine on merkittävästi korkeampi

kuin ennen vaihtoa, tai jos havaitaan yli 25 % lasku eGFR:ssä ennen suun kautta otettua Sandimmun-hoitoa todettuun arvoon nähden useammin kuin yhdessä määrityksessä, annosta on pienennettävä (ks. myös Lisävarotoimet kohdassa 4.4). Jos ilmenee odottamatonta toksisuutta tai siklosporiinin tehon puutetta, myös minimipitoisuutta veressä on seurattava (ks. kohta 4.4).

#### *Vaihto toisesta suun kautta otettavasta siklosporiinivalmisteesta*

Vaihto yhdestä oralisesta siklosporiinivalmisteesta toiseen on tehtävä lääkärin valvonnassa, ja vaihdon yhteydessä on seurattava elinsiirtopotilaiden siklosporiinipitoisuuksia veressä.

#### *Erityisryhmät*

##### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Kaikki käyttöaiheet

Siklosporiini eliminoituu vain vähäisessä määrin munuaisista eikä munuaisten vajaatoiminta vaikuta voimakkaasti siklosporiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2). Valmisteen mahdollisten nefrotoksisten vaikutusten vuoksi (ks. kohta 4.8) suositellaan kuitenkin huolellista munuaisten toiminnan seuranta (ks. kohta 4.4).

Muut käyttöaiheet

Nefroottiseen oireyhtymään hoitoa saavia potilaita lukuun ottamatta, siklosporiinia ei pidä antaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. alakohta lisävarotoimista muuhun kuin elinsiirtoon hoitoa saavien potilaiden osalta kohdasta 4.4). Jos nefroottista oireyhtymää sairastavan potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, alkuannos ei saa ylittää 2,5 mg/kg/vrk.

##### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Siklosporiini metaboloituu voimakkaasti maksassa. Siklosporiinin altistus voi kohota 2–3-kertaiseksi potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen potilalla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, jotta pitoisuudet veressä pysyvät tavoitealueella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Lisäksi on suositeltavaa seurata siklosporiinin pitoisuutta veressä kunnes vakaa tila saavutetaan.

##### *Pediatriset potilaat*

Kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana vähintään 1-vuotiaita lapsia. Useissa tutkimuksissa pediatriset potilaat tarvitsivat ja sietivät aikuisilla käytettyjä annoksia suurempia siklosporiiniansiirtoannoksia painokiloa kohti.

Sandimmun Neoralin käyttöä lapsille muihin elinsiirtokäyttöaiheen ulkopuolisiin käyttöaiheisiin kuin nefroottiseen oireyhtymään, ei voi suositella (ks. kohta 4.4).

##### *Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)*

Kokemuksia Sandimmun Neoralin käytöstä iäkkäille on vähän.

Suun kautta annetulla siklosporiinilla tehdyissä kliinisissä nivelreumatutkimuksissa systolisen hypertension kehittyminen ja kreatiniinipitoisuuden suurentuminen seerumissa  $\geq 50$  % lähtötilanteeseen verrattuna 3–4 kuukauden kuluttua lääkehoidon aloittamisesta oli todennäköisempää 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla.

Iäkkään potilaan annoksen valinnassa tulee yleensä olla varovainen, ja hoito aloitetaan tavallisesti annosalueen alapäästä, jolloin otetaan huomioon näillä potilailla yleisempi maksan-, munuaisten- tai sydämen toimintakyvyn heikkeneminen ja samanaikaisen muun sairauden tai lääkityksen olemassaolo, sekä lisääntynyt infektioherkkyys.

#### Antotapa

Suun kautta

Sandimmun Neoral kapselit on nieltävä kokonaisina.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

Useiden lääkeaineiden uloskuljetusta hoitavan P-glykoproteiinin (P-gp) tai orgaanisten anionien kuljettaja-proteiinien (OATP) substraattilääkkeiden samanaikainen käyttö, jos kyseisten lääkkeiden suurentunut pitoisuus plasmassa on yhteydessä vakaviin ja/tai henkeä uhkaaviin tapahtumiin (esim. bosentaani, dabigatranieteksilatti ja aliskireeni) (ks. kohta 4.5).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### Lääkärin valvonta

Sandimmun Neoralia saa määrätä vain lääkäri, joilla on kokemusta immunosuppressiivisesta hoidosta ja joka pystyy huolehtimaan asianmukaisesta seurannasta, kuten potilaan säännöllisistä ja täydellisistä kliinisistä tutkimuksista, verenpaineen mittauksista ja turvallisuutta mittaavista laboratoriotutkimuksista. Tätä lääkevalmistetta saavia elinsiirtopotilaita pitää hoitaa yksiköissä, joissa on asianmukaiset laboratorio- ja muut lääketieteelliset resurssit. Potilaan ylläpito- ja hoitotoimista vastaavan lääkärin on saatava täydelliset tiedot potilaan seurantaan varten.

#### Lymfoomat ja muut pahanlaatuiset kasvaimet

Kuten muutkin immunosuppressiiviset lääkeaineet, myös siklosporiini lisää lymfoomien ja muiden pahanlaatuisten kasvainten riskiä erityisesti iholla. Suurentunut riski näyttäisi liittyvän immunosuppression asteeseen ja keston eikä niinkään tiettyjen lääkeaineiden käyttöön.

Tämän vuoksi hoito-ohjelmaa, joka sisältää useita immunosuppressiivisia aineita (mukaan lukien siklosporiini), on käytettävä varoen, koska käyttö voi johtaa lymfoproliferatiivisiin sairauksiin ja kiinteän elimen kasvaimiin, joista joidenkin on raportoitu johtaneen kuolemaan.

Ihon mahdollisen maligniteetin riskin vuoksi Sandimmun Neoralia käyttäviä, erityisesti psoriaasiin tai atooppiseen dermatiittiin hoitoa saavia potilaita, pitää kehottaa välttämään runsasta altistusta auringolle eikä heille pidä antaa samanaikaista UVB-hoitoa tai PUVA-fotokemoterapiaa.

#### Infektiot

Kuten muut immunosuppressiiviset lääkeaineet, siklosporiini altistaa potilaat erilaisten, usein opportunististen patogeenien aiheuttamien, bakteeri-, sieni-, parasiitti- ja virusinfektioiden kehittymiselle. Siklosporiinia saavilla potilailla on todettu latentin polyoomaviruksen aktivoitumista, joka saattaa johtaa polyoomavirukseen liittyvään munuaissairauteen (PVAN), erityisesti BK-viruksen aiheuttamaan nefropatiaan (BKVN) tai JC-virukseen liittyvään progressiiviseen multifokaaliseen leukoencefalopatiaan (PML). Nämä infektiot liittyvät usein suureen immunosuppressiiviseen kokonaiskuormaan, ja tämä on otettava huomioon erotusdiagnostiikassa immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla, joilla munuaistoiminta heikkenee tai joilla esiintyy neurologisia oireita. Vakavia ja/tai kuolemaan johtaneita seurauksia on raportoitu. Tehokkaita ehkäiseviä ja terapeuttisia strategioita pitää käyttää erityisesti silloin, kun potilaat saavat pitkäaikaista immunosuppressiivista hoitoa.

#### Munuaistoksisuus

Sandimmun Neoral -hoidon aikana saattaa ilmetä seerumin kreatiniini- ja ureapitoisuuden suurenemista, joka on usein esiintyvä ja mahdollisesti vakava komplikaatio. Nämä toiminnalliset muutokset ovat annoksesta riippuvia ja aluksi palautuvia, ja ne reagoivat yleensä annoksen pienentämiseen. Pitkäaikaisen hoidon aikana joillekin potilaille saattaa kehittyä munuaisten rakenteellisia muutoksia (esim. interstitiaalista fibroosia), jotka munuaissieniirtopotilailla on erotettava kroonisen hylkimisen aiheuttamista muutoksista. Munuaistoiminnan säännöllinen seuraaminen paikallisten ohjeiden mukaisesti on siksi välttämätöntä (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

### Maksatoksisuus

Sandimmun Neoral saattaa myös aiheuttaa annoksesta riippuvaa ja palautuvaa seerumin bilirubiinin ja maksaentsyymiarvojen nousua (ks. kohta 4.8). Pyytämällä tai spontaanisti on saatu ilmoituksia maksatoksisuudesta ja maksavaurioista, kuten kolestaasista, ikteruksesta, hepatiitista ja maksan vajaatoiminnasta siklosporiinihoitoa saaneilla potilailla. Suurimmalla osalla ilmoitusten potilaista oli merkittäviä muita samanaikaisia sairauksia, perussairauksia tai muita sekoittavia tekijöitä, kuten infektiokomplikaatioita ja samanaikainen, mahdollisesti maksatoksinen lääkitys. Joissakin tapauksissa, pääasiassa elinsiirtopotilailla, kuolemaan johtavia seurauksia on raportoitu (ks. kohta 4.8). Maksan toimintaa kuvaavien parametrien säännöllinen seuraaminen paikallisten ohjeiden mukaisesti on siksi välttämätöntä ja poikkeavat arvot saattavat edellyttää annoksen pienentämistä (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

### Iäkkäät potilaat (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden munuaisten toimintaa on seurattava erityisen huolellisesti.

### Siklosporiinipitoisuuksien seuranta (ks. kohta 4.2)

Kun Sandimmun Neoralia annetaan elinsiirtopotilaille, siklosporiinipitoisuuden rutiininomainen seuranta veressä on tärkeä turvallisuustoimenpide. Siklosporiinipitoisuuksien seurantaan kokoverestä suositellaan käytettäväksi spesifistä monoklonaalista vasta-ainetta (kanta-aineen määrittäminen). Myös HPLC-menetelmää, joka niin ikään mittaa lähtöaineen määrää, voidaan käyttää. Jos käytetään plasmaa tai seerumia, on käytettävä vakiintunutta erotusmenetelmää (aika ja lämpötila). Maksansiirtopotilaiden alkuvaiheen seurannassa pitää käyttää joko spesifistä monoklonaalista vasta-ainemenetelmää tai rinnakkaismäärittystä sekä spesifisellä että ei-spesifisellä monoklonaalisella vasta-aineella, jotta voidaan varmistua siitä, että annos heikentää immuunivastetta riittävästi.

Muilla kuin elinsiirtopotilailla suositellaan ajoittaista siklosporiinipitoisuuksien seuranta verestä, esimerkiksi kun Sandimmun Neoralia annetaan yhdessä sellaisten aineiden kanssa, joilla voi olla vaikutusta siklosporiinin farmakokinetiikkaan, tai jos kliininen vaste on epätavallinen (esim. tehonpuute tai lisääntynyt lääkeaineintoleranssi, kuten munuaisen toimintahäiriö).

On muistettava, että siklosporiinipitoisuus veressä, plasmassa tai seerumissa on vain yksi monesta tekijästä, jotka vaikuttavat potilaan kliiniseen tilaan. Tästä syystä pitoisuusmäärittysten tuloksia pitäisi käyttää annostuksen määrittämiseen vain ohjeellisinä yhdessä muiden kliinisten parametrien ja laboratoriotietojen kanssa.

### Kohonnut verenpaine

Verenpaineen säännöllinen seuranta on välttämätöntä Sandimmun Neoral -hoidon aikana. Jos potilaan verenpaine kohoaa, on aloitettava asianmukainen verenpainelääkitys. Verenpainelääkkeitä, jotka eivät häiritse siklosporiinin farmakokinetiikkaa, kuten isradipiinia, pitää suosia (ks. kohta 4.5).

### Veren rasva-arvojen suureneminen

Koska Sandimmun Neoralin on raportoitu aiheuttaneen vähäistä, palautuvaa veren rasva-arvojen suurenemista, veren rasva-arvot on syytä määrittää ennen hoitoa ja ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen. Jos rasva-arvot ovat kohonneet, tulee harkita ravintorasvojen käytön rajoittamista ja tarvittaessa annoksen pienentämistä.

### Hyperkalemia

Siklosporiini lisää hyperkalemian riskiä, erityisesti potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö. Varovaisuutta on myös noudatettava annettaessa siklosporiinia yhdessä kaliumia säästävien lääkkeiden (esim. kaliumia säästävien diureettien, ACE:n estäjien, angiotensiini II reseptorin salpaajien) tai kaliumia sisältävien lääkkeiden kanssa sekä potilaille, joilla on runsaasti kaliumia sisältävä ruokavalio. Näissä tilanteissa kaliumpitoisuuden tarkistaminen on suositeltavaa.

### Hypomagnesemia

Siklosporiini tehostaa magnesiumin puhdistumaa. Tämä voi johtaa oireelliseen hypomagnesemiaan, erityisesti välittömästi ennen elinsiirtoa, sen aikana ja heti sen jälkeen. Siksi magnesiumpitoisuuden

tarkistamista veressä tämän ajanjakson aikana suositellaan, erityisesti jos potilaalla ilmenee neurologisia oireita ja merkkejä. Tarvittaessa olisi annettava magnesiumlisää.

#### Hyperurikemia

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on hyperurikemia.

#### Elävät, heikennetyt rokotteet

Siklosporiinihoidon aikana rokotuksen teho saattaa heikentyä. Eläviä, heikennettyjä rokotteita pitää välttää (ks. kohta 4.5).

#### Yhteisvaikutukset

Varovaisuutta on noudatettava, kun siklosporiinia annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka suurentavat tai pienentävät merkittävästi siklosporiinin plasmapitoisuuksia estämällä tai indusoimalla CYP3A4:ää ja/tai P-gp:tä (ks. kohta 4.5).

Munuaistoksisuutta on seurattava, kun aloitetaan siklosporiinin käyttö yhdessä siklosporiinipitoisuutta nostavien vaikuttavien aineiden tai sellaisten aineiden kanssa, joilla on nefrotoksisia yhteisvaikutuksia (ks. kohta 4.5). Potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkasti. Veren siklosporiinipitoisuuksien seuranta ja siklosporiiniansiannon muuttaminen saattaa olla tarpeen.

Siklosporiinin ja takrolimuusin yhteiskäyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Siklosporiini on CYP3A4:n, useiden eri lääkeaineiden uloskuljetusta hoitavan P-gp:n sekä orgaanisten anionien kuljettajaproteiinien (OATP) estäjä, ja se voi suurentaa sellaisten samanaikaisesti käytössä olevien lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa, jotka ovat tämän entsyymien ja/tai näiden kuljettajaproteiinien substraatteja. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa tällaisia lääkkeitä yhdessä siklosporiinin kanssa tai niiden samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohta 4.5). Siklosporiini suurentaa altistusta HMG-CoA-reduktaasin estäjille (statiineille). Jos samanaikaisesti käytetään siklosporiinia, statiinien annostusta pienennetään ja tiettyjen statiinien samanaikaista käyttöä vältetään kyseisten statiinien valmisteyhtevetojen mukaisesti. Statiinihoito on tauotettava tai lopetettava, jos potilaalla on myopatian oireita tai löydöksiä tai hänellä on rabdomyolyysin aiheuttamalle vaikealle munuaisvauriolla (myös munuaisten vajaatoiminnalle) altistavia riskitekijöitä (ks. kohta 4.5).

Siklosporiinin ja *lerkanidipiinin* samanaikaisen käytön jälkeen, lerkanidipiinin AUC kolminkertaistui ja siklosporiinin AUC kasvoi 21 %. Siklosporiinin ja lerkanidipiinin samanaikaista käyttöä on siis vältettävä. Kun siklosporiini annettiin 3 tuntia lerkanidipiinin jälkeen, lerkanidipiinin AUC-arvo ei muuttunut mutta siklosporiinin AUC-arvo suureni 27 %. Yhdistelmän käytössä on siis noudatettava varovaisuutta, ja näiden lääkkeiden välillä on pidettävä vähintään 3 tunnin tauko.

#### Lisävaroitukset muissa kuin elinsiirtoindikaatioissa

Siklosporiinia ei saa antaa potilaalle, jolla heikentynyt munuaisten toiminta (paitsi nefroottista oireyhtymää sairastaville potilaille, joilla on sallituissa rajoissa oleva munuaisten vajaatoiminta), hallitsematon verenpainetauti, hoitamattomia infektioita tai jokin pahanlaatuisen kasvain.

Luotettava munuaistoiminnan lähtöarvo tulee määrittää vähintään kahdella eGFR:n mittauksella ennen hoidon aloittamista. Munuaistoimintaa on seurattava säännöllisesti koko hoidon ajan annoksen säätämiseksi (ks. Kohta 4.2).

#### Lisävaroitukset endogeenisessä uveitissa

Sandimmun Neoral-valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on neurologinen Behçetin oireyhtymä. Näiden potilaiden neurologista tilaa on seurattava huolellisesti.

Sandimmun Neoralin käytöstä endogeenista uveittia sairastaville lapsille on vain vähän kokemusta.

#### Lisävaroitukset nefroottisessa oireyhtymässä

Jos munuaisten toiminta ennen hoidon aloittamista on epänormaalia, potilasta on aluksi hoidettava annoksella 2,5 mg/kg/vrk ja häntä on seurattava erittäin huolellisesti.

Joidenkin potilaiden kohdalla Sandimmun Neoralin munuaisvaikutukset saattaa olla vaikeaa havaita, koska myös itse nefroottinen oireyhtymä aiheuttaa munuaisten toiminnan heikkenemistä. Tämä selittää ne harvat tapaukset, joissa on havaittu Sandimmun Neoraliin liittyviä munuaisten rakenteellisia muutoksia ilman kreatiniinipitoisuuden kohoamista seerumissa. Munuaisbiopsiaa on harkittava, kun potilaalla on steroidihoitoa vaativa "minimalchange" nefropatia ja Sandimmun Neoral -hoitoa on annettu yli vuoden ajan.

Potilailla, joilla on immunosuppressiivisilla aineilla (mukaan lukien siklosporiini) hoidettu nefroottinen oireyhtymä, on joskus raportoitu maligniteetteja (mukaan lukien Hodgkinin lymfooma).

#### Lisävarotoimet nivelreumassa

Kuuden kuukauden hoidon jälkeen munuaistoiminta tulee arvioida joka 4. - 8. viikko riippuen sairauden tasapainosta, muista samanaikaisesti käytetyistä lääkkeistä ja samanaikaisista sairauksista. Jos Sandimmun Neoralin annosta suurennetaan, samanaikainen hoito tulehduskipulääkkeellä aloitetaan tai tulehduskipulääkkeen annosta suurennetaan, tiheämmin tapahtuvat määritykset ovat tarpeen. Lääkityksen lopettaminen saattaa myös olla tarpeen, jos Sandimmun Neoral -hoidon aikana kehittyy verenpainetauti, jota ei saada hallintaan asianmukaisella hoidolla.

Kuten muidenkin pitkäaikaisten immunosuppressiivisten hoitojen aikana, lymfoproliferatiivisten sairauksien riski on pidettävä mielessä. Nefrotoksisen yhteisvaikutuksen vuoksi erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos Sandimmun Neoralia käytetään yhdessä metotreksaatin kanssa.

#### Lisävarotoimet psoriaasissa

Lääkityksen lopettamista suositellaan, jos Sandimmun Neoral -hoidon aikana kehittyy verenpainetauti, jota ei saada hallintaan asianmukaisella hoidolla.

Iäkkäitä potilaita saa hoitaa vain, jos psoriaasi on invalidisoiva. Munuaisten toimintaa on seurattava erityisen tarkasti.

Sandimmun Neoralin käytöstä psoriaasia sairastaville lapsille on vain vähän kokemusta.

Siklosporiinia saavilla psoriaasipotilailla, kuten myös tavanomaista immunosuppressiivista hoitoa saavilla, on raportoitu pahanlaatuisten kasvainten (erityisesti ihon kasvainten) kehittymistä. Ihovaurioista, jotka eivät ole psoriaasille tyypillisiä, vaan joiden epäillään olevan maligneja tai premaligneja, on otettava koepala ennen Sandimmun Neoral -hoidon aloittamista. Jos potilaalla on maligneja tai premaligneja ihomuutoksia, Sandimmun Neoral -hoito aloitetaan vasta näiden vaurioiden asianmukaisen hoitamisen jälkeen ja jos muuta vaihtoehtoja tehokasta hoitoa ei ole.

Muutamilla Sandimmun Neoralilla hoidetuilla psoriaasipotilailla on esiintynyt lymfoproliferatiivisia sairauksia, nämä reagoivat hoidon välittömään lopettamiseen

Sandimmun Neoralia saaville potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti ultraviolettia B-säteilyä tai PUVA-fotokemoterapiaa.

#### Lisävarotoimet atooppisessa dermatiitissa

Lääkityksen lopettamista suositellaan, jos Sandimmun Neoral -hoidon aikana kehittyy verenpainetauti, jota ei saada hallintaan asianmukaisella hoidolla.

Kokemuksia Sandimmun Neoralin käytöstä lapsille, joilla on atooppinen dermatiitti, on vähän.

Iäkkäitä potilaita saa hoitaa vain, jos atooppinen dermatiitti on invalidisoiva. Munuaisten toimintaa on seurattava erityisen tarkasti.

Hyvänlaatuinen lymfadenopatia liittyy yleisesti atooppisen dermatiitin leimahtamiseen. Se häviää poikkeuksetta spontaanisti tai taudin yleisen paranemisen myötä.

Siklosporiinihoidon aikana havaittua lymfadenopatiaa tulisi seurata säännöllisesti.

Lymfadenopatia, joka jatkuu taudin paranemisesta huolimatta, tulisi varotoimenpiteenä tutkia koepalalla, jotta voidaan varmistaa, ettei kyseessä ole lymfooma.

Aktiivisten herpes simplex -infektioiden pitää antaa parantua ennen Sandimmun Neoral -hoidon aloittamista. Hoidon aikana ilmaantuessaan ne eivät kuitenkaan välttämättä anna aiheutta lääkityksen lopettamiseen, ellei infektio ole vaikea.

Sandimmun Neoral -hoito ei ole ehdottomasti vasta-aiheista *Staphylococcus aureuksen* aiheuttamissa ihotulehduksissa, mutta tulehdukset pitää hoitaa sopivilla antibakteerisilla aineilla. Suun kautta annettava erytromysiiniä, jonka tiedetään voivan suurentaa siklosporiinin pitoisuutta veressä (ks. kohta 4.5), pitää välttää. Jos vaihtoehtoista hoitoa ei ole, suositellaan, että siklosporiinipitoisuuksia veressä, munuaisten toimintaa ja siklosporiinin aiheuttamia haittavaikutuksia, seurataan tarkkaan.

Sandimmun Neoralia saaville potilaille ei pidä antaa samanaikaisesti ultraviolettia B-säteilyä tai PUVA-fotokemoterapiaa.

#### Käyttö lapsille muissa kuin elinsiirtoindikaatioissa

Sandimmun Neoralin käytöstä ei ole riittävästi kokemusta muun kuin nefroottisen oireyhtymän hoitoon. Käyttöä alle 16-vuotiaille lapsille muihin kuin elinsiirtoindikaatioihin nefroottista oireyhtymää lukuun ottamatta ei suositella.

#### Erityiset apuaineet: Polyoksyyli 40 hydrogenoitu risiiniöljy

Sandimmun Neoral sisältää polyoksyyli 40 hydrogenoitua risiiniöljyä, joka saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

#### Erityiset apuaineet: Etanoli

Sandimmun Neoral sisältää 25, 50 tai 100 mg alkoholia (etanolia) per 25, 50 tai 100 mg kapseli, joka vastaa 11,8 % v/v. 500 mg:n annos Sandimmun Neoralia sisältää 500 mg etanolia joka vastaa noin 13 ml olutta tai 5 ml viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

#### Erityiset apuaineet: Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 25 mg, 50 mg tai 100 mg kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Yhteisvaikutukset lääkevalmisteiden kanssa

Niistä monista lääkevalmisteista, joilla on raportoitu yhteisvaikutuksia siklosporiinin kanssa, alla on lueteltu ne lääkevalmisteet, joiden kohdalla yhteisvaikutukset on asianmukaisesti osoitettu ja joilla katsotaan olevan kliinisiä seuraamuksia.

Monien aineiden tiedetään joko lisäävän tai vähentävän siklosporiinin pitoisuutta plasmassa tai kokoveressä, tavallisesti joko estämällä tai indusoimalla siklosporiinin metaboliaan osallistuvia entsyymejä, erityisesti CYP3A4:ta.

Siklosporiini on CYP3A4:n, useiden eri lääkeaineiden uloskuljetusta hoitava P-gp:n ja orgaanisia anioneita kuljettavien proteiinien (OATP) estäjä ja voi nostaa sellaisten samanaikaisesti käytössä olevien lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa, jotka ovat CYP3A4:n ja/tai P-glykoproteiinin substraatteja.

Lääkevalmisteet, joiden tiedetään vähentävän tai lisäävän siklosporiinin hyötyosuutta: Elinsiirtopotilailla siklosporiinipitoisuuksien usein toistuva määrittäminen ja tarvittaessa siklosporiiniannoksen sovittaminen ovat välttämättömiä erityisesti samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen aloituksen tai lopettamisen yhteydessä. Muilla kuin elinsiirtopotilailla siklosporiinin veressä todetun pitoisuuden ja kliinisten vaikutusten välistä yhteyttä ei tunneta yhtä hyvin. Jos tunnetusti siklosporiinin pitoisuutta lisääviä lääkeaineita annetaan samanaikaisesti, tiheä munuaisten toiminnan arviointi ja siklosporiiniin liittyvien haittavaikutusten huolellinen seuranta saattavat olla tarkoituksenmukaisempia kuin pitoisuuden määrittäminen verestä.

#### Siklosporiinipitoisuutta laskevat lääkkeet

Kaikkien CYP3A4:ä ja/tai P-gp:tä indusoivien aineiden odotetaan pienentävän siklosporiinin pitoisuuksia. Esimerkkejä lääkevalmisteista, jotka pienentävät siklosporiinin pitoisuutta, ovat: *Barbituraatit, karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini, nafsilliini, sulfadimidiini i.v., probukoli, orlistaatti, mäkikuisma (Hypericum perforatum), tiklopidiini, sulfiinipyratsoni, terbinafiini, bosentaani.*

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä valmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti Sandimmun Neoral -hoidon kanssa, sillä tämä voi pienentää veren siklosporiinipitoisuuksia ja heikentää siten siklosporiinin tehoa (ks. kohta 4.3).

*Rifampisiini* indusoi siklosporiinin metaboliaa suolessa ja maksassa. Siklosporiinin annosta voidaan joutua nostamaan 3–5-kertaiseksi samanaikaisen käytön aikana.

*Okreotidi* vähentää siklosporiinin oraalista imeytymistä. Siklosporiinin annoksen nostaminen 50 % tai vaihto laskimonsisäiseen annosteluun voi olla tarpeen.

#### Siklosporiinipitoisuutta nostavat lääkkeet

Kaikki CYP3A4:n ja/tai P-gp:n estäjät voivat johtaa kohonneisiin siklosporiinin pitoisuuksiin. Esimerkkejä ovat: *Nikardipiini, metoklopramidi, oraaliset ehkäisyvalmisteet, metyyliiprednisoloni (suuret annokset), allopurinoli, koolihappo ja sen johdokset, proteaasin estäjät, imatinibi, kolkisiini, nefatsodoni.*

*Makrolidiantibiootit: Erytromysiini* voi suurentaa siklosporiinin altistusta 4–7-kertaiseksi, ja joskus seurauksena voi olla munuaistoksisuus. *Klaritromysiinin* on raportoitu kaksinkertaistavan siklosporiinin altistuksen. *Atsitromysiini* suurentaa siklosporiinipitoisuuksia noin 20 %,

*Atsolisienilääkkeet: Ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli ja vorikonatsoli* voivat suurentaa siklosporiinin altistusta yli kaksinkertaiseksi.

*Verapamiili* suurentaa siklosporiinin pitoisuuksia veressä 2–3-kertaisiksi.

*Telapreviirin* samanaikainen anto johti siklosporiiniannoksen suhteen normalisoidun altistuksen (AUC) noin 4,64-kertaiseen nousuun.

*Amiodaroni* suurentaa siklosporiinin pitoisuutta plasmassa merkittävästi, ja samalla seerumin kreatiniinipitoisuus suurenee. Koska amiodaronin puoliintumisaika on pitkä (noin 50 päivää), tämä yhteisvaikutus voi esiintyä kauan amiodaronin lopettamisen jälkeen.

*Danatsolin* on raportoitu suurentavan siklosporiinin pitoisuuksia veressä noin 50 %.

*Diltiatseemi* (annoksella 90 mg päivässä) voi suurentaa siklosporiinin pitoisuuksia plasmassa jopa 50 %.

*Imatinibi* voi suurentaa siklosporiinin altistusta ja  $C_{max}$ -arvoa noin 20 %.

*Kannabidioli (P-gp:n estäjä):* On tehty ilmoituksia toisen kalsineuriinin estäjän kohonneista pitoisuuksista veressä kannabidiolin samanaikaisen käytön yhteydessä. Tämä yhteisvaikutus saattaa johtua suoliston P-gp:n ulosvirtauksen estymisestä, mikä johtaa kalsineuriinin estäjän biologisen hyötyosuuden suurenemiseen.

Siklosporiinin ja kannabidiolin samanaikaisessa käytössä on sen vuoksi noudatettava varovaisuutta, ja haittavaikutuksia on seurattava tarkasti. Siirteen saajilla on seurattava kokoveren siklosporiinipitoisuutta ja muutettava tarvittaessa siklosporiiniannosta. Potilailla, joilla ei ole siirrettä, on harkittava siklosporiinipitoisuuksien seuranta ja tarvittaessa annoksen muuttamista (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Greipin ja greippimehun samanaikaisen nauttimisen on raportoitu lisäävän siklosporiinin hyötyosuutta.

#### Yhdistelmät, joilla on lisääntynyt nefrotoksisuusriski

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä siklosporiinia samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla osoitettavasti on nefrotoksista yhteisvaikutusta, kuten *aminoglykosidit (mukaan lukien gentamysiini, tobramysiini), amfoterisiini B, siprofloksasiini, vankomysiini, trimetopriimi (+ sulfametoksatsoli); fibriinihappojohdannaiset (esim. betsafibraatti, fenofibraatti); tulehduskipulääkkeet (mukaan lukien diklofenaakki, naprokseeni, sulindaakki); melfalaani, histamiini H2-reseptorin antagonistit (esim. simetidiini, ranitidiini), metotreksaatti (ks. kohta 4.4).*

Kun siklosporiinia käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla osoitettavasti on nefrotoksista yhteisvaikutusta, munuaistoimintaa on seurattava huolellisesti. Jos munuaisten toiminnan merkittävää heikkenemistä esiintyy, siklosporiinin kanssa samanaikaisesti annetun lääkevalmisteen annosta on pienennettävä tai on harkittava vaihtoehtoista hoitoa.

Siklosporiinin ja takrolimuusin yhteiskäyttöä on vältettävä nefrotoksisuusriskin ja CYP3A4- ja/tai P-gP-välitteisen farmakokineettisen yhteisvaikutusriskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

#### Virukseen vaikuttavan hoidon vaikutus

Virukseen vaikuttavan hoidon (direct-acting antivirals, DAA) aikana hepatiitti C –viruksen puhdistumaan liittyvät maksan toiminnan muutokset saattavat vaikuttaa siklosporiinin farmakokinetiikkaan. Tarkka seuranta ja mahdollinen siklosporiiniannoksen muuttaminen ovat perusteltuja jatkuvan tehon varmistamiseksi.

#### Siklosporiinin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Siklosporiini on CYP3A4:n, useiden eri lääkeaineiden uloskuljetusta hoitavan P-gp:n sekä orgaanisten anionien kuljettajaproteiinien (OATP) estäjä. CYP3A4:n, P-gp:n ja OATP:n substraattien samanaikainen käyttö siklosporiinin kanssa voi suurentaa näiden substraattien pitoisuuksia plasmassa.

Joitain esimerkkejä on lueteltu alla:

Siklosporiini saattaa vähentää *digoksiinin, kolkisiinin, HMG-CoA- reduktaasin estäjien (statiinien) ja etoposidin* puhdistumaa. Jos jotain näistä lääkkeistä käytetään yhdessä siklosporiinin kanssa, potilaiden huolellinen kliininen seuranta on tarpeen, jotta lääkkeiden aiheuttamat toksisuusoireet havaitaan varhain ja annosta pienennetään tai lääkitys lopetetaan. Kun statiineja annetaan samanaikaisesti siklosporiinin kanssa, annosta tulee pienentää hyväksytyjen suositusten mukaisesti ja yhteiskäyttöä tiettyjen statiinien kanssa on vältettävä. Yleisesti käytettävien statiinien altistusmuutokset siklosporiinihoidon yhteydessä esitetään taulukossa 1. Statiinilääkitys pitää väliaikaisesti keskeyttää tai lopettaa kokonaan potilailla, joilla on myopatian oireita tai merkkejä tai joilla on vaikealle munuaisvauriolla altistavia riskitekijöitä, kuten rabdomyolyyysin aiheuttama munuaisten vajaatoiminta.

Taulukko 1 Yleisesti käytettyjen statiinien ja siklosporiinin yhteiskäytöstä seuraavat muutokset altistuksessa

<b>Statiini</b>	<b>Käytettävät annokset</b>	<b>Kerrannaismuutos altistuksessa</b>
-----------------	-----------------------------	---------------------------------------

Atorvastatiini	10-80 mg	8-10
Simvastatiini	10-80 mg	6-8
Fluvastatiini	20-80 mg	2-4
Lovastatiini	20-40 mg	5-8
Pravastatiini	20-80 mg	5-10
Rosuvastatiini	5-40 mg	5-10
Pitavastatiini	1-4 mg	4-6

Varovaisuutta suositellaan annettaessa siklosporiinia samanaikaisesti lerkanidipiinin kanssa (ks. kohta 4.4).

Siklosporiinin ja *aliskireenin* (P-gp:n substraatti) samanaikaisen annon jälkeen aliskireenin  $C_{max}$ -arvo suureni noin 2,5-kertaiseksi ja AUC-arvo noin viisinkertaiseksi. Siklosporiinin farmakokineettinen profiili ei kuitenkaan muuttunut merkittävästi. Siklosporiinin ja aliskireenin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.3).

Siklosporiinin P-gp:tä estävän vaikutuksen vuoksi dabigatranieteksilaatin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.3).

*Nifedipiinin* ja siklosporiinin samanaikainen käyttö saattaa johtaa ikenien hyperplasian lisääntymiseen verrattuna pelkkään siklosporiinihoitoon.

*Diklofenaakin* ja siklosporiinin samanaikaisen käytön on todettu johtavan diklofenaakin hyötyosuuden merkitsevään suurenemiseen, mistä mahdollisena seurauksena on korjautuva munuaistoiminnan heikkeneminen. Diklofenaakin hyötyosuuden suureneminen johtuu todennäköisimmin sen voimakkaan maksan ensikierron vaikutuksen vähenemisestä. Jos *tulehduskipulääkkeitä*, joilla on alhainen ensikierron vaikutus (esim. asetyylilisäyhappo), annetaan yhdessä siklosporiinin kanssa, niiden hyötyosuuden suurentumista ei ole odotettavissa.

Seerumin kreatiinipitoisuuden suurentumista todettiin tutkimuksissa, joissa *everolimuusia* tai *sirolimuusia* käytettiin yhdessä täysimääräisen siklosporiinimikroemulsioannoksen kanssa. Tämä vaikutus on usein palautuva siklosporiiniannosta pienennettäessä. Everolimuusilla ja sirolimuusilla oli vain vähäinen vaikutus siklosporiinin farmakokinetiikkaan. Siklosporiinin samanaikainen käyttö lisää everolimuusin ja sirolimuusin pitoisuutta veressä merkittävästi.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä samanaikaisesti *kaliumia säästäviä lääkkeitä* (esim. kaliumia säästäviä *diureetteja*, ACE:n estäjiä, *angiotensiini II reseptorin salpaajia*) tai *kaliumia sisältäviä lääkkeitä*, koska kaliumin määrä seerumissa saattaa nousta merkittävästi (ks. kohta 4.4).

Siklosporiini saattaa suurentaa *repaglinidin* plasmapitoisuuksia ja siten lisätä hypoglykemian riskiä.

*Bosentaanin* ja siklosporiinin samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille suurentaa bosentaanialtistuksen moninkertaiseksi, ja siklosporiinialtistus pieneni 35 %. Siklosporiinin ja bosentaanin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. alakohta ”Lääkevalmisteet, jotka pienentävät siklosporiinin pitoisuutta” edellä ja kohta 4.3).

Kun useita annoksia *ambrisentaania* ja siklosporiinia annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille, ambrisentaanin altistus kaksinkertaistui ja siklosporiinin altistus suureni marginaalisesti (noin 10 %).

Kun syöpäpotilaille annettiin samanaikaisesti laskimoon annettavia antrasykliiniantibiootteja ja erittäin suuria annoksia siklosporiinia, *antrasykliiniantibioottien* (esim. *doksorubisiini*, *mitoksantroni*, *daunorubisiini*) altistus suureni merkittävästi.

Siklosporiinihoidon aikana rokotuksen teho saattaa heikentyä. Eläviä, heikennettyjä rokotteita pitää välttää.

#### Yhteisvaikutukset, jotka johtavat muiden lääkkeiden pitoisuuksien pienenemiseen

Siklosporiinin antaminen elinsiirtopotilaille samanaikaisesti mykofenolaattinatriumin tai mykofenolaattimofetiilin kanssa voi pienentää mykofenolaattihapon keskimääräistä altistusta 20-50 % muihin immunosuppressiivisiin aineisiin verrattuna. Tämä on otettava huomioon erityisesti, jos siklosporiinihoito keskeytetään tai lopetetaan.

Siklosporiinin kerta-annoksen (200 mg tai 600 mg) samanaikainen anto eltrombopagin kerta-annoksen (50 mg) kanssa pienensi plasman eltrombopagin  $AUC_{inf}$ -arvoa 18-24 % ja  $C_{max}$ -arvoa 25-39 %. Eltrombopagin annosta voidaan säätää hoidon aikana potilaan trombosyyttiärvon perusteella. Trombosyyttiärvon on seurattava vähintään kerran viikossa 2-3 viikon ajan, jos eltrombopagia annetaan samanaikaisesti siklosporiinin kanssa. Eltrombopagin annosta joudutaan mahdollisesti suurentamaan trombosyyttiärvon perusteella.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Riittäviä tai hyvin kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia raskaana oleville, siklosporiinia käyttäville naisille ei ole tehty. Siklosporiinin käytöstä raskaana olevilla potilailla on kohtalainen määrä tietoja markkinoilletulon jälkeen, mukaan lukien elinsiirtoa koskevat rekisterit ja julkaistu kirjallisuus. Suurin osa näistä tapauksista on elinsiirteen saaneilta potilailta. Raskaana olevilla naisilla, joita hoidetaan immunosuppressiivisilla lääkkeillä elinsiirron jälkeen, mukaan lukien siklosporiini ja siklosporiinia sisältävät hoito-ohjelmat, on suurentunut ennenaikaisen synnytyksen (<37 viikkoa) vaara.

Siklosporiinia saaneilla rotilla ja kaneilla tehdyissä alkio- ja sikiönkehitystutkimuksissa on todettu alkio- ja sikiötoksisuutta annostasoilla, jotka ovat alle kehon pinta-alaan perustuvan ihmiselle suositellun enimmäisannoksen (ks. kohta 5.3).

Sandimmun Neoralia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei hoidosta äidille mahdollisesti koitua hyöty ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva haitta. Myös Sandimmun Neoralin sisältämä etanoli pitää ottaa huomioon raskaana olevien naisten kohdalla (ks. kohta 4.4).

Kansallisesta raskaus-elinsiirtorekisteristä (National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR)) julkaistut tiedot kuvasivat raskauden lopputulosta siklosporiinia saaneilla naisilla, jotka olivat saaneet munuais- (482), maksa- (97) tai sydänsiirännäisen (43). Raskauden onnistumista kuvattiin elävänä syntyneiden lasten osuudella. Elävänä syntyneiden lasten osuus oli 76 % munuaissiirännäisen saaneilla, 76,9 % maksasiirännäisen saaneilla ja 64 % sydänsiirännäisen saaneilla potilailla. Ennen aikaista synnytystä (< 37 viikkoa) raportoitiin 52%:lla munuaissiirännäisen saaneista potilaista, 35 %:lla maksasiirännäisen saaneista potilaista ja 35 %:lla sydänsiirännäisen saaneista potilaista.

Keskenmenojen ja merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien määrän raportoitiin olevan verrattavissa väestössä yleensä havaittuihin lukuihin. Siklosporiinin mahdollista suoraa vaikutusta äidin hypertensioon, raskausmyrkytykseen, infekcioihin tai diabetekseen ei voida sulkea pois, kun otetaan huomioon rekistereihin ja markkinoilletulon jälkeiseen turvallisuusraportointiin liittyvät rajoitukset.

Siklosporiinille kohdussa altistuneista lapsista on saatavilla rajallinen määrä havaintoja, suunnilleen 7 ikävuoteen asti. Näiden lasten munuaistoiminta ja verenpaine olivat normaaleja.

#### Imetys

Siklosporiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Sandimmun Neoral -hoitoa saavat äidit eivät saa imettää, koska Sandimmun Neoral saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia imettävälle vastasyntyneelle/imeväiselle.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko lääkkeen käyttö ottaen huomioon imetyksen hyödyt vastasyntyneelle/vauvalle ja lääkkeestä koituvat hyödyt äidille.

Rajalliset tiedot osoittivat, että rintamaidon ja äidin veren siklosporiinipitoisuuksien suhde oli välillä 0,17-1,4. Vauvan nauttiman maidon määrään perustuen täysimetetyn vauvan saaman suurimman siklosporiiniannoksen arvioitiin olevan noin 2 %:a äidin painonmukaisesta annoksesta.

Myös Sandimmun Neoralin sisältämä etanoli pitää ottaa huomioon imettävien naisten kohdalla (ks. kohta 4.4).

#### Hedelmällisyys

Sandimmun Neoralin vaikutuksesta hedelmällisyyteen on vähän tietoa ihmisellä (ks. kohta 5.3). Koiras- ja naarasrotilla tehdyissä tutkimuksissa ei osoitettu hedelmällisyyteen kohdistuvia haittavaikutuksia annoksilla, jotka olivat korkeintaan 15 mg/kg/vrk (alle kehon pinta-alaan perustuvan ihmiselle suositellun enimmäisannoksen) (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Sandimmun Neoral voi aiheuttaa neurologisia häiriöitä ja näköhäiriöitä (ks. kohta 4.8). Sandimmun Neoralilla voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Varovaisuutta tulee noudattaa ajaessa ja koneita käytettäessä.

Tutkimuksia Sandimmun Neoralin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Tärkeimpiä kliinisissä tutkimuksissa havaittuja siklosporiinin käyttöön liittyneitä haittavaikutuksia olivat munuaisten toimintahäiriö, vapina, hirsutismi, hypertensio, ripuli, ruokahaluttomuus, pahoinvointi ja oksentelu.

Monet siklosporiinihoitoon liittyvät haittavaikutukset ovat annoksesta riippuvaisia ja reagoivat annoksen pienentämiseen. Valmisteen eri käyttöaiheiden yhteydessä todettu haittavaikutusten kokonaiskirjo on pohjimmiltaan samanlainen, mutta vaikutusten esiintyvyydessä ja vaikeusasteessa on eroja. Elinsiirron jälkeen välttämättömistä suuremmista aloitusannoksista ja pidempään jatkuvasta ylläpitohoidosta johtuen, haittavaikutukset ovat yleisempiä ja vaikeusasteeltaan vakavampia kuin muilla potilailla.

#### Infektiot

Infektioiden (virus-, bakteeri-, sieni- ja parasiitti) riski on suurentunut immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla, mukaan lukien siklosporiini ja siklosporiinia sisältävät hoito-ohjelmat (ks. kohta 4.4). Sekä yleistyneitä että paikallisia infektioita voi esiintyä. Olemassa olevat infektiot saattavat myös pahentua ja latentti polyoomavirus aktivoitua, mikä voi johtaa polyoomavirukseen liittyvään munuaissairauteen (PVAN) tai JC-virukseen liittyvään progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefaloopatiaan (PML). Vakavia ja/tai kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.

#### Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Immunosuppressiivista hoitoa saavilla potilailla, mukaan lukien siklosporiini ja siklosporiinia sisältävät hoito-ohjelmat, on suurentunut lymfomien tai lymfoproliferatiivisten sairauksien ja muiden maligniteettien ilmaantumisen vaara, erityisesti iholla. Pahanlaatuisien tautien esiintyvyys suurenee hoidon voimakkuuden ja keston mukaan (ks. kohta 4.4). Jotkut maligniteetit voivat johtaa kuolemaan.

#### Kliinisten tutkimusten haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset (Taulukko 2) on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmän mukaan. Kunkin elinjärjestelmäluokan haittavaikutukset on järjestetty yleisyysjärjestykseen yleisimmästä alkaen. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Kunkin haittavaikutuksen yleisyysluokka perustuu lisäksi seuraavaan

määritelmään (CIOMS III): hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

## Taulukko 2: Kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset

### Veri ja imukudos

Yleinen	Leukopenia
Melko harvinainen	Trombosytopenia, anemia
Harvinainen	Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, mikroangiopaattinen hemolyyttinen anemia
Tuntematon*	Tromboottinen mikroangiopatia, tromboottinen trombosytopeeninen purppura

### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen	Hyperlipidemia
Yleinen	Hyperglykemia, ruokahaluttomuus, hyperurikemia, hyperkalemia, hypomagneemia

### Hermosto

Hyvin yleinen	Vapina, päänsärky
Yleinen	Kouristukset, parestesia
Melko harvinainen	Enkefalopatia, mukaan lukien posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES), merkit ja oireet, kuten kouristukset, sekavuus, epätietoisuus ajasta ja paikasta, vähentynyt reagointi, agitaatio, unettomuus, näköhäiriöt, kortikaalinen sokeus, kooma, pareesi, pikkuaivoataksia

Harvinainen	Motorinen polyneuropatia
Hyvin harvinainen	Näköhermon nystyn turvotus, mukaan lukien papilledema, johon voi liittyä hyvänlaatuisesta kallonsisäisen paineen noususta johtuvaa näön heikkenemistä
Tuntematon*	Migreeni

### Kuulo ja tasapainoelin

Tuntematon*	Kuulonalenema <sup>#</sup>
-------------	----------------------------

### Verisuonisto

Hyvin yleinen	Kohonnut verenpaine
Yleinen	Flush-oireet

### Ruoansulatuselimistö

Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, vatsavaivat/-kipu, ripuli, ikenien liikakasvu, ulkustauti
Harvinainen	Pankreatiitti

### Maksa ja sappi

Yleinen	Maksan toimintahäiriö (ks. kohta 4.4).
Tuntematon*	Maksatoksisuus ja maksavauriot, mukaan lukien kolestaasi, ikterus, hepatiitti ja maksan vajaatoiminta, joka joskus johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4)

### Iho ja ihonalainen kudos

Hyvin yleinen	Hirsutismi
Yleinen	Akne, liikakarvaisuus
Melko harvinainen	Allergiset ihottumat

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen	Lihaskipu, lihaskouristukset
Harvinainen	Lihashyökkös, lihassairaus
Tuntematon*	Alaraajojen kipu

### Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin yleinen	Munuaisten toimintahäiriö (ks. kohta 4.4).
---------------	--

### Sukupuolielimet ja rinnat

Harvinainen	Kuukautishäiriöt, gynekomastia
-------------	--------------------------------

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen	Kuume, väsymys
---------	----------------

Melko harvinainen Turvotus, painonnousu

\*Myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon koska sitä ei ole voitu määrittää.

#Markkinoille saattamisen jälkeen on saatu ilmoituksia kuulonalenemasta potilailla, joilla siklosporiinin pitoisuus on suuri.

#### Muut myyntiluvan myöntämisen jälkeen ilmenneet haittavaikutukset

Pyytämällä tai spontaanisti on saatu ilmoituksia maksatoksisuudesta ja maksavaurioista, kuten kolestaasista, ikteruksesta, hepatiitista ja maksan vajaatoiminnasta siklosporiinihoitoa saaneilla potilailla. Suurimmalla osalla ilmoitusten potilaista oli merkittäviä muita samanaikaisia sairauksia, perussairauksia tai muita sekoittavia tekijöitä, kuten infektiokomplikaatioita ja samanaikainen, mahdollisesti maksatoksinen lääkitys. Joissakin tapauksissa, pääasiassa elinsiirtopotilailla, kuolemaan johtavia seurauksia on raportoitu (ks. kohta 4.4).

#### Akuutti ja krooninen nefrotoksisuus

Akuutin tai kroonisen nefrotoksisuuden riski on suurentunut potilailla, jotka saavat kalsineuriinin estäjiä, mukaan lukien siklosporiini ja siklosporiinia sisältävät hoito-ohjelmat. Näitä on raportoitu Sandimmun Neoralin käytön yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Akuuttina nefrotoksisuutena on raportoitu ionitasapainon häiriöitä, kuten hyperkalemiaa, hypomagnesemiaa ja hyperurikemiaa. Kroonisia morfologisia muutoksia olivat muun muassa pikkuvaltimoiden hyalinoosi, tubulaarinen atrofia ja interstitiaalinen fibroosi (ks. kohta 4.4).

#### Alaraajojen kipu

Yksittäisiä tapauksia alaraajojen kivusta on raportoitu siklosporiinin yhteydessä. Alaraajojen kipu on myös huomioitu osana kalsineuriinin estäjien aiheuttamaa kipuoireyhtymää (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome; CIPS).

#### Pediatriset potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana vähintään 1-vuotiaita lapsia, jotka käyttivät vakiintuneita siklosporiiniannoksia, ja heidän turvallisuusprofiilinsa oli vastaava kuin aikuisilla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www.sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Siklosporiinin peroraalinen LD50 on hiirellä 2329 mg/kg, rotalla 1480 mg/kg ja kanilla > 1000 mg/kg. Suonensisäinen LD50 on hiirellä 148 mg/kg, rotalla 104 mg/kg ja kanilla 46 mg/kg.

#### Oireet

Kokemuksia siklosporiinin akuutista yliannostuksesta on vähän. Suun kautta otettua siklosporiinia on siedetty 10 g:aan (noin 150 mg/kg) asti suhteellisen pienin kliinisin jälkiseurauksin, kuten oksentelu, uneliaisuus, päänsärky, takykardia ja muutamilla potilailla keskivaikea palautuva munuaisten toimintahäiriö. Vakavia myrkytysoireita on kuitenkin raportoitu vastasyntyneillä ennen aikaisesti syntyneillä vauvoilla vahingossa tapahtuneen parenteraalisen siklosporiinin yliannostuksen jälkeen.

#### Hoito

Kaikissa yliannostustapauksissa on järjestettävä tavanomainen tukihoido ja käytetään oireenmukaista hoitoa. Potilaan oksennuttamisesta ja mahahuuhtelusta saattaa olla hyötyä ensimmäisten tuntien aikana suun kautta tapahtuneen yliannostuksen jälkeen. Siklosporiini ei dialysoidu suurella määrällä eikä se puhdistu hyvin hiilihemoperfuusiolla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, kalsineuriinin estäjät, ATC koodi: L04AD01

Siklosporiini (tunnetaan myös nimellä syklosporiini A) on syklinen polypeptidi, joka koostuu 11 aminohaposta. Se on voimakas immunosuppressiivinen aine, joka eläimillä estää allogeenisen ihosiirränäisen, sydänsiirränäisen, munuaisiirränäisen, haimasiirränäisen, luuydinsiirränäisen, ohutsuolisiirränäisen ja keuhkosiirränäisen hylkimistä. Tutkimukset viittaavat siihen, että siklosporiini estää soluvälitteisten reaktioiden kehittymistä, mukaan lukien elinsiirränäistä vastaan suunnattu immuunivaste, viivästynyt ihon yliherkkyys, kokeellinen allerginen aivo-selkäydintulehdus, adjuvanttiartriitti, käänneishyljintä (GVHD) ja myös T-soluista riippuva vasta-ainetuotanto. Solutasolla siklosporiini estää lymfokiinien, mukaan lukien interleukiini-2:n (T-solukasvutekijän, TCGF), tuotannon ja vapautumisen. Siklosporiini näyttää salpaavan jäljellä olevia solukierron G<sub>0</sub>- tai G<sub>1</sub>-vaiheessa olevia lymfosyyttejä ja estää antigeenien laukaiseman, aktivoituneiden T-solujen tuottaman, lymfokiinien vapautumisen.

Kaikki käytettävissä oleva tutkimusnäyttö viittaa siihen, että siklosporiini vaikuttaa spesifisesti ja korjautuvasti lymfosyytteihin. Toisin kuin sytostaatit, se ei lamaa hematopoesia eikä sillä ole vaikutusta fagosyyttien toimintaan.

Ihmiselle on tehty onnistuneita elin- ja luuytimensiirtoja käyttämällä siklosporiinia hylkimisreaktioiden ja käänneishyljinnän ehkäisemiseen ja hoitoon. Siklosporiinia on käytetty onnistuneesti sekä hepatiitti C virus (HCV) -positiivisilla että HCV-negatiivisilla maksansiirtopotilailla. Siklosporiinihoidolla on osoitettu olevan hyödyllinen vaikutus useisiin sairauksiin, joiden tiedetään tai oletetaan olevan autoimmuunisairauksia.

#### Pediatriset potilaat

Siklosporiinin on osoitettu olevan tehokas steroidiriippuvaisen nefroottisen oireyhtymän hoidossa.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Kun Sandimmun Neoralia annostellaan suun kautta, siklosporiinin huippupitoisuudet veressä saavutetaan 1-2 tunnin kuluessa. Siklosporiinin absoluuttinen peroraalinen hyötyosuus Sandimmun Neoralin annostelun jälkeen on 20–50 %. AUC laski noin 13 % ja C<sub>max</sub> noin 33 %, kun Sandimmun Neoral annosteltiin hyvin rasvapitoisen aterian yhteydessä. Siklosporiinin annoksen ja altistuksen välinen suhde (AUC) on lineaarinen terapeuttisella annosalueella. Yksilöiden välinen ja yksilön sisäinen vaihtelu AUC- ja C<sub>max</sub>-arvoissa on noin 10-20 %, Sandimmun Neoral oraaliuio ja Sandimmun Neoral pehmeät kapselit ovat bioekvivalentteja.

Sandimmun Neoralia käytettäessä C<sub>max</sub>-arvo on 59 % suurempi ja biologinen hyötyosuus keskimäärin 29 % suurempi Sandimmuniin verrattuna. Käytettävissä oleva tieto osoittaa, että vaihdettaessa Sandimmun pehmeistä kapseleista samassa suhteessa Sandimmun Neoral pehmeisiin kapseleihin (vaihto 1:1) minimipitoisuudet kokoveressä ovat verrannolliset ja pysyvät halutulla terapeuttisella alueella. Sandimmun Neoralin annostelu parantaa siklosporiinin altistuksen annosvasteen (AUC<sub>B</sub>) lineaarisuutta. Sandimmun Neoralin imeytymisprofiili on tasaisempi ja aterioilla sekä päivärytmillä on siihen vähemmän vaikutusta Sandimmuniin verrattuna.

#### Jakautuminen

Siklosporiini jakautuu laajalti veritilan ulkopuolelle, ja sen keskimääräinen näennäinen jakautumistilavuus on 3,5 l/kg. Veressä siitä on 33–47 % plasmassa, 4–9 % lymfosyyteissä, 5–12 % granulocyteissa ja 41–58 % erythrocyteissa. Plasmassa noin 90 % siklosporiinista on sitoutunut proteiineihin, lähinnä lipoproteiineihin.

#### Biotransformaatio

Siklosporiini metaboloituu laajasti noin 15 metaboliitiksi. Metaboloituminen tapahtuu pääosin maksassa sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) toimesta, ja ensisijaiset metaboliarit ovat mono- ja dihydroksylaatio sekä N-demetylaatio useassa molekyylin kohdassa. Kaikki tähän mennessä tunnistetut metaboliitit sisältävät alkuperäisen yhdisteen ehjän peptidirakenteen; jotkut metaboliitit omaavat heikkoa immunosuppressiivista aktiivisuutta ( $\leq 10$  % muuntumattoman lääkeaineen aktiivisuudesta).

#### Eliminaatio

Eliminaatio tapahtuu pääasiallisesti sapen kautta ja ainoastaan 6 % peroraalisesta annoksesta erittyy virtsaan ja vain 0,1 % erittyy virtsaan muuttumattomana kanta-aineena.

Siklosporiinin terminaalista puoliintumisajasta raportoidut tiedot vaihtelevat suuresti riippuen käytetystä menetelmästä ja kohderyhmästä. Terminaalinen puoliintumisaika vaihteli 6,3 tunnista (terveet vapaaehtoiset) 20,4 tuntiin (potilaat, joilla oli vaikea maksasairaus) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4). Eliminaation puoliintumisaika munuaissiirtopotilailla oli noin 11 tuntia (vaihteluväli 4–25 tuntia).

#### Erityisryhmät

##### *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*

Loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tehdyssä tutkimuksessa systeeminen puhdistuma oli suunnilleen kaksi kolmasosaa keskimääräisestä systeemisestä puhdistumasta potilailla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Alle 1 % annetusta annoksesta poistuu dialyysissä.

##### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla voidaan havaita noin 2-3 kertainen siklosporiinialtistuksen lisääntyminen. Vakavaa maksasairautta sairastaneilla potilailla, joilla oli biopsialla varmennettu kirroosi, terminaalinen puoliintumisaika oli 20,4 tuntia (vaihteluväli 10,8–48,0 h) verrattuna terveillä vapaaehtoisilla todettuun 7,4–11,0 tuntiin.

#### Pediatriset potilaat

Sandimmun- ja Sandimmun Neoral – valmisteiden farmakokineettiset tiedot lapsipotilailta ovat hyvin vähäisiä. 15 iältään 3-16-vuotiaalla munuaistransplantaatiopotilaalla, siklosporiinin kokonaispuhdistuma verestä laskimon sisäisen Sandimmun-annoksen jälkeen oli  $10,6 \pm 3,7$  ml/min/kg (testi: Cyclo-trac specific RIA). Seitsemän iältään 2-16-vuotiaasta munuaistransplantaatiopotilasta käsitäneessä tutkimuksessa, siklosporiinin puhdistuma vaihteli välillä 9,8–15,5 ml/min/kg. Yhdeksällä iältään 0,65-6-vuotiaalla maksatransplantaatiopotilaalla, puhdistuma oli  $9,3 \pm 5,4$  ml/min/kg (testi: HPLC). Kun tilannetta verrataan aikuisiin elinsiirtopotilaisiin, Sandimmun Neoral- ja Sandimmun-valmisteiden biologisten hyötyosuuksien erot ovat lapsipotilailla samankaltaiset kuin aikuisillakin.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Siklosporiinilla ei ole ollut teratogeenista vaikutusta rotilla ja kaneilla suun kautta annettuna (enintään 300 mg/kg/vrk). Siklosporiini oli alkio- ja sikiötöksinen, mikä havaittiin alentuneena sikiön painona, johon liittyi luuston kehitysviivästymiä. NOEL-arvot (suurin annos, jolla vaikutusta ei voitu havaita) olivat alle kehon pinta-alaan perustuvan ihmiselle suositellun enimmäisannoksen. Tiineillä rotilla, jotka saivat 6 ja 12 mg/kg/vrk siklosporiinia laskimoon (alle kehon pinta-alaan perustuvan ihmiselle suositellun enimmäisannoksen), oli sikiöitä, joilla esiintyi enemmän kammioväliseinä puitosta.

Kahdessa julkaistussa tutkimuksessa, jossa kanit altistettiin siklosporiinille kohdussa (10 mg/kg/vrk s.c.), todettiin nefronien määrän pienenemistä, munuaisten hypertrofiaa, systeemistä hypertoniaa ja progressiivista

munuaisten vajaatoimintaa 35 viikon ikään saakka. Näitä löydöksiä ei ole todettu muilla lajeilla, eikä niiden merkitystä ihmiselle tunneta.

Peri- ja postnataalista kehitystä koskevassa rotilla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin jälkeläisten lisääntyntä pre- ja postnataalista kuolleisuutta ja eloon jääneiden poikasten vähentyntä painonnousua korkeimmalla annoksella 45 mg/kg/vrk. NOEL-arvo oli alle kehon pinta-alaan perustuvan ihmiselle suositellun enimmäisannoksen.

Koiras- ja naarasrotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa ei havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen tai lisääntymiseen annoksilla, jotka olivat enintään 15 mg/kg/vrk (alle kehon pinta-alaan perustuvan ihmiselle suositellun enimmäisannoksen).

Siklosporiinin genotoksisuutta on tutkittu useissa *in vitro* ja *in vivo* -kokeissa, eikä kliinisesti merkityksellistä mutageenistä potentiaalia ole havaittu.

Karsinogeenisuustutkimuksia on tehty naaras- ja urosrotilla sekä naaras- ja uroshiirillä. Hiirellä tehdyssä, 78 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa annoksilla 1, 4 ja 16 mg/kg/vrk havaittiin tilastollisesti merkitsevää lymfosyyttisten lymfoomien kehittymistä naarailla. Hepatosellulaariset karsinoomat keskiannosryhmän uroksilla ylittivät merkitsevästi kontrolliarvon. Rotalla tehdyssä, 24 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa annoksilla 0,5, 2 ja 8 mg/kg/vrk, haiman saarekesolujen adenoomia esiintyi merkitsevästi enemmän kuin kontrolliryhmässä pienillä annoksilla. Hepatosellulaariset karsinoomat ja haiman saarekesoluadenoomat eivät olleet annoksesta riippuvaisia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

All-rac-alfa-tokoferoli

Vedetön etanoli

Propyleeniglykoli

Maissiöljyn mono-di-triglyseridit

Makrogoliglyserolihydroksistearaatti /polyoksyyli 40 hydrogenoitu risiiniöljy

#### Kapselikuori

Musta rautaoksidi (E172) (vain 25 mg ja 100 mg kapselit)

Titaanidioksidi (E171)

Glyseroli 85 %

Propyleeniglykoli

Liivate

#### Muste

Karmiinihappo (E120)

Alumiinikloridiheksahydraatti

Natriumhydroksidi

Propyleeniglykoli

Hypromelloosi / Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 2910

Isopropanoli / Isopropyylialkoholi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

#### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Säilytyslämpötilan kohoaminen enintään 3 kuukauden ajaksi korkeintaan 30 °C, ei vaikuta haitallisesti lääkevalmisteen laatuun. Säilytä Sandimmun Neoral kapselit läpipainopakkauksessa käyttämiseen asti. Kun kapseli otetaan läpipainopakkauksesta, havaitaan ominainen haju. Tämä on normaalia, eikä se merkitse sitä, että kapselissa olisi jotain vikaa.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

Kaksipuolinen alumiiniläpipainopakkaus, jossa on polyamidi/alumiini/polyvinyylikloridi (PA/AL/PVC) - pohja sekä alumiinifoliopäällinen.

Pakkauskoko:  
50 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Finland Oy, Revontulenkujat 1, 02100 Espoo

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

25 mg: 11607  
50 mg: 11608  
100 mg: 11609

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

07.11.1994 / 22.8.2007

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.6.2025

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla.

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sandimmun Neoral 25 mg mjuka kapslar  
Sandimmun Neoral 50 mg mjuka kapslar  
Sandimmun Neoral 100 mg mjuka kapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

*25 mg:* En kapsel innehåller 25 mg ciklosporin.

Hjälpämnen med känd effekt:

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

Propylenglykol: 46,42 mg/kapsel.

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

*50 mg:* En kapsel innehåller 50 mg ciklosporin.

Hjälpämnen med känd effekt:

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

Propylenglykol: 90,36 mg/kapsel.

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

*100 mg:* En kapsel innehåller 25 mg ciklosporin.

Hjälpämnen med känd effekt:

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

Propylenglykol: 148,31 mg/kapsel.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Kapslar, mjuka

*25 mg:* Blågråa, ovala mjuka gelatinkapslar, märkta med "NVR 25mg" i rött.

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

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

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Transplantationsindikationer

*Organtransplantation*

För prevention av transplantatavstötning efter organtransplantation.

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

### *Benmargstransplantation*

För prevention av transplantatavstötning efter allogen benmärgs- och stamcellstransplantation.

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

### Andra indikationer än vid transplantation

#### *Endogen uveit*

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

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

#### *Nefrotiskt syndrom*

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

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

#### *Reumatoid artrit*

Behandling av svår, aktiv reumatoid artrit.

#### *Psoriasis*

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

#### *Atopisk dermatit*

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

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

### Dosering

Dosangivelserna för peroral administrering är endast avsedda som riktlinjer.

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

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

### Transplantation

#### *Organtransplantation*

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

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

### *Benmargstransplantation*

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

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

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

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

Hos en del patienter inträffar GVHD när behandlingen med ciklosporin sätts ut. Oftast får man positiv respons när behandlingen åter sätts in. I sådana fall ska en initial oral laddningsdos om 10–12,5 mg/kg ges, följt av daglig oral administrering av den underhållsdos som tidigare funnits vara tillfredsställande. Låga doser av Sandimmun Neoral bör användas för att behandla mild, kronisk GVHD.

#### Andra indikationer än vid transplantation

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

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

Blodtrycket måste kontrolleras regelbundet.

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

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

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

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

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

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

#### *Endogen uveit*

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

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

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

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

#### *Nefrotiskt syndrom*

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

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

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

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

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

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

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

För underhållsbehandling sänks dosen långsamt till lägsta effektiva nivå.

#### *Reumatoid artrit*

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

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

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

#### *Psoriasis*

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

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

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

#### *Atopisk dermatit*

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

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

#### Byte från orala formuleringar Sandimmun till orala formuleringar Sandimmun Neoral

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

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

För transplantationspatienter ska behandlingen med oral Sandimmun Neoral inledas med samma dygnsdos som tidigare använts med oral Sandimmun. Dalvärdena för ciklosporinkoncentrationen i helblod ska kontrolleras initialt inom 4–7 dagar efter övergången till oral Sandimmun Neoral. Dessutom måste kliniska säkerhetsparametrar som njurfunktion och blodtryck kontrolleras under de första 2 månaderna efter bytet. Om dalvärdena för ciklosporinnivån i blodet ligger över det terapeutiska intervallet och/eller de kliniska säkerhetsparametrarna försämras måste dosen justeras därefter.

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

### Byte mellan orala ciklosporinpreparat

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

### Särskilda populationer

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Samtliga indikationer

Den renala elimineringen av ciklosporin är minimal och dess farmakokinetik påverkas inte i någon större omfattning av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Noggrann övervakning av njurfunktionen rekommenderas dock på grund av dess nefrotoxiska potential (se avsnitt 4.4).

Andra indikationer än vid transplantation

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

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

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

#### *Pediatrik population*

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

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

#### *Äldre personer (från 65 år)*

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

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

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

### Administreringsätt

Oral användning

Sandimmun Neoral kapslar ska sväljas hela.

## **4.3 Kontraindikationer**

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

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

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

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Medicinsk övervakning

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

### Lymfom och andra maligna sjukdomar

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

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

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

### Infektioner

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

### Njurtoxicitet

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

### Levertoxicitet

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

### Äldre personer (från 65 år)

Hos äldre patienter bör njurfunktionen kontrolleras särskilt noga.

### Kontroll av ciklosporinnivån (se avsnitt 4.2)

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

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

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

### Hypertoni

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

### Förhöjda blodfetter

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

### Hyperkalemi

Ciklosporin ökar risken för hyperkalemi, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska även iaktas när ciklosporin administreras samtidigt som kaliumsparande läkemedel (t.ex. kaliumsparande diuretika, angiotensinkonverterande enzymhämmare (ACE-hämmare), angiotensin II-receptorantagonister) och kaliuminnehållande läkemedel, liksom för patienter som står på kaliumrik kost. Kontroll av kaliumnivån rekommenderas i dessa fall.

### Hypomagnesemi

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

### Hyperurikemi

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med hyperurikemi.

### Levande försvagade vacciner

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

### Interaktioner

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

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

kliniska tillstånd ska noga övervakas. Övervakning av nivåerna av ciklosporin i blodet och justering av ciklosporindosen kan behövas.

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

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

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

#### Ytterligare försiktighetsåtgärder vid icke-transplantationsindikationer

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

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

#### Ytterligare försiktighetsåtgärder vid endogen uveit

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

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

#### Ytterligare försiktighetsåtgärder vid nefrotiskt syndrom

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

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

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

#### Ytterligare försiktighetsåtgärder vid reumatoid artrit

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

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

#### Ytterligare försiktighetsåtgärder vid psoriasis

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

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

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

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

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

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

#### Ytterligare försiktighetsåtgärder vid atopisk dermatit

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

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

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

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

Lymfadenopati som observeras vid ciklosporinbehandling ska kontrolleras regelbundet.

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

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

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

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

#### Pediatrik användning vid andra indikationer än vid transplantation

Förutom som behandling av nefrotiskt syndrom finns ingen adekvat erfarenhet av Sandimmun Neoral. Användning till barn under 16 år för andra indikationer än vid transplantation, undantaget nefrotiskt syndrom, kan inte rekommenderas.

#### Särskilda hjälpämnen: Makrogolglycerolhydroxistearat (polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja)

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

#### Särskilda hjälpämnen: Etanol

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

#### Särskilda hjälpämnen: Natrium

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

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### Interaktioner med läkemedel

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

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

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

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

#### Läkemedel som sänker ciklosporinnivån

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

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

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

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

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

#### Läkemedel som höjer ciklosporinnivån

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

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

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

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

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

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

*Amiodaron* ökar plasmakoncentrationen av ciklosporin kraftigt samtidigt som en stegring av serumkreatinin ses. Interaktioner kan inträffa lång tid efter utsättning av preparatet eftersom amiodaron har en mycket lång halveringstid (ca 50 dagar).

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

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

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

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

#### Interaktioner med födoämnen

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

#### Kombinationer med ökad risk för nefrotoxicitet

Försiktighet ska iakttas vid användning av ciklosporin tillsammans med andra aktiva substanser som uppvisar nefrotoxiska synergieffekter, till exempel: *aminoglykosider (inklusive gentamycin, tobramycin), amfotericin B, ciprofloxacin, vankomycin, trimetoprim (+ sulfametoxazol); fibrinsyraderivat (t.ex. bezafibrat, fenofibrat); NSAID (inklusive diklofenak, naproxen, sulindak); melfalan, histamin H<sub>2</sub>-receptorantagonister (t.ex. cimetidin, ranitidin) och metotrexat (se avsnitt 4.4).*

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

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

### Effekter av DAA terapi

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

### Effekter av ciklosporin på andra läkemedel

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

Vissa exempel anges nedan:

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

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

Statin	Tillgängliga doser	Förändring i exponering med ciklosporin (faldig ökning)
Atorvastatin	10-80 mg	8-10
Simvastatin	10-80 mg	6-8
Fluvastatin	20-80 mg	2-4
Lovastatin	20-40 mg	5-8
Pravastatin	20-80 mg	5-10
Rosuvastatin	5-40 mg	5-10
Pitavastatin	1-4 mg	4-6

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

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

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

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

Samtidig användning av *diklofenak* och ciklosporin har visats ge en signifikant ökning av diklofenaks biotillgänglighet, som skulle kunna leda till reversibel nedsättning av njurfunktionen. Den ökade biotillgängligheten för diklofenak orsakas sannolikt av en minskning av dess höga första passage-effekt. Om

NSAID-preparat med låg första passage-effekt (t.ex. acetylsalicylsyra) ges tillsammans med ciklosporin förväntas ingen ökning av deras biotillgänglighet.

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

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

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

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

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

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

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

#### *Interaktioner minskar andra läkemedelsnivåer*

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

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

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga adekvata eller välkontrollerade kliniska studier hos gravida kvinnor som använder ciklosporin. Det finns en måttlig mängd data om användning av ciklosporin hos gravida patienter från erfarenheter efter godkännande för försäljning, inklusive transplantationsregister och publicerad litteratur med majoriteten av fallen tillgängliga från transplantationsmottagare. Gravida kvinnor som får immunsuppressiv behandling efter transplantation, däribland ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper risk för prematur förlossning (<37 veckor).

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

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

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

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

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

#### Amning

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

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

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

#### Fertilitet

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

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Sandimmun Neoral kan orsaka neurologiska störningar och synstörningar (se avsnitt 4.8). Sandimmun Neoral kan ha en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

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

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

#### Infektioner och infestationer

Patienter som får immunsuppressiv behandling, inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk för infektioner (viral, bakteriell, svampinfektioner, parasitinfektioner) (se avsnitt 4.4). Såväl generaliserade som lokala infektioner kan förekomma. Redan existerande infektioner kan också förvärras och reaktivering av polyomavirusinfektioner kan leda till polyomavirusassocierad nefropati (PVAN) eller till JC-virusassocierad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Allvarliga fall och/eller dödsfall har rapporterats.

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

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

#### Sammanfattning i tabellform av biverkningar vid kliniska studier

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

#### **Tabell 2: Läkemedelsbiverkningar vid kliniska prövningar**

##### **Blodet och lymfsystemet**

Vanliga	Leukopeni
Mindre vanliga	Trombocytopeni, anemi
Sällsynta	Hemolytiskt uremiskt syndrom, mikroangiopatisk hemolytisk anemi
Ingen känd frekvens*	Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopen purpura

##### **Metabolism och nutrition**

Mycket vanliga	Hyperlipidemi
Vanliga	Hyperglykemi, anorexi, hyperurikemi, hyperkalemi, hypomagnesemi

##### **Centrala och perifera nervsystemet**

Mycket vanliga	Tremor, huvudvärk
Vanliga	Konvulsioner, parestesi
Mindre vanliga	Encefalopati inklusive posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), tecken och symtom som konvulsioner, konfusion, desorientering, sänkt medvetandegrad, agitation, insomni, synrubbningar, kortikal blindhet, koma, pares och cerebellär ataxi
Sällsynta	Motorisk polyneuropati
Mycket sällsynta	Optiskt disködem inklusive papillödem, eventuellt med försämrad syn sekundärt till godartad intrakraniell tryckstegring
Ingen känd frekvens*	Migrän

##### **Öron och balansorgan**

Ingen känd frekvens*	Hörselnedsättning <sup>#</sup>
----------------------	--------------------------------

##### **Blodkärl**

Mycket vanliga Hypertoni  
Vanliga Blodvallningar

#### **Magtarmkanalen**

Vanliga Illamående, kräkningar, obehag/smärtor i buken, diarré, gingivahyperplasi, peptiskt ulcus  
Sällsynta Pankreatit

#### **Lever och gallvägar**

Vanliga Störd leverfunktion (se avsnitt 4.4).  
Ingen känd Hepatotoxicitet och leverskador inklusive kolestas, gulsot, hepatit och leversvikt, i vissa frekvens\* fall fatal (se avsnitt 4.4)

#### **Hud och subkutan vävnad**

Mycket vanliga Hirsutism  
Vanliga Akne, hypertrikos  
Mindre vanliga Allergiska hudutslag

#### **Muskuloskeletala systemet och bindväv**

Vanliga Muskelkramper, myalgi  
Sällsynta Muskelsvaghet, myopati  
Ingen känd Smärta i nedre extremiteter  
frekvens\*

#### **Njurar och urinvägar**

Mycket vanliga Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)

#### **Reproduktionsorgan och bröstkörtel**

Sällsynta Menstruationsrubbingar, gynekomasti

#### **Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället**

Vanliga Pyrex, trötthet  
Mindre vanliga Ödem, viktökning

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

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

#### Andra biverkningar efter godkännande för försäljning

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

#### Akut och kronisk nefrotoxicitet

Patienter som behandlas med kalcineurinhämmare (CNI), inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk för akut eller kronisk nefrotoxicitet. Rapporter från kliniska prövningar och efter marknadsgodkännandet har förekommit i samband med användning av Sandimmun Neoral. Vid fall av akut nefrotoxicitet rapporterades rubbingar av jonhomeostasen såsom hyperkalemi, hypomagnesemi och hyperurikemi. Rapporterade fall av kroniska morfologiska förändringar omfattade hyalinos i arterioler, tubulär atrofi och interstitiell fibros (se avsnitt 4.4).

#### Smärta i nedre extremiteter

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

#### Pediatrik population

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

LD<sub>50</sub> för ciklosporin oralt är 2 329 mg/kg hos mus, 1 480 mg/kg hos råtta och >1 000 mg/kg hos kanin. LD<sub>50</sub> intravenöst är 148 mg/kg hos mus, 104 mg/kg hos råtta och 46 mg/kg hos kanin.

### Symtom

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

### Behandling

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Ciklosporin (även känt som cyklosporin A) är en cyklisk polypeptid innehållande 11 aminosyror. Det är ett potent immunsuppressivt medel, som hos djur förlänger överlevnaden av allogena transplantat av hud, hjärta, njurar, pankreas, benmärg, tunntarm och lungor. Studier visar att ciklosporin hämmar utvecklingen av cellmedierade reaktioner, inklusive avstötning av allogena transplantat, fördröjd kutan överkänslighet, experimentell allergisk encefalomyelit, Freund's adjuvant artrit, graft-versus-host disease (GVHD) och T-cellsberoende antikroppsproduktion. På cellnivå hämmar ciklosporin produktion och frisättning av lymfokiner, inklusive interleukin 2 (T-cell growth factor, TCGF). Ciklosporin förefaller blockera vilande lymfocyter i G<sub>0</sub>- eller G<sub>1</sub>-fas i cellcykeln, samt hämma den antigeninducerade frisättningen av lymfokiner från aktiverade T-celler.

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

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

### Pediatrik population

Ciklosporin har visats vara effektivt vid steroidberoende nefrotiskt syndrom.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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

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

### Distribution

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

### Metabolism

Ciklosporin metaboliseras i stor utsträckning till omkring 15 metaboliter. Metabolism sker huvudsakligen i levern via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), och de huvudsakliga metaboliseringsvägarna är mono- och dihydroxylering samt N-demetylering vid olika platser på molekylen. Alla metaboliter som hittills identifierats innehåller den intakta peptidstrukturen av modersubstansen, varav vissa har svag immunsuppressiv aktivitet (upp till en tiondel av oförändrat läkemedel).

### Eliminering

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

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

Elimineringshalveringstiden hos njurtransplanterade patienter var cirka 11 timmar med en spridning mellan 4 och 25 timmar.

### Särskilda populationer

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

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

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

En cirka 2 till 3-faldig ökning av ciklosporinexponering kan observeras hos patienter med nedsatt leverfunktion. I en studie på patienter med svår leversjukdom och biopsibekräftad cirros var terminal halveringstid 20,4 timmar (mellan 10,8 och 48,0 timmar) jämfört med 7,4–11,0 timmar hos friska försökspersoner.

### Pediatrik population

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

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

I två publicerade studier uppvisade kaniner som exponerats för ciklosporin i uterus (10 mg/kg/dygn subkutant) ett minskat antal nefron, njurhypertrofi, systemisk hypertension och progressiv njurinsufficiens upp till 35 veckors ålder. Dessa fynd har inte visats hos andra arter och relevansen för människa är okänd. I en peri- och postnatal utvecklingsstudie på råttor ökade ciklosporin mortalitet före och efter implantation hos avkommor och minskade viktökningen hos överlevande ungar vid den högsta dosen på 45 mg/kg/dag. NOEL ligger under MRHD baserat på BSA.

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

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

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Kapselinnehåll

All-rac-alfa-tokoferol

Vattenfri etanol

Propylenglykol

Majsolja (mono-di-triglycerider)

Makrogolglycerolhydroxistearat / polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja

#### Kapselhölje

Svart järnoxid (E172) (endast 25 mg och 100 mg kapslar)

Titandioxid (E171)

Glycerol 85 %

Propylenglykol

Gelatin

#### Kapseltryck

Karmin (E120)

Aluminiumkloridhexahydrat

Natriumhydroxid

Propylenglykol

Hypromellos / Hyroxipropylmetylcellulosa 2910

Isopropanol / Isopropylalkohol

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. En ökning i temperatur upp till 30 °C under maximalt 3 månader påverkar inte produktens kvalitet. Sandimmun Neoral kapslar ska förvaras i tryckförpackningen tills de ska intagas. När ett blister öppnas känns en karaktäristisk lukt. Det är normalt och innebär inte att det är något fel på kapseln.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

Förpackningsstorlekar:

50 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Finland Oy, Norrskensgränden 1, 02100 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

25 mg: 11607

50 mg: 11608

100 mg: 11609

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

07.11.1994 / 22.8.2007

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

16.6.2025

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas webbplats.