

BILAG III

PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Bemærk:

Dette produktresumé, etikettering og indlægsseddel er den gældende version på tidspunktet for Kommisionsbeslutningen.

Efter Kommisionsbeslutningen vil de nationale myndigheder opdatere produktinformationen som påkrævet.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sandimmun Neoral og relaterede navne (se Bilag I) 10 mg bløde kapsler
Sandimmun Neoral og relaterede navne (se Bilag I) 25 mg bløde kapsler
Sandimmun Neoral og relaterede navne (se Bilag I) 50 mg bløde kapsler
Sandimmun Neoral og relaterede navne (se Bilag I) 100 mg bløde kapsler

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver kapsel indeholder 10 mg ciclosporin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Ethanol: 10 mg/kapsel. Sandimmun Neoral bløde kapsler indeholder 11,8% v/v ethanol (9,4% m/v).

Propylenglycol: 10 mg/kapsel.

Polyoxyleret, hydrogeneret ricinusolie: 40,5 mg/kapsel.

Hver kapsel indeholder 25 mg ciclosporin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Ethanol: 25 mg/kapsel. Sandimmun Neoral bløde kapsler indeholder 11,8% v/v ethanol (9,4% m/v).

Propylenglycol: 25 mg/kapsel.

Polyoxyleret, hydrogeneret ricinusolie: 101,25 mg/kapsel.

Hver kapsel indeholder 50 mg ciclosporin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Ethanol: 50 mg/kapsel. Sandimmun Neoral bløde kapsler indeholder 11,8% v/v ethanol (9,4% m/v).

Propylenglycol: 50 mg/kapsel.

Polyoxyleret, hydrogeneret ricinusolie: 202,5 mg/kapsel.

Hver kapsel indeholder 100 mg ciclosporin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Ethanol: 100 mg/kapsel. Sandimmun Neoral bløde kapsler indeholder 11,8% v/v ethanol (9,4% m/v).

Propylenglycol: 100 mg/kapsel.

Polyoxyleret, hydrogeneret ricinusolie: 405,0 mg/kapsel.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, blød

Gul-hvid, oval blød gelatinekapsel med teksten "NVR 10" i rødt.

Blå-grå, oval blød gelatinekapsel med teksten "NVR 25mg" i rødt.

Gul-hvid, aflang blød gelatinekapsel med teksten "NVR 50mg" i rødt.

Blå-grå, aflang blød gelatinekapsel med teksten "NVR 100mg" i rødt.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Transplantationsindikationer

Transplantation af solide organer

Forebyggelse af graftafstødning efter transplantation af solide organer.

Behandling af celletransplantatafstødning hos patienter, som tidligere har fået andre immunsuppressiva.

Knoglemarvstransplantation

Forebyggelse af graftafstødning efter allogen knoglemarvs- og stamcelletransplantation.

Forebyggelse eller behandling af *graft-versus-host*-sygdom (GVHD).

Andre indikationer end transplantation

Endogen uveitis

Behandling af synstruende intermediær eller posterior uveitis med ikke-infektøs ætiologi hos patienter, hvor konventionel behandling mislykkedes eller forårsagede uacceptable bivirkninger.

Behandling af Bechets uveitis med gentagne inflammatoriske episoder, der involverer retina, hos patienter uden neurologiske manifestationer.

Nefrotisk syndrom

Steroidafhængig og steroidresistent nefrotisk syndrom, som skyldes primær glomerulær sygdom, som f.eks. nefropati med minimale ændringer, fokale og segmentale glomerulosklerose eller membranøs glomerulonefritis.

Sandimmun Neoral kan bruges til at inducere og opretholde remission. Det kan også bruges til at opretholde steroidinduceret remission, hvorved steroid kan seponeres.

Reumatoid arthritis

Behandling af svær, aktiv reumatoid arthritis.

Psoriasis

Behandling af svær psoriasis hos patienter, hvor konventionel behandling er uhensigtsmæssig eller ineffektiv.

Atopisk dermatitis

Sandimmun Neoral er indiceret til patienter med svær atopisk dermatitis, hvor systemisk behandling er nødvendig.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Dosisintervallerne for oral administration er udelukkende tiltænkt som retningslinjer.

Den daglige dosis Sandimmun Neoral skal fordeles på to doser, der gives med ca. 12 timers interval. Det anbefales, at Sandimmun Neoral administreres efter et konsistent skema med hensyn til tidspunkt på dagen og i forhold til måltider.

Sandimmun Neoral bør kun ordineres af en læge eller i tæt samarbejde med en læge, der har erfaring med immunsuppressiv behandling og/eller organtransplantationer.

Transplantation

Transplantation af solide organer

Behandling med Sandimmun Neoral skal påbegyndes inden for 12 timer før operationen med en oral dosis på 10-15 mg/kg fordelt på 2 doser. Denne døgndosis bør opretholdes i 1-2 uger efter operationen, hvorefter døgndosis reduceres gradvist ud fra måling af plasmakonzentrationen i henhold til lokale protokoller for immunsuppressiv behandling, indtil en anbefalet oral vedligeholdelsesdosis på ca. 2-6 mg/kg fordelt på 2 doser er nået.

Når Sandimmun Neoral anvendes sammen med andre immunsuppressiva (f.eks. kortikosteroider eller som et af tre eller fire lægemidler i polyterapi), kan der gives en lavere dosis (f.eks. 3-6 mg/kg oralt fordelt på 2 doser som initialbehandling).

Knoglemarvstransplantation

Initialdosis bør indgives dagen før transplantationen. Generelt foretrækkes intravenøs infusion af Sandimmun koncentrat til infusionsvæske i denne forbindelse. Den anbefalede intravenøse dosis er 3-5 mg/kg/dag. Infusion fortsætter i dette dosisniveau i den nærmeste post-transplantale periode i op til 2 uger, før der skiftes over til oral vedligeholdelsesbehandling med Sandimmun Neoral i en daglig dosis på ca. 12,5 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser.

Vedligeholdelsesbehandlingen fortsættes i mindst 3 måneder (helst i 6 måneder), før dosis gradvis reduceres, og behandlingen seponeret 1 år efter transplantationen.

Hvis Sandimmun Neoral bruges som initialbehandling, er den anbefalede orale daglig dosis 12,5-15 mg/kg fordelt på 2 doser med start på dagen inden transplantation.

Højere doser af Sandimmun Neoral eller brug af Sandimmun intravenøs behandling kan være nødvendig i tilfælde af gastrointestinale forstyrrelser, som kan medføre nedsat absorption.

Hos visse patienter opstår GVHD, efter at ciclosporin-behandlingen er ophørt, men disse patienter reagerer normalt positivt på fornyet behandling. I disse tilfælde skal der gives en oral initialdosis på 10-12,5 mg/kg efterfulgt af daglig, oral administration af den vedligeholdelsesdosis, som tidligere var tilfredsstillende. Lave doser Sandimmun Neoral skal anvendes til behandling af let, kronisk GVHD.

Andre indikationer end transplantation

Når Sandimmun Neoral anvendes til andre, godkendte indikationer end transplantation, skal følgende generelle bestemmelser overholdes:

Inden påbegyndelse af behandlingen skal der etableres et pålideligt *baseline*-niveau for nyrefunktionen ved mindst to målinger. Den estimerede glomerulære filtrationshastighed (e-GFR) ud fra MDRD-formlen kan bruges til at vurdere nyrefunktionen hos voksne, og en passende formel skal bruges til at vurdere e-GFR hos pædiatriske patienter. Da Sandimmun Neural kan påvirke nyrefunktionen, er det nødvendigt at vurdere nyrefunktionen hyppigt. Hvis e-GFR nedsættes mere end 25 % i forhold til *baseline*-niveau ved mere end en måling, skal Sandimmun Neural dosis reduceres med 25-50 %. Hvis e-GFR nedsættes mere end 35 % af *baseline*-niveau, skal yderligere reduktion af Sandimmun Neoral dosis overvejes. Disse anbefalinger gælder, selvom patientens værdier stadig ligger inden for laboratoriets normale interval. Hvis dosisreduktion ikke er tilstrækkeligt til at forbedre e-GFR inden for en måned, skal behandlingen med Sandimmun Neural stoppes (se pkt. 4.4).

Regelmæssig monitorering af blodtryk er nødvendigt.

Bestemmelsen af bilirubin og parametre til vurdering af leverfunktionen er nødvendig inden behandlingsstart, og tæt monitorering under behandlingen anbefales. Det anbefales at bestemme serumlipider, kalium, magnesium og urinsyre inden behandling og periodisk under behandlingen.

Lejlighedsvis monitorering af ciclosporinniveau i blodet kan være relevant for andre indikationer end transplantation, f.eks. når Sandimmun Neoral administreres sammen med lægemidler, der kan påvirke ciclosporins farmakokinetik, eller ved usædvanlig klinisk respons (f.eks. manglende effekt eller øget lægemiddelintolerance som renal dysfunktion).

Den normale indgivelsesmåde er oral indgift. Hvis Sandimmun koncentrat til infusionsvæske bruges, skal forsigtighed udvises, således at der administreres en passende intravenøs dosis, svarende til den orale dosis. Det anbefales at konsultere en læge med erfaring i anvendelse af ciclosporin.

Den totale daglige dosis må aldrig overstige 5 mg/kg, medmindre der er tale om patienter med synstruende endogen uveitis eller børn med nefrotisk syndrom.

Ved vedligeholdelsesbehandling skal den laveste effektive og veltolererede dosis bestemmes individuelt.

Hos patienter, hvor der inden for en given periode (se nedenfor for specifikke oplysninger) ikke opnås tilstrækkelig respons, eller den effektive dosis ikke er kompatibel med de fastlagte sikkerhedsretningslinjer, skal Sandimmun Neoral seponeres.

Endogen uveitis

Til fremkaldelse af remission anbefales initialt 5 mg/kg/dag oralt fordelt på 2 doser, indtil der opnås remission af den aktive uveale inflammation og forbedring af synsskarpheeden. I refraktære tilfælde kan dosis øges til 7 mg/kg/dag i en begrænset periode.

Der kan suppleres med systemisk kortikosteroid i en dosis på 0,2-0,6 mg prednison/kg/dag eller ækvivalent behandling, hvis Sandimmun Neoral ikke er tilstrækkeligt til at fremkalde initial remission eller til at modvirke inflammatoriske episoder i øjet. Efter 3 måneder kan kortikosteroid nedtrappes til den laveste effektive dosis.

Ved vedligeholdelsesbehandling reduceres dosis langsomt til det laveste effektive niveau. I remissionsfaserne må den ikke overstige 5 mg/kg/dag.

Infektøses årsager til uveitis skal udelukkes, før immunsuppressiva kan anvendes.

Nefrotisk syndrom

Til fremkaldelse af remission gives den anbefalede dosis i 2 orale doser.

Hvis nyrefunktionen (bortset fra proteinuri) er normal, er den anbefalede daglige dosis følgende:

- Voksne: 5 mg/kg
- Børn: 6 mg/kg

Hos patienter med nedsat nyrefunktion bør initialdosis ikke overstige 2,5 mg/kg/dag.

Kombinationen af Sandimmun Neoral med lave, orale doser kortikosteroid anbefales, hvis virkningen af Sandimmun Neoral alene ikke er tilstrækkelig, særligt hos steroidresistente patienter.

Tid til forbedring varierer fra 3 til 6 måneder afhængigt af typen af glomerulopati. Hvis der ikke er observeret bedring efter denne forbedringsperiode, bør Sandimmun Neoral seponeres.

Doserne skal tilpasses individuelt alt efter virkning (proteinuri) og sikkerhed, men bør ikke overstige 5 mg/kg/dag for voksne og 6 mg/kg/dag for børn.

Ved vedligeholdelsesbehandling reduceres dosis langsomt til det laveste effektive niveau.

Reumatoid arthritis

I de første 6 uger af behandlingen er den anbefalede dosis 3 mg/kg/dag oralt fordelt på 2 doser. Hvis effekten ikke er tilstrækkelig, kan dosis gradvis øges afhængigt af tolerabilitet, men bør ikke overstige 5 mg/kg/dag. For at opnå fuld terapeutisk effekt kan det være nødvendigt at behandle med Sandimmun Neoral i op til 12 uger.

Ved vedligeholdelsesbehandling titreres dosis individuelt til det laveste effektive niveau afhængigt af tolerabilitet.

Sandimmun Neoral kan anvendes sammen med en lav dosis af kortikosteroider og/eller non-steroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID'er) (se pkt. 4.4). Sandimmun Neoral kan også kombineres med en ugentlig lav dosis methotrexat hos patienter, som ikke reagerer tilstrækkeligt på methotrexat alene. I sådanne tilfælde anvendes en initialdosis på 2,5 mg/kg/dag Sandimmun Neoral fordelt på 2 doser, som kan forhøjes afhængigt af tolerabilitet.

Psoriasis

Opstart af Sandimmun Neoral behandling skal foretages af en læge med erfaring i at diagnosticere og behandle psoriasis. Behandling af denne tilstand skal tilpasses individuelt, da sygdommen varierer meget. Til fremkaldelse af remission er den anbefalede orale initialdosis 2,5 mg/kg/dag fordelt på 2 doser. Hvis der ikke er sket en forbedring efter 1 måned, kan dosis gradvist øges, men bør ikke overstige 5 mg/kg/dag. Behandlingen bør seponeres hos patienter med psoriasislæsioner, som ikke viser tilstrækkelig respons inden for 6 uger på 5 mg/kg/dag, eller hvor den effektive dosis ikke er forenelig med de etablerede sikkerhedsretningslinjer (se pkt. 4.4).

Initialdoser på 5 mg/kg/dag er berettiget hos patienter, hvis tilstand hurtigt skal forbedres. Når der er opnået en tilfredsstillende respons, kan Sandimmun Neoral seponeres, og efterfølgende tilbagefald kan behandles med Sandimmun Neoral i den tidligere effektive dosis. Hos visse patienter kan kontinuerlig vedligeholdelsesbehandling være nødvendig.

Ved vedligeholdelsesbehandling titreres dosis individuelt til det laveste effektive niveau, og dosis bør ikke overstige 5 mg/kg/dag.

Atopisk dermatitis

Opstart af Sandimmun Neoral behandling skal foretages af en læge med erfaring med at diagnosticere og behandle atopisk dermatitis. Behandlingen af denne tilstand tilpasses individuelt, da sygdommen varierer meget. Den anbefalede dosis er 2,5-5 mg/kg/dag fordelt på 2 orale doser. Hvis en initialdosis på 2,5 mg/kg/dag ikke giver et tilfredsstillende resultat inden for 2 uger, kan dagsdosis hurtigt øges til højst 5 mg/kg. I meget svære tilfælde opnås hurtig og tilstrækkelig sygdomskontrol med større sandsynlighed med en initialdosis på 5 mg/kg/dag. Når der er opnået tilfredsstillende respons, bør dosis gradvis reduceres og Sandimmun Neoral om muligt seponeres. Et efterfølgende tilbagefald kan behandles med endnu et behandlingsforløb med Sandimmun Neoral.

Selv om 8 ugers behandling kan være tilstrækkeligt til at opnå afglatning, har behandling med ciclosporin i op til 1 år vist sig at være effektiv og godt tolereret, forudsat at retningslinjerne for monitorering følges.

Skift fra Sandimmun til Sandimmun Neoral

De tilgængelige data indikerer, at efter et 1:1-skift fra Sandimmun til Sandimmun Neoral er dal-koncentrationerne af ciclosporin i fuldblod sammenlignelige. Hos mange patienter kan der dog ses højere peak-koncentrationer (C_{max}) og øget eksponering for det aktive stof (AUC). Hos en lille procentdel af patienterne er disse ændringer mere markante og kan have klinisk betydning. Derudover er absorptionen af ciclosporin fra Sandimmun Neoral mindre varierende, og korrelationen mellem dal-koncentration og eksponering for ciclosporin (i forhold til AUC) er bedre end ved Sandimmun.

Da skiftet fra Sandimmun til Sandimmun Neoral kan medføre en øget eksponering for ciclosporin, skal følgende regler overholdes:

Hos transplantationspatienter skal Sandimmun Neoral indledes med den samme daglige dosis, som tidligere blev anvendt ved Sandimmun. Dal-koncentrationen af ciclosporin i fuldblod skal initialt monitoreres inden for 4-7 dage efter skiftet til Sandimmun Neoral. Desuden skal kliniske sikkerhedsparametre, som f.eks. nyrefunktion og blodtryk, monitoreres i løbet af de første 2 måneder efter skiftet. Hvis dal-koncentrationen af ciclosporin ligger under det terapeutiske område, og/eller hvis der ses en forværring i de kliniske sikkerhedsparametre, skal dosis justeres i relation hertil.

Hos patienter, der behandles for andre indikationer end transplantation, skal behandling med Sandimmun Neoral påbegyndes med den samme daglige dosis, som blev anvendt for Sandimmun. Nyrefunktion og blodtryk skal monitoreres 2, 4 og 8 uger efter skiftet. Hvis blodtrykket væsentligt overstiger niveauet inden skiftet, eller hvis e-GFR nedsættes mere end 25 % i forhold til den målte værdi inden Sandimmun-behandlingen ved mere end én måling, skal dosis reduceres (se også Yderligere forsigtighedsregler i pkt. 4.4). I tilfælde af uventet toksicitet eller manglende virkning af ciclosporin, skal dal-koncentrationen også monitoreres.

Skift mellem orale formuleringer af ciclosporin

Skift mellem én oral formulering af ciclosporin til en anden skal foretages under lægelig supervision, inklusive monitorering af plasma-ciclosporin for transplantationspatienter.

Særlige populationer

Patienter med nyreinsufficiens

Alle indikationer

Ciclosporin udskilles kun minimalt renalt, og dets farmakokinetik påvirkes ikke i udstrakt grad af nyreinsufficiens (se pkt. 5.2). Pga. dets potentielle nefrotoksicitet (se pkt. 4.8) anbefales det dog, at nyrefunktionen monitoreres nøje (se pkt. 4.4).

Andre indikationer end transplantation

Bortset fra patienter, der behandles for nefrotisk syndrom, bør patienter med nedsat nyrefunktion ikke få ciclosporin (se underpunktet om yderligere forsigtighedsregler ved andre indikationer end transplantation i pkt. 4.4). Hos patienter med nefrotisk syndrom, som har nedsat nyrefunktion, bør initialdosis ikke overstige 2,5 mg/kg/dag.

Patienter med leverinsufficiens

Ciclosporin metaboliseres i stor udstrækning i leveren. En cirka 2-3 gange stigning i ciclosporins eksponering kan ses hos patienter med leverinsufficiens. Dosisreduktion kan være nødvendig hos patienter med svær leverinsufficiens for at holde plasmaværdierne inden for det anbefalede målområde (se pkt. 4.4 og 5.2) og det anbefales, at blodkoncentrationen af ciclosporin monitoreres, indtil et stabilt niveau er nået.

Pædiatrisk population

Kliniske studier har omfattet børn fra 1 år. I flere studier sås det, at pædiatriske patienter krævede og tolererede højere doser af ciclosporin pr. kg kropsvægt end voksne.

Anvendelse af Sandimmun Neoral hos børn til andre indikationer end transplantation kan ikke anbefales, bortset fra til nefrotisk syndrom (se pkt. 4.4).

Ældre patienter (65 år og derover)

Erfaring med Sandimmun Neoral hos ældre patienter er begrænset.

I kliniske studier med ciclosporin til behandling af reumatoid artrit udviklede patienter på 65 år eller derover hyppigere systolisk hypertension på behandlingen og havde hyppigere stigning i serumkreatinin på ≥ 50 % i forhold til *baseline* efter 3-4 måneders behandling.

Der skal udvises forsigtighed ved dosisvalg hos ældre patienter med start i den lave ende af dosisintervallet og under hensyntagen til den øgede hyppighed af nedsat lever-, nyre- og hjertefunktion, anden samtidig sygdom eller medicinering og øget følsomhed for infektioner.

Administration

Oral anvendelse

Sandimmun Neoral kapsler skal synkes hele.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kombination med produkter, der indeholder *Hypericum perforatum* (perikon) (se pkt. 4.5).

Kombination med lægemidler, der er substrater af multilægemiddel-effluks-transporteren P-glykoprotein eller organisk aniontransporter-proteiner (OATP), og hvor forhøjede plasmakoncentrationer er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, f.eks. bosentan, dabigatranetexilat og aliskiren (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sandimmun Neoral bør kun ordineres af læger med erfaring i immunsuppressiv behandling, og som kan udføre tilstrækkelig opfølgning, inklusive regelmæssig fuld, objektiv undersøgelse, måling af blodtryk og kontrol af laboratoriemæssige sikkerhedsparametre. Transplantationspatienter, som behandles med dette lægemiddel, bør overvåges på afdelinger med tilstrækkelig laboratoriekapacitet og understøttende medicinsk udstyr. Den læge, der er ansvarlig for vedligeholdelsesbehandlingen, skal have alle tilgængelige oplysninger med henblik på opfølgning over for patienten.

Lymfomer og andre maligniteter

Som andre immunsuppressiva øger ciclosporin risikoen for udvikling af lymfomer og andre maligniteter, især i huden. Den øgede risiko synes at være relateret til graden og varigheden af immunsuppression og ikke til anvendelse af specifikke stoffer.

Derfor bør der udvises forsigtighed ved polyterapi med flere immunsuppressiva (herunder ciclosporin), da dette kan medføre lymfoproliferative sygdomme og solide tumorer i organer, som i visse tilfælde har vist sig at være dødelige.

Da der er en potentiel risiko for hudmalignitet, bør patienter, der behandles med Sandimmun Neoral, specielt patienter i behandling for psoriasis eller atopisk dermatitis, advares mod at være for længe i solen uden beskyttelse, og disse patienter bør ikke samtidig modtage behandling med UV-B-bestråling eller PUVA-fotokemoterapi.

Infektioner

Som andre immunsuppressiva prædisponerer ciclosporin patienterne for udvikling af en række bakterie-, svampe-, parasit- og virusinfektioner, ofte med opportunistiske patogener. Aktivisering af latente polyomavirus-infektioner, som kan medføre polyomavirus-associeret nefropati (PVAN), særligt BK-virusnefropati (BKVN) eller JC-virus-associeret progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), er set hos patienter i ciclosporinbehandling. Disse tilstande ses typisk hos patienter, som er svært immunsupprimeret, og bør derfor overvejes differentialdiagnostisk hos immunsupprimerede patienter med samtidig svigtende nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Alvorlige og/eller dødelige tilfælde er blevet rapporteret. Effektiv forebyggende og terapeutiske tiltag kræves derfor, især hos patienter i langvarig behandling med flere immunsuppressiva.

Renal toksicitet

I behandlingen med Sandimmun Neoral kan stigning i serumkreatinin og urea forekomme som en hyppig og potentielt alvorlig komplikation. Disse funktionsændringer er dosisrelaterede, er i begyndelsen reversible og kan normalt afhjælpes ved dosisreduktion. Ved langvarig behandling kan visse patienter udvikle strukturelle ændringer i nyrene (f.eks. interstitiel fibrose), som hos nyretransplanterede patienter skal differentieres fra ændringer, der skyldes kronisk afstødning. Derfor er regelmæssig monitorering af nyrefunktionen i henhold til lokale guidelines for den pågældende indikation nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hepatotoksicitet

Sandimmun Neoral kan også forårsage dosisrelaterede, reversible stigninger i serumbilirubin og i leverenzymmer (se pkt. 4.8). Der har været velunderbyggede og spontane rapporter om hepatotoksicitet og leverskade, herunder kolestase, gulsot, hepatitis og leversvigt hos patienter, der blev behandlet med ciclosporin. De fleste tilfælde omhandlede patienter med signifikante co-morbiditeter, underliggende sygdomme og andre medvirkende faktorer inklusive infektiøse komplikationer og samtidig administration af medicin med hepatotoksisk potentiale. I nogle tilfælde, især hos transplanterede patienter, er der rapporteret om dødeligt udfald (se pkt. 4.8). Tæt monitorering af parametre til vurdering af leverfunktionen, er nødvendig, og unormale værdier kan nødvendiggøre dosisreduktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Ældre patienter (65 år og derover)

Hos ældre patienter bør nyrefunktionen monitoreres med særlig omhu.

Monitorering af ciclosporinkoncentrationen (se pkt. 4.2)

Når transplantationspatienter behandles med Sandimmun Neoral, er rutinemæssig monitorering af ciclosporinkoncentrationen en vigtig sikkerhedsforanstaltning. Et specifikt monoklonalt antistof (måling af moderstoffet) foretrækkes til monitorering af fuldblodsciclosporinkoncentration. Der kan også anvendes en HPLC-metode, som måler moderstoffet. Hvis der anvendes plasma eller serum, bør en standardseparationsprotokol (tid og temperatur) anvendes. I forbindelse med den indledende terapistyring hos levertransplanterede patienter skal enten det specifikke monoklonale antistof anvendes eller parallelle målinger med både det specifikke monoklonale antistof og det non-specifikke monoklonale antistof for at sikre en dosis, som yder tilstrækkelig immunosuppression.

Hos ikke-transplanterede patienter anbefales lejlighedsvis monitorering af ciclosporinkoncentrationen, f.eks. når Sandimmun Neoral administreres sammen med lægemidler, der kan påvirke ciclosporins farmakokinetik, eller i tilfælde af udsædvanlig klinisk respons (f.eks. manglende effekt eller øget lægemiddelintolerance som renal dysfunktion).

Det skal bemærkes, at ciclosporinkoncentrationen i blod, plasma eller serum kun er en af mange faktorer, som bidrager til patientens kliniske tilstand. Resultaterne er derfor kun vejledende for doseringen og skal anvendes sammen med andre kliniske og laboratoriemæssige parametre.

Hypertension

Under behandlingen med Sandimmun Neoral skal blodtrykket måles regelmæssigt. Hvis der opstår hypertension, skal der iværksættes passende antihypertensiv behandling. Der bør anvendes antihypertensiva, som ikke interfererer med ciclosporins farmakokinetik, f.eks. isradipin (se pkt. 4.5).

Forhøjede blodlipider

Da det er rapporteres, at Sandimmun Neoral inducerer en lille, reversibel stigning i blodlipider, anbefales det, at lipiderne måles før behandlingen og efter den første måneds behandling. Hvis der konstateres et forhøjet lipidniveau, bør det overvejes at reducere fedtindholdet i kosten og eventuelt reducere dosis.

Hyperkaliæmi

Ciclosporin øger risikoen for hyperkaliæmi, især hos patienter med renal dysfunktion. Der bør også udvises forsigtighed, når ciclosporin indgives sammen med kaliumbesparende lægemidler (f.eks. kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister) eller lægemidler, som indeholder kalium, samt hos patienter, hvis kost indeholder meget kalium. Det tilrådes i disse tilfælde at kontrollere kaliumkoncentrationen.

Hypomagnesiæmi

Ciclosporin øger magnesiums clearance. Dette kan medføre symptomatisk hypomagnesiæmi, især i peritransplantationsperioden. Serumkoncentrationen af magnesium i peritransplantationsperioden bør derfor kontrolleres, især ved neurologiske symptomer/tegn. Hvis det er nødvendigt, gives magnesiumtilskud.

Hyperurikæmi

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med hyperurikæmi.

Levende, svækkede vacciner

Effekten af vaccinationer kan være nedsat under behandling med ciclosporin. Brug af levende, svækkede vacciner bør undgås (se pkt. 4.5).

Interaktioner

Der bør udvises forsigtighed, når ciclosporin administreres sammen med lægemidler, der væsentligt øger eller reducerer ciclosporins plasmakoncentration ved at hæmme eller inducere CYP3A4 og/eller P-glykoprotein (se pkt. 4.5).

Der skal monitoreres for nefrotoksicitet, når behandling med ciclosporin startes, når der samtidig administreres lægemidler, der øger ciclosporinniveauet, eller stoffer, der udviser nefrotoksisk synergi (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af ciclosporin og tacrolimus skal undgås (se pkt. 4.5).

Ciclosporin hæmmer CYP3A4, multilægemedel-effluks-transporteren P-glykoprotein og organisk aniontransporter-proteiner (OATP) og kan ved samtidig administration øge plasmakoncentrationen af lægemidler, som er substrater for dette enzym og/eller transporter. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration, eller samtidig administration af sådanne lægemidler bør undgås (se pkt. 4.5). Ciclosporin øger eksponeringen for HMG-CoA-reduktasehæmmere (statiner). Når statiner administreres samtidig med ciclosporin, skal statin-dosis reduceres og samtidig brug af visse statiner skal undgås i overensstemmelse med produktinformationen. Statinbehandling skal midlertidigt afbrydes eller seponeres hos patienter med tegn og symptomer på myopati og hos patienter med risikofaktorer, der prædisponerer til alvorlig nyreskade, inklusive nyresvigt, sekundært til rabdomyolyse (se pkt. 4.5).

Efter samtidig administration af ciclosporin og *lercanidipin* var lercanidipins AUC øget 3 gange, og ciclosporins AUC var øget 21 %. Derfor skal samtidig administration af ciclosporin og lercanidipin undgås. Administration af ciclosporin 3 timer efter lercanidipin resulterede ikke i ændring i lercanidipins AUC, men ciclosporins AUC var øget 27 %. Denne kombination skal derfor gives med forsigtighed med et interval på mindst 3 timer.

Særlige hjælpestoffer: Polyoxylet, hydrogeneret ricinusolie

Sandimmun Neoral indeholder polyoxylet, hydrogeneret ricinusolie, som kan give mavebesvær og diaré.

Særlige hjælpestoffer: ethanol

Sandimmun Neoral indeholder 12 % vol. ethanol. Én dosis på 500 mg Sandimmun Neoral indeholder 500 mg ethanol, svarende til omtrent 15 ml øl eller 5 ml vin. Dette kan være skadeligt for alkoholikere, og der skal tages hensyn hertil hos gravide og ammende kvinder, hos patienter med leversygdomme og epilepsi samt hos børn.

Pædiatrisk brug ved andre indikationer end transplantation

Medundtagelse af behandling af nefrotisk syndrom, er der utilstrækkelig erfaring med Sandimmun Neoral. Udover ved transplantation kan Sandimmun Neoral derfor kun anbefales til børn under 16 år ved nefrotisk syndrom.

Før behandlingsstart skal en pålidelig vurdering af *baseline* for nyrefunktionen etableres ved mindst to målinger af e-GFR. Nyrefunktionen skal vurderes regelmæssigt under behandlingen for at kunne justere dosis (se pkt. 4.2).

Yderligere forsigtighedsregler ved endogen uveitis

Sandimmun Neoral skal administreres med forsigtighed hos patienter med neurologisk Behcets syndrom. Den neurologiske tilstand hos disse patienter skal monitoreres nøje.

Der er kun begrænset erfaring med brug af Sandimmun Neoral hos børn med endogen uveitis.

Yderligere forsigtighedsregler ved nefrotisk syndrom

Patienter med abnorm nyrefunktion ved *baseline* behandles initialt med 2,5 mg/kg/dag og skal monitoreres meget nøje.

Hos visse patienter kan det være svært at opdage nedsat nyrefunktion forårsaget af Sandimmun Neoral, da det nefrotiske syndrom i sig selv kan forårsage ændringer i nyrefunktionen. Det forklarer de sjældne tilfælde, hvor der er observeret strukturelle nyreændringer i forbindelse med Sandimmun

Neoral, uden serumkreatinin er steget. Nyrebiopsi bør overvejes hos patienter med steroidafhængig nefropati med minimale ændringer, som er behandlet med Sandimmun Neoral i over 1 år.

Hos patienter med nefrotisk syndrom, der behandles med immunsuppressiva (herunder ciclosporin), har der i visse tilfælde været rapporteret maligniteter (herunder Hodgkins lymfom).

Yderligere forsigtighedsregler ved reumatoid artrit

Efter 6 måneders behandling skal nyrefunktionen vurderes hver 4. til 8. uge alt efter sygdommens stabilitet, samtidig behandling med andre lægemidler og samtidige sygdomme. Der kræves hyppigere kontroller, når Sandimmun Neoral-dosis øges, eller hvis der samtidig iværksættes behandling med et NSAID, eller hvis dosis heraf øges.

Seponering af Sandimmun Neoral kan være nødvendig, hvis der opstår hypertension under behandlingen, og den ikke kan kontrolleres med passende behandling.

Som med andre langvarige immunsuppressive behandlinger skal en øget risiko for lymfoproliferative sygdomme tages i betragtning. Pga. nefrotoksisk synergi skal der udvises særlig forsigtighed, hvis Sandimmun Neoral anvendes sammen med methotrexat.

Yderligere forsigtighedsregler ved psoriasis

Sandimmun Neoral skal seponeres, hvis der opstår hypertension under behandlingen, og den ikke kan kontrolleres med passende behandling.

Ældre bør kun behandles, hvis de har invaliderende psoriasis, og deres nyrefunktion bør overvåges særligt grundigt.

Der er kun begrænset erfaring med brug af Sandimmun Neoral hos børn med psoriasis.

Der er rapporteret udvikling af maligniteter (især i huden) hos psoriasispatienter i behandling med ciclosporin såvel som hos psoriasispatienter i behandling med konventionelle immunsuppressiva. Ved hudlæsioner, som ikke er typiske for psoriasis, men som mistænkes for at være maligne eller præmaligne, bør der tages en biopsi, før behandlingen med Sandimmun Neoral påbegyndes. Patienter med maligne eller præmaligne forandringer i huden bør kun behandles med Sandimmun Neoral efter passende behandling af disse læsioner, og kun hvis der ikke er andre muligheder for vellykket behandling.

Nogle få psoriasispatienter i behandling med Sandimmun Neoral har udviklet lymfoproliferative sygdomme. Disse responderede på øjeblikkelig seponering.

Patienter, der behandles med Sandimmun Neoral, må ikke samtidig få behandling med UV-B-bestråling eller PUVA-fotokemoterapi.

Yderligere forsigtighedsregler ved atopisk dermatitis

Sandimmun Neoral skal seponeres, hvis der opstår hypertension under behandlingen, og den ikke kan kontrolleres med passende behandling.

Der er kun begrænset erfaring med brug af Sandimmun Neoral hos børn med atopisk dermatitis.

Ældre bør kun behandles i tilfælde af invaliderende atopisk dermatitis, og nyrefunktionen bør overvåges særligt grundigt.

Benign lymfadenopati forbindes ofte med opblussen af atopisk dermatitis og forsvinder altid spontant eller ved en generel bedring af sygdommen.

Hvis der observeres lymfadenopati i forbindelse med behandling med ciclosporin, skal den monitoreres regelmæssigt.

Hvis lymfadenopati fortsætter trods bedring af sygdommen, tages en biopsi som forholdsregel for at sikre, at der ikke er tale om lymfomer.

Aktive herpes simplex-infektioner skal være overstået, før behandling med Sandimmun Neoral iværksættes, men behandlingen skal ikke nødvendigvis ophøre, hvis infektionerne opstår under behandlingen, medmindre der er tale om svære infektioner.

Hudinfektioner med *Staphylococcus aureus* er ingen absolut kontraindikation for behandling med Sandimmun Neoral, men bør kontrolleres med passende antibakterielle midler. Oral erythromycin er kendt for potentielt at øge ciclosporins plasmakonzentrationen (se pkt. 4.5.) og bør derfor undgås. Hvis der ikke er noget alternativ, anbefales det nøje at monitorere plasma-ciclosporin og nyrefunktionen og for bivirkninger af ciclosporin.

Patienter, der behandles med Sandimmun Neoral, bør ikke samtidig få behandling med UV-B-bestråling eller PUVA-fotokemoterapi.

Pædiatrisk anvendelse ved andre indikationer end transplantation

Der findes ikke tilstrækkelig erfaring med brug af Sandimmun Neoral, undtagen ved behandling af nefrotisk syndrom. Det anbefales ikke til brug hos børn under 16 år ved andre indikationer end transplantation, undtagen nefrotisk syndrom.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktion med andre lægemidler

Blandt de mange lægemidler, hvor en interaktion med ciclosporin er rapporteret, anføres nedenfor de lægemidler, hvor interaktionen er tilstrækkeligt underbygget og anses for at have klinisk betydning.

Det er påvist, at forskellige stoffer enten øger eller mindsker plasma- eller fuldblodskonzentrationen af ciclosporin, normalt ved hæmning eller induktion af enzymer, der indgår i ciclosporins metabolisme, især CYP3A4.

Ciclosporin hæmmer også CYP3A4, multilægemedel-effluks-transporteren P-glykoprotein og organisk aniontransporter-proteiner (OATP) og kan øge plasmaniveauet af samtidigt administrerede lægemidler, der er substrater for dette enzym og/eller transporter.

Lægemidler, hvorom det vides, at de reducerer eller øger ciclosporins biotilgængelighed: Det er nødvendigt jævnlige at måle ciclosporinkonzentrationen hos transplanterede patienter, og om nødvendigt justere dosis, specielt under opstart eller seponering af samtidigt administrerede lægemidler. Hos ikke-transplanterede patienter er relationen mellem plasmakonzentration og klinisk effekt mindre etableret. Hvis lægemidler, som vides at øge ciclosporinkonzentrationen gives samtidigt, kan jævnlig vurdering af nyrefunktionen og omhyggelig overvågning for ciclosporin-relaterede bivirkninger være mere hensigtsmæssigt end måling af plasmakonzentrationen.

Lægemidler, som nedsætter ciclosporinkonzentrationen

Alle inducere af CYP3A4 og/eller P-glykoprotein forventes at nedsætte ciclosporinkonzentrationen.

Eksempler på lægemidler, som reducerer ciclosporinkonzentrationen, er:

Barbiturater, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, nafcillin, intravenøs sulfadimidin, probucol, orlistat, perikon, ticlopidin, sulfinpyrazon, terbinafin, bosentan.

Produkter, der indeholder *Hypericum perforatum* (perikon) må ikke bruges samtidig med Sandimmun Neoral pga. risikoen for nedsættelse af plasmakonzentrationen af ciclosporin og dermed reduceret effekt (se pkt. 4.3).

Rfamipicin inducerer metabolismen af ciclosporin i tarm og lever. Det kan være nødvendigt at øge ciclosporindosis 3-5 gange ved samtidig administration.

Octreotid nedsætter absorptionen af ciclosporin efter oral administration, og det kan være nødvendigt at øge ciclosporindosis med 50 % eller skifte til intravenøs administration.

Lægemidler, som øger ciclosporinkoncentrationen

Alle hæmmere af CYP3A4 og/eller P-glykoprotein kan føre til øget ciclosporinkoncentration. F.eks.: *Nicardipin, metoclopramid, oral kontraktion, methylprednisolon (høj dosis), allopurinol, cholsyre og cholsyrederivater, proteasehæmmere, imatinib, colchicin, nefazodon.*

Makrolidantibiotika: *Erythromycin* kan øge ciclosporins eksponering 4-7 gange, nogle gange resulterende i nefrotoksicitet. *Clarithromycin* er blevet rapporteret at fordoble ciclosporins eksponering. *Azithromycin* øger ciclosporins plasmakoncentration med omkring 20 %.

Azolantibiotika: *Ketoconazol, fluconazol, itraconazol og voriconazol* kan mere end fordoble ciclosporins eksponering.

Verapamil øger ciclosporins plasmakoncentration 2-3 gange.

Samtidig administration med *telaprevir* resulterede i ca. 4,64 gange stigning i ciclosporins dosisnormaliserede eksponering (AUC).

Amiodaron øger ciclosporins plasmakoncentration væsentlig samtidig med en stigning i serumkreatinin. Interaktionen kan forekomme lang tid efter seponering af amiodaron pga. den meget lange halveringstid (omkring 50 dage).

Danazol er blevet rapporteret at øge ciclosporins plasmakoncentration med omkring 50 %.

Diltiazem (ved doser på 90 mg/dag) kan øge ciclosporins blodkoncentration med op til 50 %.

Imatinib kan øge ciclosporins eksponering og C_{max} med omkring 20 %.

Interaktion med fødevarer

Samtidig indtagelse af grapefrugt og grapejuice er vist at øge ciclosporins biotilgængelighed.

Kombinationer med øget risiko for nefrotoksicitet

Der skal udvises forsigtighed, når ciclosporin anvendes sammen med andre lægemidler, som udviser nefrotoksisk synergi, f.eks.: *aminoglycosider (herunder gentamycin, tobramycin), amphotericin B, ciprofloxacin, vancomycin, trimethoprim (+ sulfamethoxazol); fibrater (f.eks. bezafibrat, fenofibrat); NSAID'er (inklusive diclofenac, naproxen, sulindac); melphalan, histamin H₂-receptorantagonister (f.eks. cimetidin, ranitidin); methotrexat (se pkt. 4.4).*

Under samtidig behandling med et lægemiddel, der kan udvise nefrotoksisk synergi, skal nyrefunktion monitoreres tæt. Hvis signifikant nedsat nyrefunktion opstår, skal dosis af det samtidigt administrerede lægemiddel reduceres eller alternativ behandling overvejes.

Samtidig brug af ciclosporin og tacrolimus skal undgås pga. risikoen for nefrotoksicitet og farmakokinetisk interaktion via CYP3A4 og/eller P-gp (se pkt. 4.4).

Ciclosporins effekt på andre lægemidler

Ciclosporin hæmmer CYP3A4, multilægemiddel-effluks-transporteren P-glykoprotein (P-gp) og organisk aniontransporter-proteiner (OATP). Samtidig administration af lægemidler, der er substrater for Cyp3A4, P-gp og OATP, og ciclosporin kan øge plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede lægemidler, som er substrater af dette enzym og/eller transporter.

Nogle eksempler er beskrevet nedenfor:

Ciclosporin kan reducere clearance af *digoxin*, *colchicin*, *HMG-CoA-reduktasehæmmere* (statiner) og etoposid. Hvis nogle af disse lægemidler bruges sammen med ciclosporin, er tæt klinisk observation nødvendig for at sikre tidlig detektion af toksiske manifestationer af lægemidlet efterfulgt af dosisreduktion eller seponering. Ved administration sammen med ciclosporin skal dosis af statiner reduceres og brug af visse statiner skal undgås i overensstemmelse med deres produktinformation. Ændring i eksponering for almindeligt anvendte statiner ved administration sammen med ciclosporin er opsummeret i Tabel 1. Statinbehandling skal midlertidigt pauseres eller seponeres hos patienter med tegn og symptomer på myopati og hos patienter med risikofaktorer, der prædisponerer til alvorlig nyreskade, inklusive nyresvigt, sekundært til rabdomyolyse.

Tabel 1 Resumé af ændring i eksponering for almindeligt anvendte statiner ved administration med ciclosporin

Statin	Tilgængelige doser	Gange ændring i eksponering med ciclosporin
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

Forsigtighed anbefales ved samtidig administration af ciclosporin og lercanidipin (se pkt. 4.4).

Efter samtidig administration af ciclosporin og *aliskiren*, et P-gp-subtrat, var $C_{\max}$ for aliskiren øget ca. 2,5 gange og AUC ca. 5 gange. Den farmakokinetiske profil af ciclosporin var imidlertid ikke signifikant ændret. Samtidig administration af ciclosporin og aliskiren anbefales ikke (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af dabigatranetexilat anbefales ikke pga. ciclosporins hæmning af P-gp (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af *nifedipin* og ciclosporin kan resultere i øget frekvens af gingival hyperplasi sammenlignet med, når ciclosporin gives alene.

Samtidig anvendelse af *diclofenac* og ciclosporin medførte en betydelig stigning i diclofenacs biotilgængelighed, hvilket kan føre til reversibelt nedsat nyrefunktion. Stigningen i diclofenacs biotilgængelighed skyldes sandsynligvis først og fremmest en reduktion i diclofenacs høje *first-pass*-effekt. Hvis der anvendes NSAID'er med lav *first-pass*-effekt (f.eks. acetylsalicylsyre) sammen med ciclosporin, forventes der ikke en stigning i stoffernes biotilgængelighed.

Der er observeret kreatininstigning i studier, hvor der anvendtes *everolimus* eller *sirolimus* i kombination med fuld dosis af ciclosporin som mikroemulsion. Denne effekt er ofte reversibel ved reduktion i ciclosporin-dosis. Everolimus og sirolimus havde kun mindre indflydelse på ciclosporins farmakokinetik. Samtidig administration af ciclosporin øgede signifikant plasmakoncentrationerne af everolimus og sirolimus.

Forsigtighed er nødvendig ved samtidig anvendelse af *kaliumbesparende lægemidler* (f.eks. *kaliumbesparende diuretika*, *ACE-hæmmere*, *angiotensin II-receptorantagonister*) eller *lægemidler indeholdende kalium*, da disse kan medføre signifikant stigning i serumkalium (se pkt. 4.4).

Ciclosporin kan øge plasmakoncentrationen af *repaglinid* og dermed øge risikoen for hypoglykæmi.

Samtidig administration af *bosentan* og ciclosporin hos raske frivillige øger eksponeringen af bosentan flere gange, og der var et 35 % fald i ciclosporins eksponering. Samtidig administration af ciclosporin med bosentan anbefales ikke (se ovenstående afsnit ” Lægemedler, som mindsker ciclosporinkoncentrationen”, og pkt. 4.3).

Administration af multiple doser af *ambrisentan* og ciclosporin hos raske frivillige resulterede i en cirka 2-fold stigning i eksponeringen for ambrisentan, mens eksponeringen for ciclosporin kun var marginalt øget (ca. 10%).

Der sås en signifikant øget eksponering af *antracyklin-antibiotika* (f.eks. *doxorubicin*, *mitoxanthron*, *daunorubicin*) hos kræftpatienter ved samtidig intravenøs administration af antracyklin-antibiotika og meget høje doser ciclosporin.

Under behandling med ciclosporin kan vaccination være mindre effektiv, og brug af levende svækkede vacciner bør undgås.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet hos rotter og kaniner.

Erfaringsgrundlaget for anvendelse af ciclosporin til gravide kvinder er begrænset. Gravide kvinder, der får immunsuppressiv behandling efter transplantation, inklusive ciclosporin og ciclosporinholdige regimer, har øget risiko for præmatur fødsel (< 37. uge).

Der findes et begrænset antal observationer af børn op til ca. 7 år, der var blevet eksponeret for ciclosporin *in utero*. Nyrefunktion og blodtryk var normalt hos disse børn. Der findes dog ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier hos gravide kvinder, og derfor bør Sandimmun Neoral ikke anvendes under graviditet, medmindre de mulige fordele for moderen opvejer de mulige risici for fosteret. Indholdet af ethanol i Sandimmun Neoral-formuleringer skal også tages med i overvejelserne hos gravide kvinder (se pkt. 4.4).

Amning

Ciclosporin udskilles i humanmælk. Indholdet af ethanol i Sandimmun Neoral-formuleringer skal også tages med i overvejelserne hos ammende kvinder (se pkt. 4.4). Mødre, som behandles med Sandimmun Neoral, bør ikke amme, da Sandimmun Neoral potentielt kan forårsage alvorlige bivirkninger hos nyfødte/spædbørn, der ammes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Sandimmun Neoral skal ophøre, idet der tages højde for de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Data for effekten af Sandimmun Neoral på human fertilitet er begrænsede (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der foreligger ingen data for Sandimmun Neorals virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De væsentligste bivirkninger, som er observeret i kliniske studier og er forbundet med administrationen af ciclosporin, omfatter renal dysfunktion, tremor, hirsutisme, hypertension, diaré, appetitmangel, kvalme og opkastning.

Mange af ciclosporins bivirkninger er dosisafhængige og responderer på dosisreduktion. Bivirkningerne er stort set uafhængige af de forskellige indikationer, men med forskellig forekomst og sværhedsgrad. Da der kræves en højere initialdosis og længere vedligeholdelsesbehandling efter transplantation, forekommer bivirkninger hyppigere og er normalt mere alvorlige hos transplanterede patienter end hos patienter, der behandles for andre indikationer.

Anafylaktoide reaktioner er blevet observeret efter intravenøs administration (se pkt. 4.4).

Infektioner og parasitære sygdomme

Patienter, der får immunsuppressiv behandling, inklusive ciclosporin og ciclosporinholdige regimer, har øget risiko for infektioner (virus-, bakterie-, svampe- og parasitinfektioner) (se pkt. 4.4). Både generaliserede og lokale infektioner kan opstå. Allerede eksisterende infektioner kan også blive forværret, og reaktivering af polyomavirus kan medføre polyomavirus-associeret nefropati (PVAN) eller JC-virus-associeret progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Alvorlige og/eller dødelige tilfælde er blevet rapporteret.

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

Patienter, der får immunsuppressiv behandling, inklusive ciclosporinholdige regimer, har øget risiko for at udvikle lymfomer eller lymfoproliferative sygdomme og andre maligniteter, specielt i huden. Hyppigheden af maligniteter øges med intensiteten og varigheden af behandlingen (se pkt. 4.4). Nogle maligniteter kan være dødelige.

Tabel over lægemiddelbivirkninger fra kliniske studier.

Bivirkningerne fra kliniske studier (Tabel 1) er ordnet efter systemorganklasser i henhold til MedDRA. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne ordnet efter frekvens med de hyppigste bivirkninger først. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. Frekvenskategorien for hver bivirkning er baseret på følgende konvention (CIOMS III): meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Lægemiddelbivirkninger fra kliniske studier

Blod og lymfesystem

Almindelig	Leukopeni
Ikke almindelig	Trombocytopeni, anæmi
Sjælden	Hæmolytisk uræmisk syndrom, mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi
Ikke kendt	Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopenisk purpura

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig	Hyperlipidæmi
Almindelig	Hyperglykæmi, appetitmangel, hyperurikæmi, hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi

Nervesystemet

Meget almindelig	Tremor, hovedpine
Almindelig	Kramper, paræstesi
Ikke almindelig	Encefalopati, inklusiv posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES), tegn og symptomer som kramper, konfusion, desorientering, nedsat reaktionsevne, agitation, søvnløshed, synsforstyrrelser, kortikalblindhed, koma, parese, cerebellar ataksi
Sjælden	Motorisk polyneuropati
Meget sjælden	Optisk disk-ødem, inklusive pupilødem, muligvis med nedsat syn sekundært til benign interkraniel hypertension
Ikke kendt*	Migræne

Vaskulære sygdomme

Meget Hypertension

almindelig

Almindelig Anfaldsvis ansigtsrødme

Mave-tarm-kanalen

Almindelig Kvalme, opkastning, abdominal ubehag/smerte, diaré, gingival hyperplasi, mavesår

Sjælden Pancreatitis

Lever og galdeveje

Almindelig Unormal leverfunktion (se pkt. 4.4)

Ikke kendt* Hepatotoksicitet og leverskade, inklusive kolestase, gulsot, hepatitis og leversvigt undertiden med fatal udgang (se pkt. 4.4)

Hud og subkutane væv

Meget Hirsutisme

almindelig

Almindelig Akne, hypertrikose

Ikke almindelig Allergisk udslæt

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig Myalgi, muskelkramper

Sjælden Muskelsvaghed, myopati

Nyrer og urinveje

Meget Renal dysfunktion (se pkt. 4.4)

almindelig

Det reproduktive system og mammae

Sjælden Menstruationsforstyrrelser, gynækomasti

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig Pyreksi, træthed

Ikke almindelig Ødem, vægtøgning

* Bivirkninger rapporteret eftermarkedsføring, hvor bivirkningsfrekvensen ikke kendes, da den reelle nævner er ukendt.

Andre bivirkninger fra postmarketing-erfaring

Der har været velunderbyggede og spontant rapporterede tilfælde af hepatotoksicitet og leverskade, inklusiv kolestase, gulsot, hepatitis og leversvigt hos patienter behandlet med ciclosporin. De fleste tilfælde omhandlede patienter med signifikante komorbiditeter, underliggende sygdomme og andre medvirkende faktorer inklusive infektiøse komplikationer og samtidig administration af medicin med hepatotoksisk potentiale. I nogle tilfælde, især hos transplanterede patienter, er der rapporteret om dødeligt udfald (se pkt. 4.4).

Akut og kronisk nefrotoksicitet

Patienter, der får behandling med calcineurinhæmmere (CNI), herunder ciclosporin og ciclosporinindeholdende behandling, har øget risiko for akut og kronisk nefrotoksicitet. Der har været rapporter fra kliniske studier og postmarketing, relateret til brug af Sandimmun Neoral. Tilfælde af akut nefrotoksicitet rapporterede forstyrrelser i ionbalancen, som f.eks. hyperkaliæmi, hypomagnesæmi og hyperurikæmi. Rapporterede kroniske, morfologiske ændringer inkluderede arteriolær hyalinose, tubulær atrofi og interstitiel fibrose (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Kliniske studier har omfattet børn fra 1 år med anvendelse af ciclosporin i standarddoser med en sikkerhedsprofilsvarende til sikkerhedsprofilen hos voksne.

4.9 Overdosering

LD₅₀ for oral ciclosporin er 2.329 mg/kg hos mus, 1.480 mg/kg hos rotter og >1.000 mg/kg hos kaniner. Intravenøs LD₅₀ er 148 mg/kg hos mus, 104 mg/kg hos rotter og 46 mg/kg hos kaniner.

Symptomer

Der er begrænset erfaring med akut overdosering af ciclosporin. Indtagelse af orale doser på op til 10 g ciclosporin (ca. 150 mg/kg) er blevet tolereret med relativt lette kliniske konsekvenser, som opkastning, døsighed, hovedpine, takykardi og hos nogle patienter en moderat svær, reversibelt nedsat nyrefunktion. Der er imidlertid rapporteret alvorlige forgiftningssymptomer hos for tidligt fødte spædbørn efter utilsigtet parenteral overdosering af ciclosporin.

Behandling

I alle tilfælde af overdosering skal der tages generelle understøttende forholdsregler, og symptomatisk behandling iværksættes. Fremkaldelse af opkastning og maveskylning kan være en fordel inden for de først par timer efter oral indtagelse. Ciclosporin er kun dialyserbart i lille udstrækning og udskilles ikke ved hæmoperfusion med aktivt kul.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, calcineurinhæmmere, ATC-kode: L04AD01

Ciclosporin (også kaldet ciclosporin A) er et cyklisk polypeptid, som består af 11 aminosyrer. Det er et potent immunsuppressivt stof, som hos dyr øger overlevelsen af allogene transplantationer af hud, hjerte, nyre, pancreas, knoglemarv, tyndtarm og lunge. Studier viser, at ciclosporin hæmmer udviklingen af cellemedierede reaktioner, inklusive allograft immunitet, forsinket kutan overfølsomhed, eksperimentel allergisk encefalomyelitis, Freunds adjuvansarthritis, *graft-versus-host*-sygdom (GVHD) og produktion af T-celleafhængige antistoffer. På celleniveau hæmmer ciclosporin produktion og frigivelse af lymfokiner, herunder interleukin 2 (T-cellevækstfaktor, TCGF). Ciclosporin blokerer tilsyneladende de hvilende lymfocytter i fase G₀ eller G₁ i celleyklussen og hæmmer den antigentriggerede frigivelse af lymfokiner fra aktiverede T-celler.

Al foreliggende evidens tyder på, at ciclosporin virker specifikt og reversibelt på lymfocytter. I modsætning til cytostatika undertrykker ciclosporin ikke hæmopoiesen og har ingen indvirkning på fagocytters funktion.

Der er udført vellykkede organ- og knoglemarvstransplantationer på mennesker, hvor ciclosporin har været anvendt til at forebygge og behandle afstødning og GVHD. Ciclosporin er anvendt med gode resultater hos både hepatitis C-virus (HCV)-positive og HCV-negative levertransplantationspatienter. Behandling med ciclosporin har også vist sig fordelagtig ved en række andre tilstande, som har en kendt autoimmun oprindelse eller regnes for at være af autoimmun oprindelse.

Pædiatrisk population: Ciclosporin er vist effektivt ved steroidafhængig nefrotisk syndrom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af Sandimmun Neoral nås peak-plasmakoncentrationen af ciclosporin inden for 1-2 timer. Ciclosporins absolutte orale biotilgængelighed efter administration af Sandimmun Neoral er 20-50%. Når Sandimmun Neoral blev administreret sammen med et fedtholdigt måltid, faldt AUC og C_{max} med omkring 13 og 33%. Forholdet mellem administreret dosis og eksponering (AUC) for ciclosporin er lineært i det terapeutiske område. Den interindividuelle og intraindividuelle variation for AUC og C_{max} er ca. 10-20%. Sandimmun Neoral oral opløsning og bløde kapsler er bioækvivalente.

Administration af Sandimmun Neoral resulterede i 59% højere C_{max} og ca. 29% højere biotilgængelighed sammenlignet med Sandimmun. De tilgængelige data indikerer, at efter 1:1 skift fra Sandimmun bløde kapsler til Sandimmun Neoral bløde kapsler er dal-koncentrationerne i fuldblod sammenlignelige og forbliver inden for det terapeutiske område. Administration af Sandimmun

Neoral forbedrer dosislineariteten for ciclosporineksponering (AUC_B). Det giver en mere ensartet absorptionsprofil med mindre indflydelse fra samtidig fødeindtagelse eller døgnrytme sammenlignet med Sandimmun.

Fordeling

Ciclosporin distribueres hovedsageligt uden for blodvolumen, med et gennemsnitligt tilsyneladende fordelingsvolumen på 3,5 l/kg. I blodet er der 33-47 % ciclosporin i plasma, 4-9 % i lymfocytter, 5-12 % i granulocytter og 41-58 % i erythrocytter. I plasma er ca. 90 % bundet til proteiner, hovedsageligt lipoproteiner.

Biotransformation

Ciclosporin metaboliseres ekstensivt til ca. 15 metabolitter. Metabolismen foregår hovedsageligt i leveren via CYP3A4, og de primære metaboliseringsveje er mono- og dihydroxylering og N-demetylering af forskellige positioner i molekylet. Alle metabolitter, der er identificeret indtil videre, har intakt peptidstruktur fra det oprindelige stof, nogle udviser svag immunsuppressiv aktivitet (op til en tiendedel af det uomdannede lægemiddel).

Elimination

Elimination er hovedsageligt biliær; kun 6 % af den orale dosis udskilles med urinen; kun 0,1% udskilles uomdannet.

Der er stor variation i de foreliggende data om ciclosporins terminale halveringstid afhængig af den anvendte analyse og målpopulationen. Den terminale halveringstid varierede fra 6,3 timer hos raske frivillige personer til 20,4 timer hos patienter med svær leversygdom (se pkt 4.2 og 4.4). Elimineringshalveringstiden hos nyretransplanterede patienter var ca. 11 timer med et interval på 4 til 25 timer.

Særlige populationer

Patienter med nyreinsufficiens

I et studie med patienter med terminal nyresvigt var den systemiske clearance ca. to tredjedele af den mediane systemiske clearance hos patienter med normal nyrefunktion. Mindre end 1% af den administrerede dosis blev fjernet ved dialyse.

Patienter med leverinsufficiens

En ca. 2-3 gange stigning i ciclosporins eksponering kan ses hos patienter med leverinsufficiens. I et studie med patienter med svær leversygdom med biopsiverificeret cirrose var den terminale halveringstid 20,4 timer (interval fra 10,8 til 48,0 timer) sammenlignet med 7,4 til 11,0 timer hos raske forsøgspersoner.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske data fra pædiatriske patienter behandlet med Sandimmun Neoral eller Sandimmun er meget begrænsede. Hos 15 nyretransplanterede patienter i alderen 3-16 år var ciclosporins fuldblodsclearance efter intravenøs administration af Sandimmun $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (analyse: Cyclo-trac specifik RIA). I et studie med 7 nyretransplanterede patienter i alderen 2-16 år varierede ciclosporins clearance fra 9,8 til 15,5 ml/min/kg. Hos 9 levertransplanterede patienter i alderen 0,6-5,6 år, var clearance $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (analyse: HPLC). Sammenlignet med voksne transplantationspopulationer er forskellen i biotilgængelighed mellem Sandimmun Neoral og Sandimmun hos børn sammenlignelig med det, der blev observeret hos voksne.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ciclosporin udviste ingen mutagene eller teratogene virkninger i standardtestsystemer med oral administration (rotter op til 17 mg/kg/dag og kaniner op til 30 mg/kg/dag). Ved toksiske doser (rotter 30 mg/kg/dag og kaniner 100 mg/kg/dag oralt) var ciclosporin embryo- og føtotoksisk, hvilket indikeredes ved øget prænatal og postnatal dødelighed og reduceret fostervægt sammen med relateret forsinket knogledannelse.

I to publicerede videnskabelige studier viste kaniner eksponeret for ciclosporin *in utero* (10 mg/kg/dag subkutan) nedsat antal nefroner, renal hypertrofi, systemisk hypertension og progressiv nyreinsufficiens op til en alder på 35 uger. Drægtige rotter, som fik intravenøs ciclosporin 12 mg/kg/dag (2 gange anbefalet human intravenøs dosis), havde fostre med øget incidens af ventrikel-septum-defekt. Disse fund er ikke set hos andre arter, og deres relevans for mennesker er ukendt. I studier er der ikke demonstreret nedsat fertilitet hos han- og hunrotter.

Ciclosporin blev testet i et antal *in vitro* og *in vivo* tests for genotoksicitet uden tegn på klinisk relevant mutagent potentiale.

Der blev udført karcinogenicitetsstudier på han- og hunrotter og -mus. I musestudiet, som varede 78 uger, påvistes en statistisk signifikant tendens til lymfocytiske lymfomer hos hunmus ved en dosis på 1, 4 og 16 mg/kg/dag og en betydeligt højere forekomst af hepatocellulære karcinomer hos hanmus, der fik middeldosis, sammenlignet med kontrolværdien. I rottestudiet, som varede 24 måneder og undersøgte doser på 0,5, 2 og 8 mg/kg/dag, oversteg øcelleadenomer i pancreas betydeligt kontrolhyppigheden ved den lave dosis. Hepatocellulære karcinomer og øcelleadenomer i pancreas var ikke dosisrelateret.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

α-tocopherol

Ethanol, vandfri

Propylenglycol

Majsolie-mono-di-triglycerider

Hydrogeneret ricinusolie

Kapslen

Titandioxid (E 171)

Glycerol 85%

Propylenglycol

Gelatine

Blæk

Carbinsyre (E 120)

Kapselindhold

α-tocopherol

Ethanol, vandfri

Propylenglycol

Majsolie-mono-di-triglycerider

Hydrogeneret ricinusolie

Kapslen

Jernoxid, sort (E172)

Titandioxid (E171)

Glycerol 85%

Propylenglycol

Gelatine

Blæk

Carbinsyre (E120)

Kapselindhold

α-tocopherol
Ethanol, vandfri
Propylenglycol
Majsolie-mono-di-triglycerider
Hydrogeneret ricinusolie

Kapslen

Titandioxid (E171)
Glycerol 85%
Propylenglycol
Gelatine

Blæk

Carminsyre (E120)

Kapselindhold

α-tocopherol
Ethanol, vandfri
Propylenglycol
Majsolie-mono-di-triglycerider
Hydrogeneret ricinusolie

Kapslen

Jernoxid, sort (E172)
Titandioxid (E 171)
Glycerol 85%
Propylenglycol
Gelatine

Blæk

Carminsyre (E 120)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Sandimmun Neoral kapsler må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C. Øget temperatur op til 30°C i maksimalt 3 måneder påvirker ikke produktets kvalitet. Sandimmun Neoral kapsler skal opbevares i blisterpakningen indtil brug. Når en blister åbnes, vil en karakteristisk lugt være mærkbar. Dette er normalt og betyder ikke, at der er noget i vejen med kapslen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blister med dobbelt-sidet aluminium, bestående af aluminiumsfolie i bunden og på toppen.

[Udfyldes nationalt]

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf.}

{fax}

{e-mail}

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Sundhedsstyrelsens hjemmeside www.laegemiddelstyrelsen.dk.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sandimmun Neoral og relaterede navne (Se bilag I) 100 mg/ml oral opløsning
[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml oral opløsning indeholder 100 mg ciclosporin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Ethanol: 94,70 mg/ml. Sandimmun Neoral oral opløsning indeholder 12 % v/v ethanol (9,5 % m/v).

Propylen glycol: 94,70 mg/ml.

Hydrogeneret ricinusolie: 383,70 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Oral opløsning

Klar, svagt gul til brunlig-gul opløsning.

Formuleringen af Sandimmun Neoral er et mikroemulsion-prækoncentrat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Transplantationsindikationer

Transplantation af solide organer

Forebyggelse af graftafstødning efter transplantation af solide organer.

Behandling af celletransplantatafstødning hos patienter, som tidligere har fået andre immunsuppressiva.

Knoglemarvstransplantation

Forebyggelse af graftafstødning efter allogen knoglemarvs- og stamcelletransplantation.

Forebyggelse eller behandling af *graft-versus-host*-sygdom (GVHD).

Andre indikationer end transplantation

Endogen uveitis

Behandling af synstruende intermediær eller posterior uveitis med ikke-infektøs ætiologi hos patienter, hvor konventionel behandling mislykkedes eller forårsagede uacceptable bivirkninger.

Behandling af Bechet's uveitis med gentagne inflammatoriske episoder, der involverer retina, hos patienter uden neurologiske manifestationer.

Nefrotisk syndrom

Steroidafhængig og steroidresistent nefrotisk syndrom, som skyldes primær glomerulær sygdom, som f.eks. nefropati med minimale ændringer, fokal og segmental glomerulosklerose eller membranøs glomerulonefritis.

Sandimmun Neoral kan bruges til at inducere og opretholde remission. Det kan også bruge til at opretholde steroidinduceret remission, hvorved med steroid kan seponeres.

Reumatoid artrit

Behandling af svær, aktiv reumatoid artrit.

Psoriasis

Behandling af svær psoriasis hos patienter, hvor konventionel behandling er uhensigtsmæssig eller ineffektiv.

Atopisk dermatitis

Sandimmun Neoral er indiceret til patienter med svær atopisk dermatitis, hvor systemisk behandling er nødvendig.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Dosisintervallerne for oral administration er udelukkende tiltænkt som retningslinjer.

Den daglige dosis Sandimmun Neoral skal fordeles på to doser, der gives med ca. 12 timers interval. Det anbefales at Sandimmun Neoral administreres efter et konsistent skema med hensyn til tidspunkt på dagen og i forhold til måltider.

Sandimmun Neoral bør kun ordineres af en læge eller i tæt samarbejde med en læge, der har erfaring med immunsuppressiv behandling og/eller organtransplantationer.

Transplantation

Transplantation af solide organer

Behandling med Sandimmun Neoral skal påbegyndes inden for 12 timer før operationen med en oral dosis på 10-15 mg/kg fordelt på 2 doser. Denne døgndosis bør opretholdes i 1-2 uger efter operationen, hvorefter døgndosis reduceres gradvist ud fra måling af plasmakonzentrationen i henhold til lokale protokoller for immunsuppressiv behandling, indtil en anbefalet oral vedligeholdelsesdosis på ca. 2-6 mg/kg fordelt på 2 doser er nået.

Når Sandimmun Neoral anvendes sammen med andre immunsuppressiva (f.eks. kortikosteroider eller som et af tre eller fire lægemidler i polyterapi), kan der gives en lavere dosis (f.eks. 3-6 mg/kg oralt fordelt på 2 doser som initialbehandling).

Knoglemarvstransplantation

Initialdosis bør indgives dagen før transplantationen. Generelt foretrækkes intravenøs infusion af Sandimmun konzentrat til infusionsvæske i denne forbindelse. Den anbefalede intravenøse dosis er 3-5 mg/kg/dag. Infusion fortsætter i dette dosisniveau i den nærmeste post-transplantale periode i op til 2 uger, før der skiftes over til oral vedligeholdelsesbehandling med Sandimmun Neoral i en daglig dosis på ca. 12,5 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser.

Vedligeholdelsesbehandlingen fortsættes i mindst 3 måneder (helst i 6 måneder), før dosis gradvist reduceres, og behandlingen seponeres 1 år efter transplantationen.

Hvis Sandimmun Neoral bruges som initialbehandling, er den anbefalede orale daglige dosis 12,5-15 mg/kg fordelt på 2 doser med start på dagen inden transplantation.

Højere doser af Sandimmun Neoral eller brug af Sandimmun intravenøs behandling kan være nødvendig i tilfælde af gastrointestinale forstyrrelser, som kan medføre nedsat absorption.

Hos disse patienter opstår GVHD, efter at ciclosporin-behandlingen er ophørt, men disse patienter reagerer normalt positivt på fornyet behandling. I disse tilfælde skal der gives en oral initialdosis på

10-12,5 mg/kg, efterfulgt af daglig, oral administration af den vedligeholdelsesdosis, som tidligere var tilfredsstillende. Lave doser Sandimmun Neoral skal anvendes til behandling af let, kronisk GVHD.

Andre indikationer end transplantation

Når Sandimmun Neoral anvendes til andre, godkendte indikationer end transplantation, skal følgende generelle bestemmelser overholdes:

Inden påbegyndelse af behandlingen skal der etableres et pålideligt *baseline*-niveau for nyrefunktionen ved mindst to målinger. Den estimerede glomerulære filtrationshastighed (e-GFR) ud fra MDRD-formlen kan bruges til at vurdere nyrefunktionen hos voksne, og en passende formel skal bruges til at vurdere e-GFR hos pædiatriske patienter. Da Sandimmun Neural kan påvirke nyrefunktionen, er det nødvendigt at vurdere nyrefunktionen hyppigt. Hvis e-GFR nedsættes mere end 25 % i forhold til *baseline*-niveau ved mere end en måling, skal Sandimmun Neural dosis reduceres med 25-50 %. Hvis e-GFR nedsættes mere end 35 % af *baseline*-niveau, skal yderligere reduktion af Sandimmun Neoral dosis overvejes. Disse anbefalinger gælder selvom patientens værdier stadig ligger inden for laboratoriets normale interval. Hvis dosisreduktion ikke er tilstrækkeligt til at forbedre e-GFR inden for en måned, skal behandlingen med Sandimmun Neural stoppes (se pkt. 4.4).

Regelmæssig monitorering af blodtryk er nødvendigt.

Bestemmelsen af bilirubin og parametre til vurdering af leverfunktionen er nødvendig inden behandlingsstart og tæt monitorering under behandlingen anbefales. Det anbefales at bestemme serumlipider, kalium, magnesium og urinsyre inden behandling og periodisk under behandlingen.

Lejlighedsvis monitorering af ciclosporinniveau i blodet kan være relevant for andre indikationer end transplantation, f.eks. når Sandimmun Neoral administreres sammen med lægemidler, der kan påvirke ciclosporins farmakokinetik, eller ved usædvanlig klinisk respons (f.eks. manglende effekt eller øget lægemiddelintolerance som renal dysfunktion).

Den normale indgivelsesmåde er oral indgift. Hvis Sandimmun koncentrat til infusionsvæske bruges, skal forsigtighed udvises, således at der administreres en passende intravenøs dosis svarende til den orale dosis. Det anbefales at konsultere en læge med erfaring i anvendelse af ciclosporin.

Den totale daglige dosis må aldrig overstige 5 mg/kg, medmindre der er tale om patienter med synstruende endogen uveitis eller børn med nefrotisk syndrom.

Ved vedligeholdelsesbehandling skal den laveste effektive og veltolererede dosis bestemmes individuelt.

Hos patienter, hvor der inden for en given periode (se nedenfor for specifikke oplysninger) ikke opnås tilstrækkelig respons, eller den effektive dosis ikke er kompatibel med de fastlagte sikkerhedsretningslinjer, skal Sandimmun Neoral seponeres.

Endogen uveitis

Til fremkaldelse af remission anbefales initialt 5 mg/kg/dag oralt fordelt på 2 doser, indtil der opnås remission af den aktive uveale inflammation og forbedring af synsskarpheeden. I refraktære tilfælde kan dosis øges til 7 mg/kg/dag i en begrænset periode.

Der kan suppleres med systemisk kortikosteroid i en dosis på 0,2-0,6 mg prednison /kg/dag eller ækvivalent behandling, hvis Sandimmun Neoral ikke er tilstrækkeligt til at fremkalde initialremission eller til at modvirke inflammatoriske episoder i øjet. Efter 3 måneder kan kortikosteroid nedtrappes til den laveste effektive dosis.

Ved vedligeholdelsesbehandling reduceres dosis langsomt til det laveste effektive niveau. I remissionsfaserne må den ikke overstige 5 mg/kg/dag.

Infektiøses årsager til uveitis skal udelukkes, før immunsuppressiva kan anvendes.

Nefrotisk syndrom

Til fremkaldelse af remission gives den anbefalede dosis i 2 orale doser.

Hvis nyrefunktionen (bortset fra proteinuri) er normal, er den daglige anbefalede dosis følgende:

- Voksne: 5 mg/kg
- Børn: 6 mg/kg

Hos patienter med nedsat nyrefunktion bør initialdosis ikke overstige 2,5 mg/kg/dag.

Kombinationen af Sandimmun Neoral med lave, orale doser kortikosteroid anbefales, hvis virkningen af Sandimmun Neoral alene ikke er tilstrækkelig, særligt hos steroidresistente patienter.

Tid til forbedring varierer fra 3 til 6 måneder afhængigt af typen af glomerulopati. Hvis der ikke er observeret bedring efter denne forbedringsperiode, bør Sandimmun Neoral seponeres.

Doserne skal tilpasses individuelt alt efter virkning (proteinuri) og sikkerhed, men bør ikke overstige 5 mg/kg/dag for voksne og 6 mg/kg/dag for børn.

Ved vedligeholdelsesbehandling reduceres dosis langsomt til det laveste effektive niveau.

Reumatoid arthritis

I de første 6 uger af behandlingen er den anbefalede dosis 3 mg/kg/dag oralt fordelt på 2 doser. Hvis effekten ikke er tilstrækkelig, kan dosis gradvis øges afhængig af tolerabilitet, men bør ikke overstige 5 mg/kg/dag. For at opnå fuld terapeutisk effekt kan det være nødvendigt at behandle med Sandimmun Neoral i op til 12 uger.

Ved vedligeholdelsesbehandling titreres dosis individuelt til det laveste effektive niveau afhængig af tolerabiliteten.

Sandimmun Neoral kan anvendes sammen med en lav dosis af kortikosteroider og/eller non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID'er) (se pkt. 4.4). Sandimmun Neoral kan også kombineres med en ugentlig lav dosis methotrexat hos patienter, som ikke reagerer tilstrækkeligt på methotrexat alene. I sådanne tilfælde anvendes en initialdosis på 2,5 mg/kg/dag Sandimmun Neoral fordelt på 2 doser, som kan forhøjes afhængig af tolerabiliteten.

Psoriasis

Opstart af Sandimmun Neoral behandling skal foretages af en læge i erfaring med at diagnosticere og behandle psoriasis. Behandling af denne tilstand skal tilpasses individuelt, da sygdommen varierer meget. Til fremkaldelse af remission er den anbefalede orale initialdosis 2,5 mg/kg/dag fordelt på 2 doser. Hvis der ikke er sket en forbedring efter 1 måned, kan dosis gradvist øges, men bør ikke overstige 5 mg/kg/dag. Behandlingen bør seponeres hos patienter med psoriasislæsioner, som ikke viser tilstrækkelig respons inden for 6 uger på 5 mg/kg/dag, eller hvor den kliniske dosis ikke er forenelig med de etablerede sikkerhedsretningslinjer (se pkt. 4.4).

Initialdoser på 5 mg/kg/dag er berettiget hos patienter, hvis tilstand hurtigt skal forbedres. Når der er opnået en tilfredsstillende respons, kan Sandimmun Neoral seponeres, og efterfølgende tilbagefald kan behandles med Sandimmun Neoral i den tidligere effektive dosis. Hos visse patienter kontinuerlig vedligeholdelsesbehandling være nødvendig.

Ved vedligeholdelsesbehandling titreres dosis individuelt til det laveste effektive niveau, og dosis bør ikke overstige 5 mg/kg/dag.

Atopisk dermatitis

Opstart af Sandimmun Neoral behandling skal foretages af en læge i erfaring med at diagnosticere og behandle atopisk dermatitis. Behandling af denne tilstand skal tilpasses individuelt, da sygdommen varierer meget. Den anbefalede dosis er 2,5-5 mg/kg/dag fordelt på 2 orale doser. Hvis en initialdosis på 2,5 mg/kg/dag ikke giver et tilfredsstillende resultat inden for 2 uger, kan dosis hurtigt øges, men bør ikke overstige 5 mg/kg/dag. I meget svære tilfælde opnås hurtig og tilstrækkelig sygdomskontrol med større sandsynlighed med en initialdosis på 5 mg/kg/dag. Når der er opnået tilfredsstillende respons, bør dosis gradvis reduceres, og Sandimmun Neoral om muligt seponeres. Et efterfølgende tilbagefald kan behandles med endnu et behandlingsforløb med Sandimmun Neoral.

Selv om 8 ugers behandling kan være tilstrækkelig til at opnå afglatning, har behandling med ciclosporin i op til 1 år vist sig at være effektiv og godt tolereret, forudsat at retningslinjerne for monitorering følges.

Skift fra Sandimmun til Sandimmun Neoral

De tilgængelige data indikerer, at efter et 1:1-skift fra Sandimmun til Sandimmun Neoral er dal-koncentrationerne af ciclosporin i fuldblod sammenlignelige. Hos mange patienter kan der dog ses højere peak-koncentrationer (C_{max}) og øget eksponering for det aktive stof (AUC). Hos en lille procentdel af patienterne er disse ændringer mere markante og kan have klinisk betydning. Derudover er absorptionen af ciclosporin fra Sandimmun Neoral mindre varierende, og korrelationen mellem dal-koncentration og eksponering for ciclosporin (i forhold til AUC) er bedre end med Sandimmun.

Da skiftet fra Sandimmun til Sandimmun Neoral kan medføre en øget eksponering for ciclosporin, skal følgende regler overholdes:

Hos transplantationspatienter skal Sandimmun Neoral indledes med den samme daglige dosis, som tidligere blev anvendt ved Sandimmun. Dal-koncentrationen af ciclosporin i fuldblod skal initialt monitoreres inden for 4-7 dage efter skiftet til Sandimmun Neoral. Desuden skal kliniske sikkerhedsparametre, som f.eks. nyrefunktion og blodtryk, monitoreres i løbet af de første 2 måneder efter skiftet. Hvis dal-koncentrationen af ciclosporin ligger under det terapeutiske område, og/eller hvis der ses en forværring i de kliniske sikkerhedsparametre, skal dosis justeres i relation hertil.

Hos patienter, der behandles for andre indikationer end transplantation, skal behandling med Sandimmun Neoral påbegyndes med den samme daglige dosis, som blev anvendt for Sandimmun. Nyrefunktion og blodtryk skal monitoreres 2, 4 og 8 uger efter skiftet. Hvis blodtrykket væsentligt overstiger niveauet inden skiftet, eller hvis e-GFR nedsættes mere end 25 % i forhold til den målte værdi inden Sandimmun-behandlingen ved mere end én måling, skal dosis reduceres (se også Yderligere forsigtighedsregler i pkt. 4.4). I tilfælde af uventet toksicitet eller manglende virkning af ciclosporin, skal dal-koncentrationen også monitoreres.

Skift mellem orale formuleringer af ciclosporin

Skift mellem én oral formulering af ciclosporin til en anden skal foretages under lægelig supervision, inklusive monitorering af plasma-ciclosporin for transplantationspatienter.

Særlige populationer

Patienter med nyreinsufficiens

Alle indikationer

Ciclosporin udskilles kun minimalt renalt, og dets farmakokinetik påvirkes ikke i udstrakt grad af nyreinsufficiens (se pkt. 5.2). Pga. dets potentielle nefrotoksicitet (se pkt. 4.8) anbefales det dog, at nyrefunktionen monitoreres nøje (se pkt. 4.4).

Andre indikationer end transplantation

Bortset fra patienter, der behandles for nefrotisk syndrom, bør patienter med nedsat nyrefunktion ikke få ciclosporin (se underpunktet om yderligere forsigtighedsregler ved andre indikationer end transplantation i pkt. 4.4). Hos patienter med nefrotisk syndrom, som har nedsat nyrefunktion, bør initialdosis ikke overstige 2,5 mg/kg/dag.

Patienter med leverinsufficiens

Ciclosporin metaboliseres i stor udstrækning i leveren. En cirka 2-3 gange stigning i ciclosporins eksponering kan ses hos patienter med leverinsufficiens. Dosisreduktion kan være nødvendig hos patienter med svær leverinsufficiens for at holde plasmaværdierne inden for det anbefalede målområde (se pkt. 4.4 og 5.2) og det anbefales, at blodkoncentrationen af ciclosporin monitoreres, indtil et stabilt niveau er nået.

Pædiatrisk population

Kliniske studier har omfattet børn fra 1 år. I flere studier sås det, at pædiatriske patienter krævede og tolererede højere doser af ciclosporin pr. kg kropsvægt end voksne.

Anvendelse af Sandimmun Neoral hos børn til andre indikationer end transplantation syndrom kan ikke anbefales, bortset til fra nefrotisk (se pkt. 4.4).

Ældre patienter (65 år og derover)

Erfaring med Sandimmun Neoral hos ældre patienter er begrænset.

I kliniske studier med ciclosporin til behandling af reumatoid arthritis udviklede patienter på 65 år eller derover hyppigere systolisk hypertension på behandlingen og havde hyppigere stigning i serumkreatinin på $\geq 50\%$ i forhold til *baseline* efter 3-4 måneders behandling.

Der skal udvises forsigtighed ved dosisvalg hos ældre patienter med start i den lave ende af dosisintervallet og under hensyntagen til den øgede hyppighed af nedsat lever-, nyre- og hjertefunktion, anden samtidig sygdom eller medicinering og øget følsomhed for infektioner.

Administration

Oral anvendelse

Sandimmun Neoral oral opløsning skal fortyndes, helst med appelsin- eller æblejuice, men den kan også fortyndes med andre drikke, f.eks. sodavand, alt efter patientens smag. Den fortyndede opløsning omrøres grundigt, umiddelbart før den indtages. Sandimmun Neoral oral opløsning bør ikke fortyndes med grapefrugt eller grapejuice på grund af eventuel interaktion med CYP-enzymsystemet (se pkt. 4.5). Sprøjten må ikke komme i kontakt med fortyndingsvæsken. Hvis sprøjten skal rengøres, må den ikke skylles, men aftørres udvendigt med en tør klud (se pkt. 6.6).

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kombination med produkter, der indeholder *Hypericum perforatum* (perikon) (se pkt. 4.5).

Kombination med lægemidler, der er substrater af multilægemiddel-effluks-transporteren P-glykoprotein eller organisk aniontransporter-proteiner (OATP), og hvor forhøjede plasmakoncentrationer er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, f.eks. bosentan, dabigatranetexilat og aliskiren (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Lægelig overvågning

Sandimmun Neoral bør kun ordineres af læger med erfaring i immunsuppressiv behandling, og som kan udføre tilstrækkelig opfølgning, inklusive regelmæssig fuld, objektiv undersøgelse, måling af blodtryk og kontrol af laboratoriemæssige sikkerhedsparametre. Transplantationspatienter, som behandles med dette lægemiddel, bør overvåges på afdelinger med tilstrækkelig laboratoriekapacitet

og understøttende medicinsk udstyr. Den læge, der er ansvarlig for vedligeholdelsesbehandlingen, skal have alle tilgængelige oplysninger med henblik på opfølgning af patienten.

Lymfomer og andre maligniteter

Som andre immunsuppressiva øger ciclosporin risikoen for udvikling af lymfomer og andre maligniteter, især i huden. Den øgede risiko synes at være relateret til graden og varigheden af immunsuppression og ikke til anvendelse af specifikke stoffer.

Derfor bør der udvises forsigtighed ved polyterapi med flere immunsuppressiva (herunder ciclosporin), da dette kan medføre lymfoproliferative sygdomme og solie tumorer i organer, som i visse tilfælde har vist sig at være dødelige.

Da der er en potentiel risiko for hudmalignitet, bør patienter, der behandles med Sandimmun Neoral, specielt patienter i behandling for psoriasis eller atopisk dermatitis, advares mod at være for længe i solen uden beskyttelse, og disse patienter bør ikke samtidig modtage behandling med UV-B-bestråling eller PUVA-fotokemoterapi.

Infektioner

Som andre immunsuppressiva prædisponerer ciclosporin patienterne for udvikling af en række bakterie-, svampe-, parasit- og virusinfektioner, ofte med opportunistiske patogener. Aktivisering af latente polyomavirus-infektioner, som kan medføre polyomavirus-associeret nefropati (PVAN), særligt BK-virusnefropati (BKVN) eller JC-virus-associeret progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), er set hos patienter i ciclosporinbehandling. Disse tilstande ses typisk hos patienter, som er svært immunsupprimeret, og bør derfor overvejes differentialdiagnostisk hos immunsupprimerede patienter med samtidig svigtende nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Alvorlige og/eller dødelige tilfælde er blevet rapporteret. Effektiv forebyggende og terapeutiske tiltag kræves derfor, især hos patienter i langvarig behandling med flere immunsuppressiva.

Renal toksicitet

I behandlingen med Sandimmun Neoral kan stigning i serumkreatinin og urea forekomme som en hyppig og potentielt alvorlig komplikation. Disse funktionsændringer er dosisrelaterede, er i begyndelsen reversible og kan normalt afhjælpes ved dosisreduktion. Ved langvarig behandling kan visse patienter udvikle strukturelle ændringer i nyrene (f.eks. interstitiel fibrose), som hos nyretransplanterede patienter skal differentieres fra ændringer, der skyldes kronisk afstødning. Derfor er regelmæssig monitorering af nyrefunktionen i henhold til lokale guidelines for den pågældende indikation nødvendig (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hepatotoksicitet

Sandimmun Neoral kan også forårsage dosisrelaterede reversible stigninger i serumbilirubin og i leverenzymen (se pkt. 4.8). Der har været velunderbyggede og spontane rapporter om hepatotoksicitet og leverskade, herunder kolestase, gulsot, hepatitis og leversvigt hos patienter, der blev behandlet med ciclosporin. De fleste tilfælde omhandlede patienter med signifikante co-morbiditeter, underliggende sygdomme og andre medvirkende faktorer inklusive infektiøse komplikationer og samtidig administration af medicin med hepatotoksisk potentiale. I nogle tilfælde, især hos transplanterede patienter, er der rapporteret om dødeligt udfald (se pkt. 4.8). Tæt monitorering af parametre til vurdering af leverfunktionen, er nødvendig, og unormale værdier kan nødvendiggøre dosisreduktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Ældre patienter (65 år og derover)

Hos ældre patienter bør nyrefunktionen monitoreres med særlig omhu.

Monitorering af ciclosporinkoncentrationen (se pkt. 4.2)

Når transplantationspatienter behandles med Sandimmun Neoral, er rutinemæssig monitorering af ciclosporinkoncentrationen en vigtig sikkerhedsforanstaltning. Et specifikt monoklonalt antistof (måling af moderstoffet) foretrækkes til monitorering af fuldblodsciclosporinkoncentration. Der kan også anvendes en HPLC-metode, som måler moderstoffet. Hvis der anvendes plasma eller serum, bør

en standardseparationsprotokol (tid og temperatur) anvendes. I forbindelse med den indledende terapistyring hos levertransplanterede patienter anskalvendes enten det specifikke monoklonale antistof anvendes eller parallelle målinger med både det specifikke monoklonale antistof og det non-specifikke monoklonale antistof for at sikre en dosis, som yder tilstrækkelig immunosuppression.

Hos ikke-transplanterede patienter anbefales lejlighedsvis monitorering af ciclosporinkoncentrationen, f.eks. når Sandimmun Neoral administreres sammen med lægemidler, der kan påvirke ciclosporins farmakokinetik, eller i tilfælde af udsædvanlig klinisk respons (f.eks. manglende effekt eller øget lægemiddelintolerance som renal dysfunktion). Det skal bemærkes, at ciclosporinkoncentrationen i blod, plasma eller serum kun er en af mange faktorer, som bidrager til patientens kliniske tilstand. Resultaterne er derfor kun vejledende for doseringen og skal anvendes sammen med andre kliniske og laboratoriemæssige parametre.

Hypertension

Under behandlingen med Sandimmun Neoral skal blodtrykket måles regelmæssigt. Hvis der opstår hypertension, skal der iværksættes passende antihypertensiv behandling. Der bør anvendes antihypertensiva, som ikke interfererer med ciclosporins farmakokinetik, f.eks. isradipin (se pkt. 4.5).

Forhøjede blodlipider

Da det er rapporteret, at Sandimmun Neoral inducerer en lille reversibel stigning i blodlipider, anbefales det, at lipiderne måles før behandlingen og efter den første måneds behandling. Hvis der konstateres et forhøjet lipidniveau, bør det overvejes at reducere fedtindholdet i kosten og eventuelt reducere dosis.

Hyperkaliæmi

Ciclosporin øger risikoen for hyperkaliæmi, især hos patienter med renal dysfunktion. Der bør også udvises forsigtighed, når ciclosporin indgives sammen med kaliumbesparende lægemidler (f.eks. kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister) eller lægemidler, som indeholder kalium, samt hos patienter, hvis kost indeholder meget kalium. Det tilrådes i disse tilfælde at kontrollere kaliumkoncentrationen.

Hypomagnesiæmi

Ciclosporin øger magnesiums clearance. Dette kan medføre symptomatisk hypomagnesiæmi, især i peritransplantationsperioden. Serumkoncentrationen af magnesium i peritransplantationsperioden bør derfor kontrolleres, især ved neurologiske symptomer/tegn. Hvis det er nødvendigt, gives magnesiumtilskud.

Hyperurikæmi

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med hyperurikæmi.

Levende, svækkede vacciner

Effekten af vaccinationer kan være nedsat under behandling med ciclosporin. Brug af levende, svækkede vacciner bør undgås (se pkt. 4.5).

Interaktioner

Der bør udvises forsigtighed, når ciclosporin administreres sammen med lægemidler, der væsentligt øger eller reducerer ciclosporins plasmakoncentration ved at hæmme eller inducere CYP3A4 og/eller P-glykoprotein (se pkt. 4.5).

Der skal monitoreres for nefrotokicitet, når behandling med ciclosporin startes, når der samtidig administreres lægemidler, der øger ciclosporinniveauet eller stoffer der, udviser nefrotoksisk synergi (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af ciclosporin og tacrolimus skal undgås (se pkt. 4.5).

Ciclosporin hæmmer CYP3A4, multilægemediel-effluks-transporteren P-glykoprotein og organisk aniontransporter-proteiner (OATP) og kan ved samtidig administration øge plasmakoncentrationen af lægemidler, som er substrater for dette enzym og/eller transporter. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration, eller samtidig administration af sådanne lægemidler bør undgås (se pkt. 4.5). Ciclosporin øger eksponeringen for HMG-CoA-reduktasehæmmere (statiner). Når statiner administreres samtidig med ciclosporin, skal statin-dosis reduceres og samtidig brug af visse statiner skal undgås i overensstemmelse med produktinformationen. Statinbehandling skal midlertidigt afbrydes eller seponeres hos patienter med tegn og symptomer på myopati og hos patienter med risikofaktorer, der prædisponerer til alvorlig nyreskade, inklusive nyresvigt, sekundært til rhabdomyolyse (se pkt. 4.5).

Efter samtidig administration af ciclosporin og *lercanidipin* var lercanidipins AUC øget 3 gange, og ciclosporins AUC var øget 21 %. Derfor skal samtidig administration af ciclosporin og lercanidipin undgås. Administration af ciclosporin 3 timer efter lercanidipin resulterede ikke i ændring i lercanidipins AUC, men ciclosporins AUC var øget 27 %. Denne kombination skal derfor gives med forsigtighed med et interval på mindst 3 timer.

Særlige hjælpestoffer: Polyoxylet, hydrogeneret ricinusolie

Sandimmun Neoral indeholder polyoxylet, hydrogeneret ricinusolie, som kan medføre svære allergiske reaktioner ved parenteral indgift.

Særlige hjælpestoffer: ethanol

Sandimmun Neoral indeholder 12 % vol. ethanol. Én dosis på 500 mg Sandimmun Neoral indeholder 500 mg ethanol svarende til omtrent 15 ml øl eller 5 ml vin. Dette kan være skadeligt for alkoholikere, og der skal tages hensyn hertil hos gravide og ammende kvinder, hos patienter med leversygdomme og epilepsi samt hos børn.

Pædiatrisk brug ved andre indikationer end transplantation

Med undtagelse af behandling af nefrotisk syndrom, er der utilstrækkelig erfaring med Sandimmun Neoral. Udover ved transplantation kan Sandimmun Neoral derfor kun anbefales til børn under 16 år ved nefrotisk syndrom.

Før opstart af behandling skal en pålidelig vurdering af *baseline* for nyrefunktionen etableres i mindst to målinger af e-GFR. Nyrefunktionen skal vurderes regelmæssigt under behandlingen for at kunne justere dosis (se pkt. 4.2).

Yderligere forsigtighedsregler ved endogen uveitis

Sandimmun Neoral skal administreres med forsigtighed hos patienter med neurologisk Behcets syndrom. Den neurologiske tilstand hos disse patienter skal monitoreres nøje.

Der er kun begrænset erfaring med brug af Sandimmun Neoral hos børn med endogen uveitis.

Yderligere forsigtighedsregler ved nefrotisk syndrom

Patienter med abnorm *baseline* nyrefunktion behandles initialt med 2,5 mg/kg/dag og skal overvåges nøje.

Hos visse patienter kan det være svært at opdage nedsat nyrefunktion forårsaget af Sandimmun Neoral, da det nefrotiske syndrom i sig selv kan forårsage ændringer i nyrefunktionen. Det forklarer de sjældne tilfælde, hvor der er observeret strukturelle nyreændringer i forbindelse med Sandimmun Neoral, uden at serumkreatininniveauet er steget. Nyrebiopsi bør overvejes hos patienter med steroidafhængig nefropati med minimale ændringer, som er behandlet med Sandimmun Neoral i over 1 år.

Hos patienter med nefrotisk syndrom, der behandles med immunsuppressiva (herunder ciclosporin), har der i visse tilfælde været rapporteret maligniteter (herunder Hodgkins lymfom).

Yderligere forsigtighedsregler ved reumatoid artrit

Efter 6 måneders behandling skal nyrefunktionen vurderes hver 4. til 8. uge alt efter sygdommens stabilitet, samtidig behandling med andre lægemidler og samtidige sygdomme. Der kræves hyppigere kontroller, når Sandimmun Neoral-dosis øges, eller hvis der samtidig iværksættes behandling med et NSAID, eller hvis dosis heraf øges.

Seponering af Sandimmun Neoral kan være nødvendig, hvis der opstår hypertension under behandlingen, og den ikke kan kontrolleres med passende behandling.

Som med andre langvarige immunsuppressive behandlinger skal en øget risiko for lymfoproliferative sygdomme tages i betragtning. Pga. nefrotoksisk synergi skal der udvises særlig forsigtighed, hvis Sandimmun Neoral anvendes sammen med methotrexat.

Yderligere forsigtighedsregler ved psoriasis

Sandimmun Neoral skal seponeres, hvis der opstår hypertension under behandlingen, og den ikke kan kontrolleres med passende behandling.

Ældre bør kun behandles, hvis de har invaliderende psoriasis, og deres nyrefunktion bør overvåges særligt grundigt.

Der er kun begrænset erfaring med brug af Sandimmun Neoral hos børn med psoriasis.

Der er rapporteret udvikling af maligniteter (især i huden) hos psoriasispatienter i behandling med ciclosporin såvel som hos psoriasispatienter i behandling med konventionelle immunsuppressiva. Ved hudlæsioner, som ikke er typiske for psoriasis, men som mistænkes for at være maligne eller præmaligne, bør der tages en biopsi, før behandlingen med Sandimmun Neoral påbegyndes. Patienter med maligne eller præmaligne forandringer i huden bør kun behandles med Sandimmun Neoral efter passende behandling af disse læsioner, og kun hvis der ikke er andre muligheder for vellykket behandling.

Nogle få psoriasispatienter i behandling med Sandimmun Neoral har udviklet lymfoproliferative sygdomme. Disse responderede på øjeblikkelig seponering.

Patienter, der behandles med Sandimmun Neoral, må ikke samtidig modtage behandling med UV-B-bestråling eller PUVA-fotokemoterapi.

Yderligere forsigtighedsregler ved atopisk dermatitis

Sandimmun Neoral skal seponeres, hvis der opstår hypertension under behandlingen, og den ikke kan kontrolleres med passende behandling.

Der er kun begrænset erfaring med brug af Sandimmun Neoral hos børn med atopisk dermatitis.

Ældre bør kun behandles i tilfælde af invaliderende atopisk dermatitis, og nyrefunktionen bør overvåges særligt grundigt.

Benign lymfadenopati forbindes ofte med opblussen af atopisk dermatitis og forsvinder altid spontant eller ved en generel bedring af sygdommen.

Hvis der observeres lymfadenopati i forbindelse med behandlingen med ciclosporin, skal den monitoreres regelmæssigt.

Hvis lymfadenopati fortsætter trods bedring af sygdommen, tages en biopsi som forholdsregel for at sikre, at der ikke er tale om lymfomer.

Aktive herpes simplex-infektioner skal være overstået, før behandling med Sandimmun Neoral iværksættes, men behandlingen skal ikke nødvendigvis ophøre, hvis infektionerne opstår under behandlingen, medmindre der er tale om svære infektioner.

Hudinfektioner med *Staphylococcus aureus* er ingen absolut kontraindikation for behandling med Sandimmun Neoral, men bør kontrolleres med passende antibakterielle midler. Oral erythromycin er kendt for potentielt at øge ciclosporins plasmakonzentrationen (se pkt. 4.5.) og bør derfor undgås. Hvis der ikke er noget alternativ, anbefales det nøje at monitorere plasma-ciclosporin og nyrefunktionen og for bivirkninger af ciclosporin.

Patienter, der behandles med Sandimmun Neoral, bør ikke samtidig få behandling med UV-B-bestråling eller PUVA-fotokemoterapi.

Pædiatrisk anvendelse ved andre indikationer end transplantation

Der findes ikke tilstrækkelig erfaring med brug af Sandimmun Neoral, undtagen ved behandling af nefrotisk syndrom. Det anbefales ikke til brug hos børn under 16 år ved andre indikationer end transplantation, undtagen nefrotisk syndrom.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktion med andre lægemidler

Blandt de mange lægemidler, hvor en interaktion med ciclosporin er rapporteret, anføres nedenfor de lægemidler, hvor interaktionen er tilstrækkeligt underbygget og anses for at have klinisk betydning.

Det er påvist, at forskellige stoffer enten øger eller mindsker plasma- eller fuldblodskoncentrationen af ciclosporin, normalt ved hæmning eller induktion af enzymer, der indgår i ciclosporins metabolisme, især CYP3A4.

Ciclosporin hæmmer også CYP3A4, multilægemiddel-effluks-transporteren P-glykoprotein og organisk aniontransporter-proteiner (OATP) og kan øge plasmaniveauet af samtidigt administrerede lægemidler, der er substrater for dette enzym og/eller transportere.

Lægemidler, hvorom det vides, at de reducerer eller øger ciclosporins biotilgængelighed: Det er nødvendigt jævnlige at måle ciclosporinkonzentrationen hos transplanterede patienter, og om nødvendigt justere dosis, specielt under opstart eller seponering af samtidigt administrerede lægemidler. Hos ikke-transplanterede patienter er relationen mellem plasmakonzentration og klinisk effekt mindre etableret. Hvis lægemidler, som vides at øge ciclosporinkonzentrationen, gives samtidigt, kan jævnlig vurdering af nyrefunktionen og omhyggelig overvågning for ciclosporin-relaterede bivirkninger være mere hensigtsmæssig end måling af plasmakonzentrationen.

Lægemidler, som nedsætter ciclosporinkonzentrationen

Alle inducere af CYP3A4 og/eller P-glykoprotein forventes at nedsætte ciclosporinkonzentrationen. Eksempler på lægemidler, som reducerer ciclosporinkonzentrationen, er: *Barbiturater, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, nafcillin, intravenøs sulfadimidin, probucol, orlistat, perikon, ticlopidin, sulfapyrazon, terbinafin, bosentan.*

Produkter, der indeholder *Hypericum perforatum* (perikon), må ikke bruges samtidig med Sandimmun Neoral pga. risikoen for nedsættelse af plasmakonzentrationen af ciclosporin og dermed reduceret effekt (se pkt. 4.3).

Rfamipicin inducerer metaboliseringen af ciclosporin i tarm og lever. Det kan være nødvendigt at øge ciclosporindosis 3-5 gange ved samtidig administration.

Octreotid nedsætter absorptionen af ciclosporin efter oral administration, og det kan være nødvendigt at øge ciclosporindosis med 50 % eller skifte til intravenøs administration.

Lægemidler, som øger ciclosporinkoncentrationen

Alle hæmmere af CYP3A4 og/eller P-glykoprotein kan føre til øget ciclosporinkoncentration. F.eks.: *Nicardipin, metoclopramid, oral kontrception, methylprednisolon (høj dosis), allopurinol, cholsyre og cholsyrederivater, proteasehæmmere, imatinib, colchicin, nefazodon.*

Makrolidantibiotika: *Erythromycin* kan øge ciclosporins eksponering 4-7 gange, nogle gange resulterende i nefrotoksicitet. *Clarithromycin* er blevet rapporteret at fordoble ciclosporins eksponering. *Azithromycin* øger ciclosporins plasmakoncentration med omkring 20%.

Azolantibiotika: *Ketoconazol, fluconazol, itraconazol og voriconazol* kan mere end fordoble ciclosporins eksponering.

Verapamil øger ciclosporins plasmakoncentration 2-3 gange.

Samtidig administration med *telaprevir* resulterede i ca. 4,64 gange stigning i ciclosporins dosisnormaliserede eksponering (AUC).

Amiodaron øger ciclosporins plasmakoncentration væsentligt samtidig med en stigning i serumkreatinin. Interaktionen kan forekomme lang tid efter seponering af amiodaron pga. den meget lange halveringstid (omkring 50 dage).

Danazol er blevet rapporteret at øge ciclosporins blodkoncentration med omkring 50 %.

Diltiazem (ved doser på 90 mg/dag) kan øge ciclosporins plasmakoncentration med op til 50 %.

Imatinib kan øge ciclosporins eksponering og C_{max} med omkring 20 %.

Interaktion med fødevarer

Samtidig indtagelse af grapefrugt og grapejuice er vist at øge ciclosporins biotilgængelighed.

Kombinationer med øget risiko for nefrotoksicitet

Der skal udvises forsigtighed, når ciclosporin anvendes sammen med andre lægemidler, som udviser nefrotoksisk synergi, f.eks.: *aminoglykosider (herunder gentamycin, tobramycin), amphotericin B, ciprofloxacin, vancomycin, trimethoprim (+ sulfamethoxazol); fibrater (f.eks. bezafibrat, fenofibrat); NSAID'er (inklusive diclofenac, naproxen, sulindac); melphalan; histamin H₂-receptorantagonister (f.eks. cimetidin, ranitidin); methotrexat (se pkt. 4.4).*

Under samtidig behandling med et lægemiddel, der kan udvise nefrotoksisk synergi, skal nyrefunktion monitoreres tæt. Hvis signifikant nedsat nyrefunktion opstår, skal dosis af det samtidigt administrerede lægemiddel reduceres eller alternativ behandling overvejes.

Samtidig brug af ciclosporin og tacrolimus skal undgås pga. risikoen for nefrotoksicitet og farmakokinetisk interaktion via CYP3A4 og/eller P-gp (se pkt. 4.4).

Ciclosporins effekt på andre lægemidler

Ciclosporin hæmmer CYP3A4, multilægemiddeleffluks-transporter P-glykoprotein (P-gp) og organisk aniontransporter-proteiner (OATP). Samtidig administration af lægemidler, der er substrater for Cyp3A4, P-gp og OATP, og ciclosporin kan øge plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede lægemidler, som er substrater af dette enzym og/eller transporter.

Nogle eksempler er beskrevet nedenfor:

Ciclosporin kan reducere clearance af *digoxin, colchicin, HMG-CoA-reduktasehæmmere (statiner)* og etoposid. Hvis nogle af disse lægemidler bruges sammen med ciclosporin, er tæt klinisk observation nødvendig for at sikre tidlig detektion af toksiske manifestationer af lægemidlet efterfulgt af dosisreduktion eller seponering. Ved administration sammen med ciclosporin skal dosis af statiner reduceres, og brug af visse statiner skal undgås i overensstemmelse med deres produktinformation.

Ændring i eksponering for almindeligt anvendte statiner ved administration sammen med ciclosporin er opsummeret i Tabel 1. Statinbehandling skal midlertidigt pauseres eller seponeres hos patienter med tegn og symptomer på myopati og hos patienter med risikofaktorer, der prædisponerer til alvorlig nyreskade, inklusive nyresvigt, sekundært til rabdomyolyse.

Tabel 1 Resumé af ændringer i eksponering for almindeligt anvendte statiner ved administration sammen med ciclosporin

Statin	Tilgængelige doser	Gange ændring i eksponering med ciclosporin
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

Forsigtighed anbefales ved samtidig administration af ciclosporin og lercanidipin (se pkt. 4.4).

Efter samtidig administration af ciclosporin og *aliskiren*, et P-gp-subtrat, var $C_{\max}$ for aliskiren øget ca. 2,5 gange og AUC ca. 5 gange. Den farmakokinetiske profil af ciclosporin var imidlertid ikke signifikant ændret. Samtidig administration af ciclosporin og aliskiren anbefales ikke (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af dabigatranetexilat anbefales ikke pga. ciclosporins hæmning af P-gp (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af *nifedipin* og ciclosporin kan resultere i øget frekvens af gingival hyperplasi sammenlignet med, når ciclosporin gives alene.

Samtidig anvendelse af *diclofenac* og ciclosporin medførte en betydelig stigning i diclofenacs biotilgængelighed, hvilket kan føre til reversibelt nedsat nyrefunktion. Stigningen i diclofenacs biotilgængelighed skyldes sandsynligvis først og fremmest en reduktion i diclofenacs høje *first-pass*-effekt. Hvis der anvendes NSAID'er med lav *first-pass*-effekt (f.eks. acetylsalicylsyre) sammen med ciclosporin, forventes der ikke en stigning i stoffernes biotilgængelighed.

Der er observeret kreatininstigning i studier, hvor der anvendtes *everolimus* eller *sirolimus* i kombination med fuld dosis af ciclosporin som mikroemulsion. Denne effekt er ofte reversibel ved reduktion i ciclosporin-dosis. Everolimus og sirolimus havde kun mindre indflydelse på ciclosporins farmakokinetik. Samtidig administration af ciclosporin øgede signifikant plasmakoncentrationerne af everolimus og sirolimus.

Forsigtighed er nødvendig ved samtidig anvendelse af *kaliumbesparende lægemidler* (f.eks. *kaliumbesparende diuretika*, *ACE-hæmmere*, *angiotensin II-receptorantagonister*) eller *lægemidler indeholdende kalium*, da disse kan medføre signifikant stigning i serumkalium (se pkt. 4.4).

Ciclosporin kan øge plasmakoncentrationen af *repaglinid* og dermed øge risikoen for hypoglykæmi.

Samtidig administration af *bosentan* og ciclosporin hos raske frivillige øger eksponeringen af bosentan flere gange, og der var et 35 % fald i ciclosporins eksponering. Samtidig administration af ciclosporin med bosentan anbefales ikke (se ovenstående afsnit ”Lægemidler, som mindsker ciclosporinkoncentrationen”, og pkt. 4.3).

Administration af multiple doser af *ambrisentan* og ciclosporin hos raske frivillige resulterede i cirka 2-fold stor stigning i eksponeringen for ambrisentan, mens eksponeringen for ciclosporin kun var marginalt øget (ca. 10%).

Der sås en signifikant øget eksponering af *antracyklin-antibiotika* (f.eks. *doxorubicin*, *mitoxanthron*, *daunorubicin*) hos kræftpatienter ved samtidig intravenøs administration af antracyklin-antibiotika og meget høje doser ciclosporin.

Under behandling med ciclosporin kan vaccination være mindre effektiv, og brug af levende svækkede vacciner bør undgås.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet hos rotter og kaniner.

Erfaringsgrundlaget for anvendelse af ciclosporin til gravide kvinder er begrænset. Gravide kvinder, der får immunsuppressiv behandling efter transplantation, inklusive ciclosporin og ciclosporinholdige regimer, har øget risiko for præmatur fødsel (< 37. uge).

Der findes et begrænset antal observationer af børn op til ca. 7 år, der var blevet eksponeret for ciclosporin *in utero*. Nyrefunktion og blodtryk var normalt hos disse børn. Der findes dog ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier hos gravide kvinder, og derfor bør Sandimmun Neoral ikke anvendes under graviditet, medmindre de mulige fordele for moderen opvejer de mulige risici for fosteret. Indholdet af ethanol i Sandimmun Neoral-formuleringer skal også tages med i overvejelserne hos gravide kvinder (se pkt. 4.4).

Amning

Ciclosporin udskilles i humanmælk. Indholdet af ethanol i Sandimmun Neoral-formuleringer skal også tages med i overvejelserne hos ammende kvinder (se pkt. 4.4). Mødre, som behandles med Sandimmun Neoral, bør ikke amme, da Sandimmun Neoral potentielt kan forårsage alvorlige bivirkninger hos nyfødte/spædbørn, der ammes. Det skal beslutes, om amning eller behandling med Sandimmun Neoral skal ophøre, idet der tages højde for de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Data for effekten af Sandimmun Neoral på human fertilitet er begrænsede (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Der foreligger ingen data for Sandimmun Neorals virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De væsentligste bivirkninger, som er observeret i kliniske studier og er forbundet med administrationen af ciclosporin, omfatter renal dysfunktion, tremor, hirsutisme, hypertension, diaré, appetitmangel, kvalme og opkastning.

Mange af ciclosporins bivirkninger er dosisafhængige og responderer på dosisreduktion. Bivirkningerne er stort set uafhængige af de forskellige indikationer, men med forskellig forekomst og sværhedsgrad. Da der kræves en højere initialdosis og længere vedligeholdelsesbehandling efter

transplantation, forekommer bivirkninger hyppigere og er normalt mere alvorlige hos transplanterede patienter end hos patienter, der behandles for andre indikationer.

Anafylaktoide reaktioner er blevet observeret efter intravenøs administration (se pkt. 4.4).

Infektioner og parasitære sygdomme

Patienter, der får immunsuppressiv behandling, inklusive ciclosporin og ciclosporinholdige regimer, har øget risiko for infektioner (virus-, bakterie-, svampe- og parasitinfektioner) (se pkt. 4.4). Både generaliserede og lokale infektioner kan opstå. Allerede eksisterende infektioner kan også blive forværret, og reaktivering af polyomavirus kan medføre polyomavirus associeret nefropati (PVAN) eller JC-virus-associeret progressiv multifokal leukoenfalopati (PML). Alvorlige og/eller dødelige tilfælde er blevet rapporteret.

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)

Patienter, der får immunsuppressiv behandling, inklusive ciclosporinholdige regimer, har øget risiko for at udvikle lymfomer eller lymfoproliferative sygdomme og andre maligniteter, specielt i huden. Hyppigheden af maligniteter øges med intensiteten og varigheden af behandlingen (se pkt. 4.4). Nogle maligniteter kan være dødelige.

Tabel over lægemiddelbivirkninger fra kliniske studier.

Bivirkningerne fra kliniske studier (Tabel 1) er ordnet efter systemorganklasser i henhold til MedDRA. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne ordnet efter frekvens med de hyppigste bivirkninger først. Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. Frekvenskategorien for hver bivirkning er baseret på følgende konvention (CIOMS III): meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Lægemiddelbivirkninger fra kliniske studier

Blod og lymfesystem

Almindelig	Leukopeni
Ikke almindelig	Trombocytopeni, anæmi
Sjælden	Hæmolytisk uræmisk syndrom, mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi
Ikke kendt	Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopenisk purpura

Metabolisme og ernæring

Meget almindelig	Hyperlipidæmi
Almindelig	Hyperglykæmi, appetitmangel, hyperurikæmi, hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi

Nervesystemet

Meget almindelig	Tremor, hovedpine
Almindelig	Kramper, paræstesi
Ikke almindelig	Encefalopati, inklusive posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), tegn og symptomer som kramper, konfusion, desorientering, nedsat reaktionsevne, agitation, søvnløshed, synsforstyrrelser, kortikalblindhed, koma, parese, cerebellar ataksi
Sjælden	Motorisk polyneuropati
Meget sjælden	Optisk disk-ødem, inklusive pupilødem, muligvis med nedsat syn sekundært til benign interkranial hypertension
Ikke kendt*	Migræne

Vaskulære sygdomme

Meget almindelig	Hypertension
Almindelig	Anfaldsvis ansigtsrødme

Mave-tarm-kanalen

Almindelig	Kvalme, opkastning, abdominal ubehag/smerte, diaré, gingival hyperplasi, mavesår
Sjælden	Pancreatitis

Lever og galdeveje

Almindelig	Unormal leverfunktion (se pkt. 4.4)
Ikke kendt*	Hepatotoksicitet og leverskade, inklusive kolestase, gulsot, hepatitis og leversvigt undertiden med fatal udgang (se pkt. 4.4)

Hud og subkutane væv

Meget almindelig	Hirsutisme
Almindelig	Akne, hypertrikose
Ikke almindelig	Allergisk udslæt

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig	Myalgi, muskelkramper
Sjælden	Muskelsvaghed, myopati

Nyrer og urinveje

Meget almindelig	Renal dysfunktion (se pkt. 4.4)
------------------	---------------------------------

Det reproduktive system og mammae

Sjælden	Menstruationsforstyrrelser, gynækomasti
---------	---

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Almindelig	Pyreksi, træthed
Ikke almindelig	Ødem, vægtøgning

* Bivirkninger rapporteret efter markedsføring, hvor bivirkningsfrekvensen ikke kendes, da den reelle nævner er ukendt.

Andre bivirkninger fra postmarketing-erfaring

Der har været velunderbyggede og spontant rapporterede tilfælde af hepatotoksicitet og leverskade, inklusive kolestase, gulsot, hepatitis og leversvigt hos patienter behandlet med ciclosporin. De fleste tilfælde omhandlede patienter med signifikante komorbiditeter, underliggende sygdomme og andre medvirkende faktorer inklusive infektiøse komplikationer og samtidig administration af medicin med hepatotoksisk potentiale. I nogle tilfælde, især hos transplanterede patienter, er der rapporteret om dødeligt udfald (se pkt. 4.4).

Akut og kronisk nefrotoksicitet

Patienter, der får behandling med calcineurinhæmmere (CNI), herunder ciclosporin og ciclosporinindeholdende behandling, har øget risiko for akut og kronisk nefrotoksicitet. Der har været rapporter fra kliniske studier og postmarketing, relateret til brug af Sandimmun Neoral. Tilfælde af akut nefrotoksicitet rapporterede forstyrrelser i ionbalancen, som f.eks. hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi og hyperurikæmi. Rapporterede kroniske, morfologiske ændringer inkluderede arteriolær hyalinose, tubulær atrofi og interstitiel fibrose (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Kliniske studier har omfattet børn fra 1 år med anvendelse af ciclosporin i standarddoser med en sikkerhedsprofil svarende til sikkerhedsprofilen hos voksne.

4.9 Overdosering

LD₅₀ for oral ciclosporin er 2.329 mg/kg hos mus, 1.480 mg/kg hos rotter og >1.000 mg/kg hos kaniner. Intravenøs LD₅₀ er 148 mg/kg hos mus, 104 mg/kg hos rotter og 46 mg/kg hos kaniner.

Symptomer

Der er begrænset erfaring med akut overdosering af ciclosporin. Indtagelse af orale doser på op til 10 g ciclosporin (ca. 150 mg/kg) er blevet tolereret med relativt lette kliniske konsekvenser som opkastning, døsighed, hovedpine, takykardi og hos nogle patienter en moderat svær, reversibelt nedsat

nyrefunktion. Der er imidlertid rapporteret alvorlige forgiftningssymptomer hos for tidligt fødte spædbørn efter utilsigtet parenteral overdosering af ciclosporin.

Behandling

I alle tilfælde af overdosering skal der tages generelle understøttende forholdsregler, og symptomatisk behandling iværksættes. Fremkaldelse af opkastning og maveskylning kan være en fordel inden for de først par timer efter oral indtagelse. Ciclosporin er kun dialyserbart i lille udstrækning og udskilles ikke ved hæmoperfusion med aktivt kul.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, calcineurinhæmmere, ATC-kode: L04AD01

Ciclosporin (også kaldet ciclosporin A) er et cyklisk polypeptid, som består af 11 aminosyrer. Det er et potent immunsuppressivt stof, som hos dyr øger overlevelsen af allogene transplantationer af hud, hjerte, nyre, pancreas, knoglemarv, tyndtarm og lunge. Studier viser, at ciclosporin hæmmer udviklingen af cellemedierede reaktioner, inklusive allograft immunitet, forsinket kutan overfølsomhed, eksperimentel allergisk encefalomyelitis, Freunds adjuvansarthritis, *graft-versus-host*-sygdom (GVHD) og produktion af T-celleafhængige antistoffer. På celleniveau hæmmer ciclosporin produktion og frigivelse af lymfokiner, herunder interleukin 2 (T-cellevækstfaktor, TCGF). Ciclosporin blokerer tilsyneladende de hvilende lymfocytter i fase G₀ eller G₁ i celleyklussen og hæmmer den antigentriggerede frigivelse af lymfokiner fra aktiverede T-celler.

Al foreliggende evidens tyder på, at ciclosporin virker specifikt og reversibelt på lymfocytter. I modsætning til cytostatika undertrykker ciclosporin ikke hæmopoiesen og har ingen indvirkning på fagocytters funktion.

Der er udført vellykkede organ- og knoglemarvstransplantationer på mennesker, hvor ciclosporin har været anvendt til at forebygge og behandle afstødning og GVHD. Ciclosporin er anvendt med gode resultater hos både hepatitis C-virus (HCV)-positive og HCV-negative levertransplantationspatienter. Behandling med ciclosporin har også vist sig fordelagtig ved en række andre tilstande, som har en kendt autoimmun oprindelse eller regnes for at være af autoimmun oprindelse.

Pædiatrisk population: Ciclosporin er vist effektivt ved af steroidafhængig nefrotisk syndrom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af Sandimmun Neoral nås peak-plasmakonzentrationen af ciclosporin inden for 1-2 timer. Ciclosporins absolutte orale biotilgængelighed efter administration af Sandimmun Neoral er 20-50%. Når Sandimmun Neoral blev administreret sammen med et fedtholdigt måltid faldt AUC og C_{max} med omkring 13 og 33%. Forholdet mellem administreret dosis og eksponering (AUC) for ciclosporin er lineær i det terapeutiske område. Den interindividuelle og intraindividuelle variation for AUC og C_{max} er ca. 10-20%. Sandimmun Neoral opløsning og bløde kapsler er bioækvivalente.

Administration af Sandimmun Neoral resulterede i 59% højere C_{max} og ca. 29% højere biotilgængelighed sammenlignet med Sandimmun. De tilgængelige data indikerer, at efter 1:1 skift fra Sandimmun bløde kapsler til Sandimmun Neoral bløde kapsler er dal-konzentrationerne i fuldblod sammenlignelige og forbliver inden for det terapeutiske område. Administration af Sandimmun Neoral forbedrer dosislineariteten for ciclosporineksponering (AUC_B). Det giver en mere ensartet absorptionsprofil med mindre indflydelse fra samtidig fødeindtagelse eller døgnrytme sammenlignet med Sandimmun.

Fordeling

Ciclosporin distribueres hovedsageligt uden for blodvolumen, med et gennemsnitligt tilsyneladende fordelingsvolumen på 3,5 l/kg. I blodet er der 33-47 % ciclosporin i plasma, 4-9 % i lymfocytter, 5-12 % i granulocytter og 41-58 % i erythrocytter. I plasma er ca. 90 % bundet til proteiner, hovedsageligt lipoproteiner.

Biotransformation

Ciclosporin metaboliseres ekstensivt til ca. 15 metabolitter. Metabolismen foregår hovedsageligt i leveren via CYP3A4, og de primære metaboliseringsveje er mono- og dihydroxylering og N-demetylering af forskellige positioner i molekylet. Alle metabolitter, der er identificeret indtil videre, har intakt peptidstruktur fra det oprindelige stof, nogle udviser svag immunsuppressiv aktivitet (op til en tiendedel af det uomdannede lægemiddel).

Elimination

Elimination er hovedsageligt biliær; kun 6 % af den orale dosis udskilles med urinen; kun 0,1 % udskilles uomdannet.

Der er stor variation i de foreliggende data om ciclosporins terminale halveringstid afhængig af den anvendte analyse og målpopulationen. Den terminale halveringstid varierede fra 6,3 timer hos raske frivillige personer til 20,4 timer hos patienter med svær leversygdom (se pkt 4.2 og 4.4).

Elimineringshalveringstiden hos nyretransplanterede patienter var ca. 11 timer med interval på 4 til 25 timer.

Særlige populationer

Patienter med nyreinsufficiens

I et studie med patienter med terminal nyresvigt, var den systemiske clearance ca. to tredjedele af den mediane systemiske clearance hos patienter med normal nyrefunktion. Mindre end 1 % af den administrerede dosis blev fjernet ved dialyse.

Patienter med leverinsufficiens

En ca. 2-3 gange stigning i ciclosporins eksponering kan ses hos patienter med leverinsufficiens. I et studie med patienter med svær leversygdom med biopsiverificeret cirrose var den terminale halveringstid 20,4 timer (interval fra 10,8 til 48,0 timer) sammenlignet med 7,4 til 11,0 timer hos raske forsøgspersoner.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske data fra pædiatriske patienter behandlet med Sandimmun Neoral eller Sandimmun er meget begrænsede. Hos 15 nyretransplanterede patienter i alderen 3-16 år var ciclosporins fuldblodsclearance efter intravenøs administration af Sandimmun $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (analyse: Cyclo-trac specifik RIA). I et studie med 7 nyretransplanterede patienter i alderen 2-16 år varierede ciclosporins clearance fra 9,8 til 15,5 ml/min/kg. Hos 9 levertransplanterede patienter i alderen 0,6-5,6 år var clearance $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (analyse: HPLC). Sammenlignet med voksne transplantationspopulationer er forskellen i biotilgængelighed mellem Sandimmun Neoral og Sandimmun hos børn sammenlignelig med det, der blev observeret hos voksne.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ciclosporin udviste ingen mutagene eller teratogene virkninger i standardtestsystemer med oral administration (rotter op til 17 mg/kg/dag og kaniner op til 30 mg/kg/dag). Ved toksiske doser (rotter 30 mg/kg/dag og kaniner 100 mg/kg/dag oralt) var ciclosporin embryo- og føtotoksisk, hvilket indikeredes ved øget prænatal og postnatal dødelighed og reduceret fostervægt sammen med relateret forsinket knogledannelse.

I to publicerede videnskabelige studier viste kaniner eksponeret for ciclosporin *in utero* (10 mg/kg/dag subkutan) nedsat antal nefroner, renal hypertrofi, systemisk hypertension og

progressiv nyreinsufficiens op til en alder på 35 uger. Drægtige rotter, som fik intravenøs ciclosporin 12 mg/kg/dag (2 gange anbefalet human intravenøs dosis), havde fostre med øget incidens af ventrikel-septum-defekt. Disse fund er ikke set hos andre arter, og deres relevans for mennesker er ukendt. I studier er der ikke demonstreret nedsat fertilitet hos han- og hunrotter.

Ciclosporin blev testet i et antal *in vitro* og *in vivo* tests for genotoksicitet uden tegn på klinisk relevant mutagen potentiale.

Der blev udført karcinogenicitetsstudier på han- og hunrotter og -mus. I musestudiet, som varede 78 uger, påvistes en statistisk signifikant tendens til lymfocytiske lymfomer hos hunmus ved en dosis på 1, 4 og 16 mg/kg/dag og en betydeligt højere forekomst af hepatocellulære karcinomer hos hanmus, der fik middeldosis, sammenlignet med kontrolværdien. I rottestudiet, som varede 24 måneder og undersøgte doser på 0,5, 2 og 8 mg/kg/dag, oversteg øcelleadenomer i pancreas betydeligt kontrolhyppigheden ved den lave dosis. Hepatocellulære karcinomer og øcelleadenomer i pancreas var ikke dosisrelateret.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

α-tocopherol
Ethanol, vandfri
Propylenglycol
Majsolie, mono-di-triglycerider
Hydrogeneret ricinusolie

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Sandimmun Neoral oral opløsning skal opbevares ved temperaturer mellem 15 og 30°C, men helst ikke under 20°C i mere end 1 måned, da den indeholder naturlige oliekomponenter, som har tendens til at stivne ved lave temperaturer. En geleagtig substans kan opstå under 20°C, men er reversibel ved temperaturer på op til 30°C. Mindre flager eller en anelse bundfald kan observeres. Disse fænomener påvirker ikke produktets virkning og sikkerhed, og dosering med pipette forbliver nøjagtig. Efter åbning skal Sandimmun Neoral oral opløsning anvendes inden for 2 måneder.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

50 ml ravgule glasflasker med aluminiumshætte og gummiprop. Et doseringssæt medfølger.

[Udfyldes nationalt]

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sandimmun Neoral oral opløsning leveres med to sprøjter til at afmåle dosis. 1 ml-sprøjten anvendes til at afmåle doser på 1 ml eller mindre (hver inddeling på 0,05 ml svarer til 5 mg ciclosporin). 4 ml-

sprøjten anvendes til at afmåle doser større end 1 ml og op til 4 ml (hver inddeling på 0,1 ml svarer til 10 mg ciclosporin).

Sådan bruges Sandimmun Neoral oral opløsning første gang:

1. Løft flappen i midten af metalforseglingsringen.



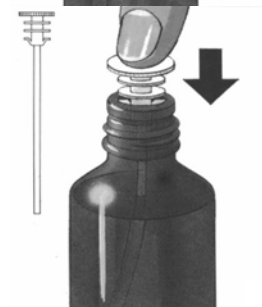
2. Riv forseglingsringen helt af.



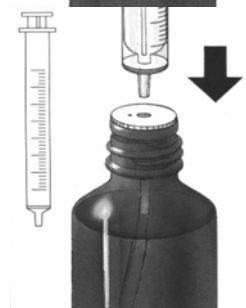
3. Fjern og kasser den sorte prop.



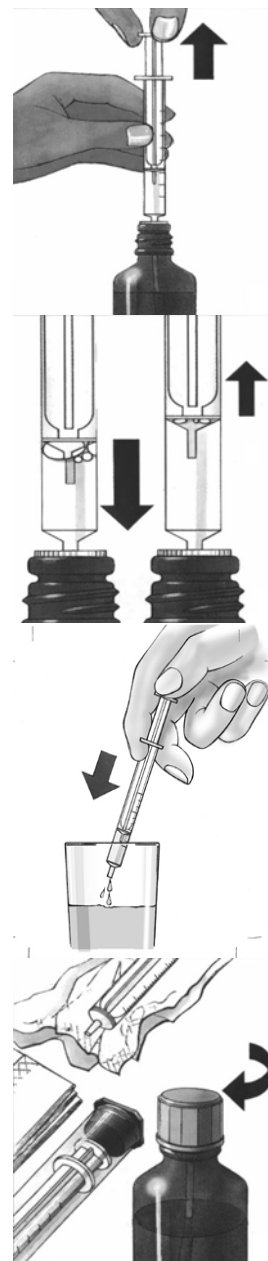
4. Pres slangen med den hvide prop godt ned i flaskehalsen.



5. Vælg sprøjten, der passer til den ordinerede dosis. Til doser på 1 ml eller mindre skal 1 ml-sprøjten anvendes. Til doser på mere end 1 ml skal 4 ml-sprøjten anvendes. Placer spidsen af sprøjten i den hvide prop.



6. Træk den ordinerede dosis opløsning op (placer den nederste del af stempelringen ud for den inddeling, der svarer til den ordinerede dosis).
7. Eventuelle store bobler fjernes ved at skubbe stemplet et par gange frem og tilbage, mens sprøjten med den ordinerede dosis stadig sidder i flasken. Det gør ikke noget, hvis der stadig er nogle få små bobler, de påvirker ikke dosen på nogen måde.
8. Pres medicinen ud af sprøjten og ned i et lille glas med væske (ikke grapefrugtjuice). Undgå kontakt mellem sprøjten og væsken i glasset. Medicinen skal blandes, lige inden den indtages. Rør rundt, og drik hele blandingen med det samme. Det er vigtigt, at medicinen tages umiddelbart efter tilberedningen.
9. Efter brug tørres sprøjten **på ydersiden** med en tør klud og lægges tilbage i hylsteret. Den hvide prop og slangen skal blive siddende i flasken. Flasken lukkes med den medfølgende prop.



Efterfølgende brug

Begynd ved punkt 5.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}
{tlf.}
{fax}
{e-mail}

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Sundhedsstyrelsens hjemmeside
www.laegemiddelstyrelsen.dk.

ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sandimmun Neoral og relaterede navne (se Bilag I) 10 mg bløde kapsler
Sandimmun Neoral og relaterede navne (se Bilag I) 25 mg bløde kapsler
Sandimmun Neoral og relaterede navne (se Bilag I) 50 mg bløde kapsler
Sandimmun Neoral og relaterede navne (se Bilag I) 100 mg bløde kapsler

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Ciclosporin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Ciclosporin

[Udfyldes nationalt]

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder ethanol (se indlægssedlen for yderligere information).

[Udfyldes nationalt]

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, blød

[Udfyldes nationalt]

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

[Udfyldes nationalt]

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

[Udfyldes nationalt]

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

[Udfyldes nationalt]

8. UDLØBSDATO

[Udfyldes nationalt]

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

[Udfyldes nationalt]

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

[Udfyldes nationalt]

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}
{tlf.}
{fax}
{e-mail}

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

[Udfyldes nationalt]

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

[Udfyldes nationalt]

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sandimmun Neoral og relaterede navne (se Bilag I) 10 mg bløde kapsler
Sandimmun Neoral og relaterede navne (se Bilag I) 25 mg bløde kapsler
Sandimmun Neoral og relaterede navne (se Bilag I) 50 mg bløde kapsler
Sandimmun Neoral og relaterede navne (se Bilag I) 100 mg bløde kapsler

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Ciclosporin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn}

3. UDLØBSDATO

[Udfyldes nationalt]

4. BATCHNUMMER

[Udfyldes nationalt]

5. ANDET

[Udfyldes nationalt]

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

KARTON OG LABEL PÅ FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Sandimmun Neoral og relaterede navne (Se bilag I) 100 mg/ml oral opløsning
[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

Ciclosporin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver ml indeholder 100 mg ciclosporin

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder ethanol (se indlægsseddel for yderligere information).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Oral opløsning indeholdende 100 mg ciclosporin per ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

[Udfyldes nationalt]

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

[Udfyldes nationalt]

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

[Udfyldes nationalt]

8. UDLØBSDATO

[Udfyldes nationalt]

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

[Udfyldes nationalt]

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

[Udfyldes nationalt]

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf.}

{fax}

{e-mail}

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

[Udfyldes nationalt]

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

[Udfyldes nationalt]

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

[Udfyldes nationalt]

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

[Udfyldes nationalt]

INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Sandimmun Neoral 10 mg bløde kapsler
Sandimmun Neoral 25 mg bløde kapsler
Sandimmun Neoral 50 mg bløde kapsler
Sandimmun Neoral 100 mg bløde kapsler

ciclosporin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sandimmun Neoral
3. Sådan skal du tage Sandimmun Neoral
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Beskrivelse af Sandimmun Neoral

Navnet på din medicin, du har fået, er Sandimmun Neoral. Den indeholder det aktive stof ciclosporin. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes immunsupprimerende stoffer. Denne type medicin bruges til at undertrykke kroppens immunforsvar.

Sådan anvendes og virker Sandimmun Neoral

- **Hvis du har fået en organtransplantation, knoglemarvs- eller stamcelletransplantation** fungerer Sandimmun Neoral ved at kontrollere kroppens immunsystem. Sandimmun Neoral forhindrer afstødning af transplanterede organer ved at blokere for udviklingen af visse celler, som normalt angriber transplanteret væv.
- **Hvis du har en autoimmun sygdom**, hvor kroppens immunforsvar angriber kroppens egne celler, standser Sandimmun Neoral denne immunreaktion. Sådanne sygdomme omfatter øjenproblemer, som truer synet (endogen uveitis, herunder Behçets uveitis), svære tilfælde af visse hudsygdomme (atopisk dermatitis (eksem) og psoriasis), svær leddegigt og en nyresygdom, der kaldes nefrotisk syndrom.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sandimmun Neoral

Hvis du tager Sandimmun Neoral efter en transplantation, vil det kun blive ordineret til dig af en læge med erfaring inden for transplantation og/eller autoimmune sygdomme.

Rådgivningen i denne indlægsseddel varierer afhængigt af, om du tager medicinen i forbindelse med en transplantation eller en autoimmun sygdom.

Følg alle lægens anvisninger omhyggeligt. De kan afvige fra de generelle oplysninger på denne indlægsseddel.

Tag ikke Sandimmun Neoral:

- hvis du er allergisk over for ciclosporin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sandimmun Neoral (angivet ipunkt 6).
- sammen med naturlægemidler, der indeholder *Hypericum perforatum* (perikon).
- sammen med produkter, der indeholder *dabigatranetexilat* (bruges til at undgå blodpropper efter operation) eller *bosentan* og *aliskiren* (bruges til behandling af højt blodtryk).

Tag ikke Sandimmun Neoral, og **fortæl det til din læge**, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen, inden du tager Sandimmun Neoral.

Advarsler og forsigtighedsregler

Inden og i løbet af behandlingen med Sandimmun Neoral skal du øjeblikkeligt fortælle det til din læge:

- hvis du har/får tegn på infektion, som fx feber eller ondt i halsen. Sandimmun Neoral undertrykker immunsystemet og kan også påvirke kroppens evne til at bekæmpe infektion.
- hvis du har leverproblemer
- hvis du har nyreproblemer. Din læge vil regelmæssigt tage blodprøver og kan om nødvendigt ændre din dosis.
- hvis du får for højt blodtryk. Din læge vil regelmæssigt måle dit blodtryk og kan om nødvendigt ordinere medicin til at sænke blodtrykket.
- hvis du har lavt magnesiumniveau i kroppen. Din læge kan ordinere magnesiumtilskud, som du skal tage, specielt lige efter din transplantation.
- hvis du har højt kaliumniveau i blodet
- hvis du har urinsyreigt.
- hvis du skal vaccineres.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig før eller i løbet af din behandling med Sandimmun Neoral, skal du øjeblikkeligt fortælle det til lægen.

Sollys og beskyttelse mod solen

Sandimmun Neoral undertrykker dit immunsystem. Dette øger din risiko for at udvikle kræft, især i huden og lymfesystemet. Du bør begrænse udsættelsen for sollys og UV-lys ved at:

- bære hensigtsmæssigt beskyttende tøj.
- smøre dig hyppigt med solcreme med en høj beskyttelsesfaktor.

Tal med din læge, før du tager Sandimmun Neoral:

- hvis du har eller har haft alkoholrelaterede problemer.
- hvis du har epilepsi.
- hvis du har nogen leverproblemer.
- hvis du er gravid.
- hvis du ammer.
- hvis denne medicin er ordineret til et barn.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du fortælle det til din læge, inden du tager Sandimmun Neoral. Det skyldes, at denne medicin indeholder alkohol (se punkt "Sandimmun Neoral indeholder ethanol" nedenfor).

Overvågning under behandling med Sandimmun Neoral

Din læge vil undersøge:

- **mængden af ciclosporin i dit blod**, særligt hvis du har fået en transplantation
- dit **blodtryk** inden start af behandling og regelmæssigt i løbet af behandlingen
- hvor godt din **lever** og dine **nyrer** fungerer
- dine **blodlipider (fedt i blodet)**.

Hvis du har spørgsmål til, hvordan Sandimmun Neoral virker, eller hvorfor det er ordineret til dig, skal du spørge din læge.

Hvis du tager Sandimmun Neoral for andet end en transplantation (intermediær eller posterior uveitis og Behçets uveitis, atopisk dermatitis, svær leddegigt eller nefrotisk syndrom), må du desuden ikke tage Sandimmun Neoral:

- hvis du har nyreproblemer (bortset fra nefrotisk syndrom).
- hvis du har en infektion, som ikke er under kontrol med medicin.
- hvis du har en eller anden form for kræft.
- hvis du har for højt blodtryk (hypertension), som ikke er under kontrol med medicin. Hvis du får for højt blodtryk i løbet af behandlingen, og det ikke kan kontrolleres, skal behandlingen med Sandimmun Neoral standses af din læge.

Tag ikke Sandimmun Neoral, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, inden du tager Sandimmun Neoral.

Hvis du behandles for Behçets uveitis, vil din læge overvåge din sygdom særlig omhyggeligt, hvis du har neurologiske symptomer (fx øget glemsomhed, personlighedsændringer, som bemærkes gradvist, psykiske eller humørrelaterede forstyrrelser, brændende fornemmelse i arme og ben, nedsat følesans i arme og ben, snurrende fornemmelse i arme og ben, svækkede arme og ben, gangbesvær, hovedpine med eller uden kvalme og opkastning, synsforstyrrelser, inklusive begrænset bevægelse af øjeæblerne).

Din læge vil overvåge dig omhyggeligt, hvis du er ældre og behandles for psoriasis eller atopisk dermatitis. Hvis du har fået ordineret Sandimmun Neoral til behandling af psoriasis eller atopisk dermatitis, må du ikke udsættes for UV-B-stråler eller lysbehandling i løbet af behandlingen.

Børn og teenagere

Sandimmun Neoral må kun gives til børn i forbindelse med en transplantation eller til behandling af nefrotisk syndrom.

Ældre mennesker (65 år og ældre)

Der er begrænset erfaring med Sandimmun Neoral hos ældre patienter. Din læge vil overvåge, hvor godt dine nyrer fungerer. Hvis du er over 65 år og har psoriasis eller atopisk dermatitis, må du kun behandles med Sandimmun Neoral, hvis din tilstand er særlig alvorlig.

Brug af anden medicin sammen med Sandimmun Neoral

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du skal især fortælle det til din læge, hvis du tager følgende medicin inden eller i løbet af behandlingen med Sandimmun Neoral:

- Medicin, som kan påvirke dit kaliumniveau. Det omfatter medicin, som indeholder kalium, kaliumtilskud, vanddrivende medicin (diuretika), som kaldes kaliumbesparende diuretika, og visse lægemidler, som sænker blodtrykket.
- Methotrexat. Dette anvendes til behandling af svulster, svær psoriasis og svær leddegigt.
- Medicin, som kan øge eller reducere mængde af ciclosporin (det aktive stof i Sandimmun Neoral) i blodet. Din læge vil muligvis undersøge mængde af ciclosporin i blodet, når du starter eller standser behandlingen med andre lægemidler.
 - Medicin, som kan øge mængde af ciclosporin i blodet, bl.a.: antibiotika (fx erythromycin og azithromycin), medicin mod svamp (voriconazol, itraconazol), medicin mod hjerteproblemer eller forhøjet blodtryk (diltiazem, nicardipin, verapamil, amiodaron), metoclopramid (medicin mod kvalme og opkastninger), svangerskabsforebyggende piller, danazol (medicin mod menstruationsproblemer), medicin mod urinsyregigt (allopurinol), cholsyre og -derivater (medicin mod galdesten), proteasehæmmere, der bruges til at behandle HIV, imatinib (medicin mod leukæmi eller svulster), colchicin, telaprevir (medicin mod hepatitis C).

- Medicin, som kan sænke mængden af ciclosporin i blodet, bl.a.: barbiturater (sove medicin), visse typer medicin mod epilepsi (fx carbamazepin og phenytoin), octreotid (medicin med akromegali eller neuroendokrine svulster i maven), antibakteriel medicin, som bruges til behandling af tuberkulose, orlistat (bruges til at fremme vægttab), naturlægemidler, som indeholder perikon, ticlopidin (bruges efter slagtilfælde), visse typer blodtrykssænkende medicin (bosentan) samt terbinafin (medicin mod svamp på tær og negle).
- Medicin, som kan påvirke nyrerne, bl.a.: antibakteriel medicin (gentamycin, tobramycin, ciprofloxacin), medicin mod svamp, som indeholder amphotericin B, medicin mod urinsvæmsinfektioner, som indeholder trimethoprim, medicin mod kræft, som indeholder melphalan, medicin, som sænker mængden af mavesyre (syresekretionshæmmende medicin af typen H₂-receptorantagonister), tacrolimus, smertestillende medicin (NSAID, som fx diclofenac), fibrater (medicin, der bruges til at sænke mængden af fedt i blodet).
- Nifedipin. Dette bruges til behandling af højt blodtryk og smerter i hjertet. Dit tandkød kan hæve op og vokse ud over tænderne, hvis du tager nifedipin under din behandling med ciclosporin.
- Digoxin (bruges til behandling af hjertelidelser), kolesterolsænkende medicin (HMG-CoA-reduktasehæmmere, som også kaldes statiner), prednisolon, etoposid (bruges til behandling af kræft), repaglinid (til behandling af sukkersyge), medicin, der undertrykker immunforsvaret (everolimus, sirolimus), ambrisentan og bestemte lægemidler mod kræft, som kaldes antracykliner (fx doxorubicin).

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Sandimmun Neoral.

Brug af Sandimmun Neoral sammen med mad og drikke

Tag ikke Sandimmun Neoral sammen med grapefrugt eller grapejuice, da det kan påvirke virkningen af Sandimmun Neoral.

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel. Din læge vil drøfte de mulige risici ved at tage Sandimmun Neoral under graviditet med dig.

- **Fortæl det til din læge, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid.** Erfaringerne med Sandimmun Neoral under graviditet er begrænsede. Som hovedregel må du ikke tage Sandimmun Neoral under graviditet. Hvis det er nødvendigt at tage denne medicin, vil din læge drøfte fordelene og de mulige risici ved at tage den under graviditet med dig.
- **Fortæl det til lægen, hvis du ammer.** Amning anbefales ikke under behandling med Sandimmun Neoral. Dette skyldes, at det aktive stof ciclosporin udskilles i mælken. Dette kan påvirke dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Sandimmun Neoral indeholder alkohol. Det kan påvirke evnen til at køre bil og betjene maskiner.

Sandimmun Neoral indeholder ethanol.

Sandimmun Neoral indeholder ca. 12,0 vol. % ethanol (alkohol), hvilket svarer til op til 500 mg pr. dosis, der anvendes til transplantationspatienter. Det svarer til næsten 15 ml øl eller 5 ml vin pr. dosis.

Alkohol kan være skadeligt, hvis du har alkoholrelaterede problemer, epilepsi, hjerneskade, leverproblemer, eller hvis du er gravid eller ammer. Det kan også være skadeligt, hvis medicinengives til børn.

Sandimmun Neoral indeholder polyoxylet ricinusolie

Sandimmun Neoral indeholder polyoxylet ricinusolie, som kan give ubehag i maven eller diaré.

3. Sådan skal du tage Sandimmun Neoral

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.
Tag ikke mere end den anbefalede dosis.

Lægen justerer dosis omhyggeligt efter dine individuelle behov. For meget medicin kan påvirke dine nyrer. Du vil regelmæssigt få taget blodprøver og blive undersøgt på hospitalet, særligt efter en transplantation. Her får du mulighed for at tale med lægen om behandlingen og eventuelle problemer.

Så meget Sandimmun Neoral skal du tage

Lægen vil beregne din korrekte dosis Sandimmun Neoral. Det afhænger af din kropsvægt og hvad du tager medicinen for. Lægen fortæller dig også, hvor ofte du skal tage din medicin.

- **Voksne:**

- Organ-, knoglemarvs eller stamcelletransplantation**

- Den totale daglige dosis er sædvanligvis mellem 2 mg og 15 mg pr. kilogram kropsvægt. Denne dosis fordeles på to doser.
 - Der anvendes ofte højere doser inden og umiddelbart efter transplantationen. Lavere doser anvendes, så snart det transplanterede organ eller knoglemarv er stabiliseret.
 - Lægen vil justere din dosis, så den passer til dig. For at kunne gøre dette skal lægen muligvis tage nogle blodprøver.

- Endogen uveitis**

- Den totale daglige dosis er sædvanligvis mellem 5 mg og 7 mg pr. kilogram kropsvægt. Denne dosis fordeles på to doser.

- Nefrotisk syndrom**

- Den totale daglige dosis er sædvanligvis 5 mg pr. kilogram kropsvægt. Denne dosis fordeles på to doser. Hos patienter med nyreproblemer må den første dosis, der tages hver dag, ikke være på mere end 2,5 mg pr. kilogram kropsvægt.

- Svær leddegigt**

- Den totale daglige dosis er sædvanligvis mellem 3 mg og 5 mg pr. kilogram kropsvægt. Denne dosis fordeles på to doser.

- Psoriasis og atopisk dermatitis**

- Den totale daglige dosis er sædvanligvis mellem 2,5 mg og 5 mg pr. kilogram kropsvægt. Denne dosis fordeles på to doser.

- **Børn:**

- Nefrotisk syndrom**

- Den totale daglige dosis for børn er sædvanligvis 6 mg pr. kilogram kropsvægt. Denne dosis fordeles på to doser. Hos patienter med nyreproblemer må den første dosis, der tages hver dag, ikke være på mere end 2,5 mg pr. kilogram kropsvægt.

Du skal altid følge lægens anvisninger nøjagtigt, og du må aldrig selv ændre dosis. Heller ikke hvis du føler dig rask.

Skift fra Sandimmun til Sandimmun Neoral

Du har muligvis allerede taget et andet lægemiddel, kaldet Sandimmun bløde kapsler eller Sandimmun oral opløsning. Din læge kan beslutte at ændre dette lægemiddel til Sandimmun Neoral bløde kapsler.

- Disse lægemidler indeholder alle ciclosporin som det aktive indholdsstof.
- Sandimmun Neoral er en forbedret formulering af ciclosporin sammenlignet med Sandimmun. Ciclosporin optages bedre i blodet fra Sandimmun Neoral, og det er mindre sandsynligt, at absorptionen bliver påvirket, når medicinen tages sammen med mad. Dette betyder, at mængden af ciclosporin i blodet forbliver mere konstant med Sandimmun Neoral end med Sandimmun.

Hvis din læge skifter dig fra Sandimmun til Sandimmun Neoral:

- Begynd ikke at tage Sandimmun igen, medmindre lægen siger det.

- Efter du er skiftet fra Sandimmun til Sandimmun Neoral vil din læge overvåge dig grundigere i en kort periode. Dette skyldes en ændring i den måde, som ciclosporin optages i blodet på. Lægen vil sikre, at du får den korrekte dosis, der passer til dine individuelle behov.
- Du kan opleve visse bivirkninger. Hvis det sker, skal du fortælle det til lægen eller på apoteket. Din dosis skal muligvis sænkes. Sænk aldrig selv din dosis, medmindre lægen har bedt dig om det.

Hvis din læge skifter dig fra en oral lægemiddelform af ciclosporin til en anden

Når du skifter fra en oral lægemiddelform af ciclosporin til en anden:

- Din læge vil overvåge dig grundigere i en kort periode.
- Du kan opleve visse bivirkninger. Hvis det sker, skal du fortælle det til lægen eller på apoteket. Din dosis skal muligvis ændres. Du må aldrig selv ændre din dosis, medmindre lægen har bedt dig om det.

Hvornår du skal tage Sandimmun Neoral

Tag Sandimmun Neoral **på samme tidspunkt hver dag**. Det er meget vigtigt, hvis du har fået en transplantation.

Sådan skal du tage Sandimmun Neoral

Din daglige dosis skal altid fordeles på 2 doser.

Fjern kapslerne fra blisteren. Slug kapslerne hele med et glas vand.

Så længe skal du tage Sandimmun Neoral

Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal tage Sandimmun Neoral. Det afhænger af, om du tager det efter en transplantation eller for behandling af en alvorlig hudlidelse, leddegigt, uveitis eller nefrotisk syndrom. I forbindelse med alvorligt udslæt varer behandlingen typisk 8 uger.

Fortsæt med at tage Sandimmun Neoral, så længe din læge siger, at du skal gøre det.

Hvis du har spørgsmål om, hvor længe du skal tage Sandimmun Neoral, skal du tale med din læge eller apoteket.

Hvis du har taget for meget Sandimmun Neoral

Hvis du er kommet til at tage for meget medicin, skal du øjeblikkeligt fortælle det til din læge eller henvende dig på den nærmeste skadestue. Det kan være nødvendigt med lægebehandling.

Hvis du har glemt at tage Sandimmun Neoral

- Hvis du har glemt at tage en dosis, så tag den så snart, du kommer i tanke om det. Hvis det næsten er tid til næste dosis, skal du dog springe den glemte dosis over. Fortsæt derefter som normalt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Sandimmun Neoral

Hold ikke op med at tage Sandimmun Neoral, medmindre din læge siger det.

Du skal fortsætte med at tage Sandimmun Neoral, selvom du føler dig rask. Hvis du stopper behandlingen med Sandimmun Neoral, kan det øge risikoen for, at det transplanterede organ afstødes.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige.

Fortæl det øjeblikkeligt til lægen, hvis du oplever nogle af følgende alvorlige bivirkninger:

- Som anden medicin, der påvirker immunsystemet, kan ciclosporin påvirke kroppens evne til at bekæmpe infektioner, det kan også forårsage svulster eller andre kræfttyper, særligt i huden. Tegn på infektion kan være feber eller ondt i halsen.
- Synsændringer, manglende koordinationsevne, klodsethed, hukommelsestab, talebesvær eller manglende forståelse af, hvad andre siger, samt muskelsvaghed. Dette kan være tegn på en infektion i hjernen, som kaldes progressiv multifokal leukoencefalopati.
- Hjerneproblemer med tegn som fx krampeanfald, forvirring, desorientering, nedsat opmærksomhed, personlighedsændringer, uro, søvnløshed, synsændringer, blindhed, koma, lammelse af dele af eller hele kroppen, nakkestivhed, manglende koordinering med eller uden usædvanlig tale eller usædvanlige øjenbevægelser.
- Hævelse i det bagerste af øjnene. Dette kan være forbundet med sløret syn. Det kan også påvirke dit syn pga. det højere tryk inden i hovedet (benign intrakraniell hypertension).
- Leverproblemer og -skade med eller uden gul hud og øjne, kvalme, appetitløshed og mørk urin.
- Nyreproblemer, som kan nedsætte din urinproduktion betydeligt.
- Lavt niveau af røde blodlegemer eller blodplader. Tegnene omfatter bleg hud, træthedsfølelse, åndenød, mørk urin (dette er et tegn på nedbrydning af røde blodlegemer), blå mærker eller blødning uden åbenlys årsag, forvirring, desorientering, nedsat opmærksomhed og nyreproblemer.

Andre bivirkninger kan omfatte:

Meget almindelige bivirkninger: Disse bivirkninger kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer.

- Nyreproblemer.
- Forhøjet blodtryk.
- Hovedpine.
- Rystelser i kroppen, som du ikke kan kontrollere.
- Kraftig hårvækst på kroppen og i ansigtet.
- Højt niveau af lipider i blodet.

Hvis nogle af disse bivirkninger giver dig betydelige gener, **skal du sige det til din læge.**

Almindelige bivirkninger: Disse bivirkninger kan forekomme hos mellem 1 og 10 ud af 100 personer.

- Krampeanfald.
- Leverproblemer.
- Højt blodsukker.
- Træthed.
- Manglende appetit.
- Kvalme, opkastning, mavesmerter, forstoppelse, diaré.
- Unormalt kraftig hårvækst.
- Akne, hedeure.
- Feber.
- Lavt niveau af hvide blodlegemer.
- Følelsesløshed eller snurrende fornemmelse.
- Muskelsmerter, muskelkramper.
- Mavesår.
- Vækst af tandkød, der kan dække dine tænder.
- Højt niveau af urinsyre eller kalium i blodet, lavt niveau af magnesium i blodet.

Hvis nogle af disse bivirkninger giver dig betydelige gener, **skal du sige det til din læge.**

Ikke almindelige bivirkninger: Disse bivirkninger kan forekomme hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 personer.

- Symptomer på hjernesygdom inklusive pludselige krampeanfald, forvirring, søvnløshed, desorientering, synsforstyrrelser, bevidsthedstab, følelse af svage arme og ben, nedsat bevægelighed.
- Udslæt.
- Hævelse over hele kroppen.
- Vægtstigning.
- Lavt niveau af røde blodlegemer, lavt niveau af blodplader, som kan føre til øget risiko for blødning.

Hvis nogle af disse bivirkninger giver dig betydelige gener, **skal du sige det til din læge.**

Sjældne bivirkninger: Disse bivirkninger kan forekomme hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 personer.

- Nerveproblemer med følelsesløshed eller snurrende fornemmelse i fingre og tær.
- Betændelse i bugspytkirtlen med svære smerter i den øvre del af maven.
- Muskelsvaghed, tab af muskelstyrke, smerter i musklerne i ben eller hænder eller andre steder i kroppen.
- Ødelæggelse af røde blodlegemer, der giver nyreproblemer med symptomer som fx hævelse af ansigt, mave, hænder og/eller fødder, mindre vandladning, vejrtrækningsbesvær, bryst smerter, krampeanfald, bevidsthedstab.
- Ændringer i menstruationscyklus, udvikling af bryster hos mænd.

Hvis nogle af disse bivirkninger påvirker dig i alvorlig grad, skal du **sige det til din læge.**

Meget sjældne bivirkninger: Disse bivirkninger kan forekomme hos mellem 1 og 10 ud af 100.000 personer.

- Hævelse i det bagerste af øjnene, som kan være forbundet med øget tryk inde i hovedet og synsforstyrrelser.

Hvis dette påvirker dig i alvorlig grad, **skal du sige det til din læge.**

Andre bivirkninger, hvor hyppigheden ikke kendes: Hyppigheden kan ikke anslås ud fra forhåndenværende data.

- Alvorlige leverproblemer både med og uden gule øjne og hud, kvalme, appetitmangel, mørk urin, hævelse ansigt, fødder, hænder og/eller hele kroppen.
- Blødninger under huden eller blå mærker, pludselig blødning tilsyneladende uden nogen grund.
- Migræne eller kraftig hovedpine, ofte med kvalme og opkastning og lysfølsomhed.

Hvis nogle af disse bivirkninger giver dig betydelige gener, **skal du sige det til din læge.**

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

Hos børn og teenagere kan endvidere ses følgende bivirkninger

Der forventes ikke yderligere bivirkninger hos børn og teenagere i forhold til hos voksne.

5. Opbevaring

- Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.
- Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen.
- Kapslerne må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.
- Lad kapslerne blive i folien. Udtag først kapslerne, når det er tid til at tage medicinen.
- Når blisteren åbnes, kan du mærke en karakteristisk lugt. Dette er normalt, og betyder ikke, at der er noget i vejen med kapslerne.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Sandimmun Neoral indeholder:

- Aktivt stof: ciclosporin. Hver kapsel indeholder 10 mg ciclosporin.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - o Kapselindhold: α -tocopherol, vandfri ethanol, propylenglycol, majsolie-mono-di-triglycerider, hydrogeneret ricinusolie.
 - o Kapslen: Titandioxid (E 171), glycerol 85%, propylenglycol, gelatine.
 - o Blæk: carminsyre (E 120).
- Aktivt stof: ciclosporin. Hver kapsel indeholder 25 mg ciclosporin.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - o Kapselindhold: α -tocopherol, vandfri ethanol, propylenglycol, majsolie-mono-di-triglycerider, hydrogeneret ricinusolie.
 - o Kapslen: Jernoxid, sort (E172), titandioxid (E171), glycerol 85%, propylenglycol, gelatine.
 - o Blæk: carminsyre (E 120).
- Aktivt stof: ciclosporin. Hver kapsel indeholder 50 mg ciclosporin.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - o Kapselindhold: α -tocopherol, vandfri ethanol, propylenglycol, majsolie-mono-di-triglycerider, hydrogeneret ricinusolie.
 - o Kapslen: Titandioxid (E 171), glycerol 85%, propylenglycol, gelatine.
 - o Blæk: carminsyre (E 120).
- Aktivt stof: ciclosporin. Hver kapsel indeholder 100 mg ciclosporin.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - o Kapselindhold: α -tocopherol, vandfri ethanol, propylenglycol, majsolie-mono-di-triglycerider, hydrogeneret ricinusolie.
 - o Kapslen: Jernoxid, sort (E172), titandioxid (E171), glycerol 85%, propylenglycol, gelatine.
 - o Blæk: carminsyre (E 120).

Udseende og pakningsstørrelser

Sandimmun Neoral 10 mg bløde kapsler er gule til hvide aflange, og præget med "NVR 10mg" i rødt.
Sandimmun Neoral 25 mg bløde kapsler er blå til grå ovale, og præget med "NVR 25mg" i rødt.
Sandimmun Neoral 50 mg bløde kapsler er gule til hvide aflange, og præget med "NVR 50mg" i rødt.
Sandimmun Neoral 100 mg bløde kapsler er blå til grå aflange, og markeret med "NVR 100mg" i rødt.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}
{tlf.}
{fax}
{e-mail}

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

{Medlemslandets navn} {Lægemidlets navn}
{Medlemslandets navn} {Lægemidlets navn}

Denne indlægsseddel blev senest revideret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>

[Udfyldes nationalt]

Indlægsseddel: Information til brugeren

Sandimmun Neoral 100 mg/ml, oral opløsning

ciclosporin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sandimmun Neoral
3. Sådan skal du tage Sandimmun Neoral
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Beskrivelse af Sandimmun Neoral

Navnet på din medicin, er Sandimmun Neoral. Den indeholder det aktive stof ciclosporin. Det tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes immunsupprimerende stoffer. Denne type medicin bruges til at undertrykke kroppens immunforsvar.

Sådan anvendes og virker Sandimmun Neoral

- **Hvis du har fået en organtransplantation, knoglemarvs- eller stamcelletransplantation** fungerer Sandimmun Neoral ved at kontrollere kroppens immunsystem. Sandimmun Neoral forhindrer afstødning af transplanterede organer ved at blokere for udviklingen af visse celler, som normalt angriber transplanteret væv.
- **Hvis du har en autoimmun sygdom**, hvor kroppens immunforsvar angriber kroppens egne celler, standser Sandimmun Neoral denne immunreaktion. Sådanne sygdomme omfatter øjenproblemer, som truer synet (endogen uveitis, herunder Behçets uveitis), svære tilfælde af visse hudsygdomme (atopisk dermatitis (eksem) og psoriasis), svær leddegigt og en nyresygdom, der kaldes nefrotisk syndrom.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Sandimmun Neoral

Hvis du tager Sandimmun Neoral efter en transplantation, vil det kun blive ordineret til dig af en læge med erfaring inden for transplantation og/eller autoimmune sygdomme.

Rådgivningen i denne indlægsseddel varierer, afhængigt af om du tager medicinen i forbindelse med en transplantation eller en autoimmun sygdom.

Følg alle lægens anvisninger omhyggeligt. De kan afvige fra de generelle oplysninger i denne indlægsseddel.

Tag ikke Sandimmun Neoral:

- hvis du er allergisk over for ciclosporin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Sandimmun Neoral (angivet i punkt 6).
- sammen med naturlægemidler, der indeholder *Hypericum perforatum* (perikon).
- sammen med produkter, der indeholder *dabigatranetexilat* (bruges til at undgå blodpropper efter operation) eller *bosentan* og *aliskiren* (bruges til behandling af højt blodtryk).

Tag ikke Sandimmun Neoral, og **fortæl det til din læge**, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du tale med lægen, inden du tager Sandimmun Neoral.

Advarsler og forsigtighedsregler

Inden og i løbet af behandlingen med Sandimmun Neoral skal du øjeblikkeligt fortælle det til din læge:

- hvis du har/får tegn på infektion, som fx feber eller ondt i halsen. Sandimmun Neoral undertrykker immunsystemet og kan også påvirke kroppens evne til at bekæmpe infektion.
- hvis du har leverproblemer
- hvis du har nyreproblemer. Din læge vil regelmæssigt tage blodprøver og kan om nødvendigt ændre din dosis.
- hvis du får for højt blodtryk. Din læge vil regelmæssigt måle dit blodtryk og kan om nødvendigt ordinere medicin til at sænke blodtrykket.
- hvis du har lavt magnesiumniveau i kroppen. Din læge kan ordinere magnesiumtilskud, som du skal tage, specielt lige efter din transplantation.
- hvis du har højt kaliumniveau i blodet
- hvis du har urinsyregigt.
- hvis du skal vaccineres.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig før eller i løbet af din behandling med Sandimmun Neoral, skal du øjeblikkeligt fortælle det til lægen.

Sollys og beskyttelse mod solen

Sandimmun Neoral undertrykker dit immunsystem. Dette øger din risiko for at udvikle kræft, især i huden og lymfesystemet. Du bør begrænse udsættelsen for sollys og UV-lys ved at:

- bære hensigtsmæssigt beskyttende tøj.
- smøre dig hyppigt med solcreme med en høj beskyttelsesfaktor.

Tal med din læge, før du tager Sandimmun Neoral:

- hvis du har eller har haft alkoholrelaterede problemer.
- hvis du har epilepsi.
- hvis du har nogen leverproblemer.
- hvis du er gravid.
- hvis du ammer.
- hvis denne medicin er ordineret til et barn.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du fortælle det til din læge, inden du tager Sandimmun Neoral. Det skyldes, at denne medicin indeholder alkohol (se punkt "Sandimmun Neoral indeholder ethanol" nedenfor).

Overvågning under behandling med Sandimmun Neoral

Din læge vil undersøge:

- **mængden af ciclosporin i dit blod**, særligt hvis du har fået en transplantation
- dit **blodtryk** inden start af behandling og regelmæssigt i løbet af behandlingen
- hvor godt din **lever** og dine **nyrer** fungerer
- dine **blodlipider (fedt i blodet)**.

Hvis du har spørgsmål til, hvordan Sandimmun Neoral virker, eller hvorfor det er ordineret til dig, skal du spørge din læge.

Hvis du tager Sandimmun Neoral for andet end en transplantation (intermediær eller posterior uveitis og Behçets uveitis, atopisk dermatitis, svær leddegigt eller nefrotisk syndrom), må du desuden ikke tage Sandimmun Neoral:

- hvis du har nyreproblemer (bortset fra nefrotisk syndrom).
- hvis du har en infektion, som ikke er under kontrol med medicin.
- hvis du har en eller anden form for kræft.
- hvis du har for højt blodtryk (hypertension), som ikke er under kontrol med medicin. Hvis du får for højt blodtryk i løbet af behandlingen, og det ikke kan kontrolleres, skal behandlingen med Sandimmun Neoral standses af din læge.

Tag ikke Sandimmun Neoral, hvis noget af ovenstående gælder for dig. Hvis du er i tvivl, skal du tale med din læge eller apotekspersonalet, inden du tager Sandimmun Neoral.

Hvis du behandles for Behçets uveitis, vil din læge overvåge din sygdom særlig omhyggeligt hvis du har neurologiske symptomer (fx: øget glemsomhed, personlighedsændringer, som bemærkes gradvis, psykiske eller humørrelaterede forstyrrelser, brændende fornemmelse i arme og ben, nedsat følesans i arme og ben, snurrende fornemmelse i arme og ben, svækkede arme og ben, gangbesvær, hovedpine med eller uden kvalme og opkastning, synsforstyrrelser, inklusive begrænset bevægelse af øjeæblerne).

Din læge vil overvåge dig omhyggeligt, hvis du er ældre og behandles for psoriasis eller atopisk dermatitis. Hvis du har fået ordineret Sandimmun Neoral til behandling af psoriasis eller atopisk dermatitis, må du ikke udsættes for UV-B-stråler eller lysbehandling i løbet af behandlingen.

Børn og teenagere

Sandimmun Neoral må kun gives til børn i forbindelse med en transplantations eller til behandling af nefrotisk syndrom.

Ældre mennesker (65 år og ældre)

Der er begrænset erfaring med Sandimmun Neoral hos ældre patienter. Din læge vil overvåge, hvor godt dine nyrer fungerer. Hvis du er over 65 år og har psoriasis eller atopisk dermatitis, må du kun behandles med Sandimmun Neoral, hvis din tilstand er særlig alvorlig.

Brug af anden medicin sammen med Sandimmun Neoral

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du skal især fortælle det til din læge, hvis du har taget følgende medicin inden eller i løbet af behandlingen med Sandimmun Neoral:

- Medicin, som kan påvirke dit kaliumniveau. Det omfatter medicin, som indeholder kalium, kaliumtilskud, vanddrivende medicin (diuretika), som kaldes kaliumbesparende diuretika, og visse lægemidler, som sænker blodtrykket.
- Methotrexat. Dette anvendes til behandling af svulster, svær psoriasis og svær leddegigt.
- Medicin, som kan øge eller reducere mængde af ciclosporin (det aktive stof i Sandimmun Neoral) i blodet. Din læge vil muligvis undersøge mængde af ciclosporin i blodet, når du starter eller standser behandlingen med andre lægemidler.
 - Medicin, som kan øge mængde af ciclosporin i blodet, bl.a.: antibiotika (fx erythromycin og azithromycin), medicin mod svamp (voriconazol, itraconazol), medicin mod hjerteproblemer eller forhøjet blodtryk (diltiazem, nicardipin, verapamil, amiodaron), metoclopramid (medicin mod kvalme og opkastninger), svangerskabsforebyggende piller, danazol (medicin mod menstruationsproblemer), medicin mod urinsyreigt (allopurinol), cholsyre og -derivater (medicin mod galdesten), proteasehæmmere, der bruges til at behandle HIV, imatinib (medicin mod leukæmi eller svulster), colchicin, telaprevir (medicin mod hepatitis C).
 - Medicin, som kan sænke mængden af ciclosporin i blodet, bl.a.: barbiturater (sove medicin), visse typer medicin mod epilepsi (fx carbamazepin og phenytoin), octreotid (medicin med akromegali eller neuroendokrine svulster i maven), antibakteriel

medicin, som bruges til behandling af tuberkulose, orlistat (bruges til at fremme vægttab), naturlægemidler, som indeholder perikon, ticlopidin (bruges efter slagtilfælde), visse typer blodtrykssænkende medicin (bosentan) samt terbinafin (medicin mod svamp på tæer og negle).

- Medicin, som kan påvirke nyrerne, bl.a.: antibakteriel medicin (gentamycin, tobramycin, ciprofloxacin), medicin mod svamp, som indeholder amphotericin B, medicin mod urinvejsinfektioner, som indeholder trimethoprim, medicin mod kræft, som indeholder melphalan, medicin, som sænker mængden af mavesyre (syresekretionshæmmende medicin af typen H₂-receptorantagonister), tacrolimus, smertestillende medicin (NSAID, som fx diclofenac), fibrater (medicin, der bruges til at sænke mængden af fedt i blodet).
- Nifedipin. Dette bruges til behandling af højt blodtryk og smerter i hjertet. Dit tandkød kan hæve op og vokse ud over tænderne, hvis du tager nifedipin under din behandling med ciclosporin.
- Digoxin (bruges til behandling af hjertelidelser), kolesterolsænkende medicin (HMG-CoA-reduktasehæmmere, som også kaldes statiner), prednisolon, etoposid (bruges til behandling af kræft), repaglinid (til behandling af sukkersyge), medicin, der undertrykker immunforsvaret (everolimus, sirolimus), ambrisentan og bestemte lægemidler mod kræft, som kaldes antracykliner (fx doxorubicin).

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Sandimmun Neoral.

Brug af Sandimmun Neoral sammen med mad og drikke

Tag ikke Sandimmun Neoral sammen med grapefrugt eller grapejuice, da det kan påvirke virkningen af Sandimmun Neoral.

Graviditet og amning

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager dette lægemiddel. Din læge vil drøfte de mulige risici ved at tage Sandimmun Neoral under graviditet med dig.

- **Fortæl det til din læge, hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid.** Erfaringerne med Sandimmun Neoral under graviditet er begrænsede. Som hovedregel må du ikke tage Sandimmun Neoral under graviditet. Hvis det er nødvendigt at tage denne medicin, vil din læge drøfte fordelene og de mulige risici ved at tage den under graviditet med dig.
- **Fortæl det til lægen, hvis du ammer.** Amning anbefales ikke under behandling med Sandimmun Neoral. Dette skyldes, at det aktive stof ciclosporin udskilles i mælken. Dette kan påvirke dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Sandimmun Neoral indeholder alkohol. Det kan påvirke evnen til at køre bil og betjene maskiner.

Sandimmun Neoral indeholder ethanol.

Sandimmun Neoral indeholder ca. 12,0 vol. % ethanol (alkohol), hvilket svarer til op til 500 mg pr. dosis, der anvendes til transplantationspatienter. Dette svarer til næsten 15 ml øl eller 5 ml vin pr. dosis.

Alkohol kan være skadeligt, hvis du har alkoholrelaterede problemer, epilepsi, hjerneskade, leverproblemer, eller hvis du er gravid eller ammer. Medicinen kan også være skadelig, hvis den gives til børn.

Sandimmun Neoral indeholder polyoxylet ricinusolie

Sandimmun Neoral indeholder polyoxylet ricinusolie, som kan give ubehag i maven eller diaré.

3. Sådan skal du tage Sandimmun Neoral

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Tag ikke mere end den anbefalede dosis.

Lægen justerer dosis omhyggeligt efter dine individuelle behov. For meget medicin kan påvirke dine nyrer. Du vil regelmæssigt få taget blodprøver og blive undersøgt på hospitalet, særligt efter en transplantation. Her får du mulighed for at tale med lægen om behandlingen og eventuelle problemer.

Så meget Sandimmun Neoral skal du tage

Lægen vil beregne din korrekte dosis Sandimmun Neoral. Det afhænger af din kropsvægt og hvad, du tager medicinen for. Lægen fortæller dig også, hvor ofte du skal tage din medicin.

- **Voksne:**

- Organ-, knoglemarvs eller stamcelletransplantation**

- Den totale daglige dosis er sædvanligvis mellem 2 mg og 15 mg pr. kilogram kropsvægt. Denne dosis fordeles på to doser.
 - Der anvendes ofte højere doser inden og umiddelbart efter transplantation. Lavere doser anvendes, så snart det transplanterede organ eller knoglemarv er stabiliseret.
 - Lægen vil justere din dosis, så den passer til dig. For at kunne gøre dette skal lægen muligvis tage nogle blodprøver.

- Endogen uveitis**

- Den totale daglige dosis er sædvanligvis mellem 5 mg og 7 mg pr. kilogram kropsvægt. Denne dosis fordeles på to doser.

- Nefrotisk syndrom**

- Den totale daglige dosis er sædvanligvis 5 mg pr. kilogram kropsvægt. Denne dosis fordeles på to doser. Hos patienter med nyreproblemer må den første dosis, der tages hver dag, ikke være på mere end 2,5 mg pr. kilogram kropsvægt.

- Svær leddegigt**

- Den totale daglige dosis er sædvanligvis mellem 3 mg og 5 mg pr. kilogram kropsvægt. Denne dosis fordeles på to doser.

- Psoriasis og atopisk dermatitis**

- Den totale daglige dosis er sædvanligvis mellem 2,5 mg og 5 mg pr. kilogram kropsvægt. Denne dosis fordeles på to doser.

- **Børn:**

- Nefrotisk syndrom**

- Den totale daglige dosis for børn er sædvanligvis 6 mg pr. kilogram kropsvægt. Denne dosis fordeles på to doser. Hos patienter med nyreproblemer må den første dosis, der tages hver dag, ikke være på mere end 2,5 mg pr. kilogram kropsvægt.

Du skal altid følge lægens anvisninger nøjagtigt, og du må aldrig selv ændre dosis. Heller ikke hvis du føler dig rask.

Skift fra Sandimmun til Sandimmun Neoral

Du har muligvis allerede taget et andet lægemiddel kaldet Sandimmun bløde kapsler eller Sandimmun oral opløsning. Din læge kan beslutte, at ændre dette lægemiddel til Sandimmun Neoral oral opløsning.

- Disse lægemidler indeholder alle ciclosporin som det aktive indholdsstof.
- Sandimmun Neoral er en forbedret formulering af ciclosporin sammenlignet med Sandimmun. Ciclosporin optages bedre i blodet fra Sandimmun Neoral, og det er mindre sandsynligt, at absorptionen bliver påvirket, når medicinen tages sammen med mad. Dette betyder, at mængden af ciclosporin i blodet forbliver mere konstant med Sandimmun Neoral end med Sandimmun.

Hvis din læge skifter dig fra Sandimmun til Sandimmun Neoral:

- Begynd ikke at tage Sandimmun igen, medmindre lægen siger det.
- Efter du er skiftet fra Sandimmun til Sandimmun Neoral vil din læge overvåge dig grundigere i en kort periode. Dette skyldes en ændring i den måde, som ciclosporin optages i blodet på. Lægen vil sikre, at du får den korrekte dosis, der passer til dine individuelle behov.

- Du kan opleve visse bivirkninger. Hvis det sker, skal du fortælle det til lægen eller på apoteket. Din dosis skal muligvis sænkes. Sænk aldrig selv din dosis, medmindre lægen har bedt dig om det.

Hvis din læge skifter dig fra en oral lægemiddelform af ciclosporin til en anden

Når du skifter fra en oral lægemiddelform af ciclosporin til en anden:

- Din læge vil overvåge dig grundigere i en kort periode.
- Du kan opleve visse bivirkninger. Hvis det sker, skal du fortælle det til lægen eller på apoteket. Din dosis skal muligvis ændres. Du må aldrig selv ændre din dosis, medmindre lægen har bedt dig om det.

Hvornår du skal tage Sandimmun Neoral

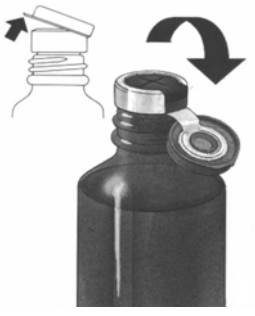
Tag Sandimmun Neoral **på samme tidspunkt hver dag**. Det er meget vigtigt, hvis du har fået en transplantation.

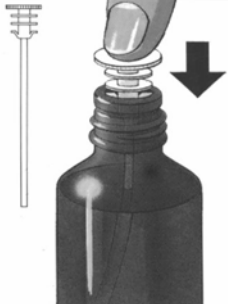
Sådan skal du tage Sandimmun Neoral

Din daglige dosis skal altid fordeles på 2 doser.

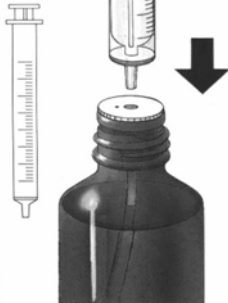
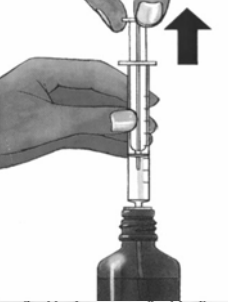
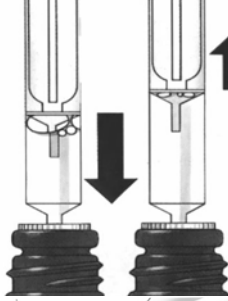
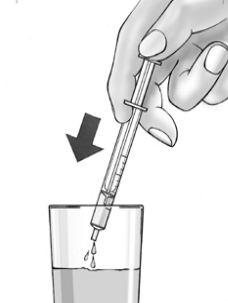
- Første gang, du tager medicinen, skal du følge trin 1 til 9.
- Ved efterfølgende brug skal du følge trin 5 til 9.

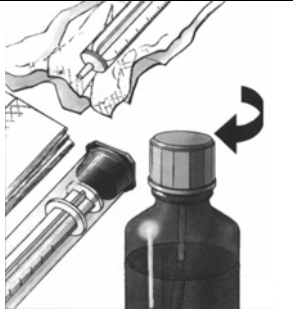
Åbning af en ny flaske med Sandimmun Neoral oral opløsning

1.	Løft flappen i midten af metalforseglingsringen.	
2.	Riv forseglingsringen helt af.	
3.	Fjern og kasser den sorte prop.	

4.	Pres slangen med den hvide prop godt ned i flaskehalsen.	
----	--	---

Opmåling af din dosis

5.	Vælg sprøjten i forhold til den dosis medicin, du skal opmåle: - Til 1 ml eller mindre skal 1 ml-sprøjten anvendes. - Til mere end 1 ml skal 4 ml-sprøjten anvendes. Isæt spidsen af sprøjten i den hvide prop.	
6.	Træk stemplet op, indtil du har trukket den korrekte dosis medicin op i sprøjten. - Den nederste del af stempelringen skal være ud for det mærke på sprøjten, som svarer til dosis af medicin.	
7.	Træk stemplet op og ned et par gange. - Dette fjerner eventuelle store luftbobler. Det gør ikke noget, hvis der stadig er nogle få små luftbobler tilbage. Det påvirker ikke dosis på nogen måde. Sørg for, at der er den korrekte dosis medicin i sprøjten. Fjern derefter sprøjten fra flasken.	
8.	Tryk derefter medicinen ud af sprøjten og ned i et lille glas med væske, gerne appelsin- eller æblejuice. - Sørg for, at sprøjten ikke kommer i kontakt med væsken i glasset. - Rør rundt og drik al indholdet i glasset med det samme.	

9.	Efter brug aftørres sprøjten på ydersiden med en tør klud. - Derefter anbringes sprøjten i hylstret igen. - Lad den hvide prop og røret blive siddende i flasken. - Flasken lukkes med den medfølgende hætte.	
----	---	---

Så længe skal du tage Sandimmun Neoral

Din læge vil fortælle dig, hvor længe du skal tage Sandimmun Neoral. Det afhænger af, om du tager det efter en transplantation eller for behandling af en alvorlig hudlidelse, leddegigt, uveitis eller nefrotisk syndrom. I forbindelse med alvorligt udslæt varer behandlingen typisk 8 uger.

Fortsæt med at tage Sandimmun Neoral, så længe din læge siger, at du skal gøre det.

Hvis du har spørgsmål om, hvor længe du skal tage Sandimmun Neoral, skal du tale med din læge eller apoteket.

Hvis du har taget for meget Sandimmun Neoral

Hvis du er kommet til at tage for meget medicin, skal du øjeblikkeligt fortælle det til din læge eller henvende dig på den nærmeste skadestue. Det kan være nødvendigt med lægebehandling.

Hvis du har glemt at tage Sandimmun Neoral

- Hvis du har glemt at tage en dosis, så tag den så snart, du kommer i tanke om det. Hvis det næsten er tid til næste dosis, skal du dog springe den glemte dosis over. Fortsæt derefter som normalt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Sandimmun Neoral

Hold ikke op med at tage Sandimmun Neoral, medmindre din læge siger det.

Du skal fortsætte med at tage Sandimmun Neoral, selvom du føler dig rask. Hvis du stopper behandlingen med Sandimmun Neoral, kan det øge risikoen for, at det transplanterede organ afstødes.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige.

Fortæl det øjeblikkeligt til lægen, hvis du oplever nogle af følgende alvorlige bivirkninger:

- Som anden medicin, der påvirker immunsystemet, kan ciclosporin påvirke kroppens evne til at bekæmpe infektioner; det kan også forårsage svulster eller andre kræfttyper, særligt i huden. Tegn på infektion kan være feber eller ondt i halsen.
- Synsændringer, manglende koordinationsevne, klodsethed, hukommelsestab, talebesvær eller manglende forståelse af, hvad andre siger, samt muskelsvaghed. Dette kan være tegn på en infektion i hjernen, som kaldes progressiv multifokal leukoencefalopati.
- Hjerneproblemer med tegn som fx krampeanfald, forvirring, desorientering, nedsat opmærksomhed, personlighedsændringer, uro, søvnløshed, synsændringer, blindhed, koma, lammelse af dele af eller hele kroppen, nakkestivhed, manglende koordinering med eller uden usædvanlig tale eller usædvanlige øjenbevægelser.

- Hævelse i det bagerste af øjnene. Dette kan være forbundet med sløret syn. Det kan også påvirke dit syn pga. det højere tryk inden i hovedet (benign intrakraniell hypertension).
- Leverproblemer og -skade med eller uden gul hud og øjne, kvalme, appetitløshed og mørk urin.
- Nyreproblemer, som kan nedsætte din urinproduktion betydeligt.
- Lavt niveau af røde blodlegemer eller blodplader. Tegnene omfatter bleg hud, træthedsfølelse, åndenød, mørk urin (dette er et tegn på nedbrydning af røde blodlegemer), blå mærker eller blødning uden åbenlys årsag, forvirring, desorientering, nedsat opmærksomhed og nyreproblemer.

Andre bivirkninger kan omfatte:

Meget almindelige bivirkninger: Disse bivirkninger kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer.

- Nyreproblemer.
- Forhøjet blodtryk.
- Hovedpine.
- Rystelser i kroppen, som du ikke kan kontrolleres.
- Kraftig hårvækst på kroppen og i ansigtet.
- Højt niveau af lipider i blodet.

Hvis nogle af disse bivirkninger giver dig betydelige gener, **skal du sige det til din læge.**

Almindelige bivirkninger: Disse bivirkninger kan forekomme hos mellem 1 og 10 ud af 100 personer.

- Krampeanfald.
- Leverproblemer.
- Højt blodsukker.
- Træthed.
- Manglende appetit.
- Kvalme, opkastning, mavesmerter, forstoppelse, diaré.
- Unormalt kraftig hårvækst.
- Akne, hedeure.
- Feber.
- Lavt niveau af hvide blodlegemer.
- Følelsesløshed eller snurrende fornemmelse.
- Muskelsmerter, muskelkramper.
- Mavesår.
- Vækst af tandkød, der kan dække dine tænder.
- Højt niveau af urinsyre eller kalium i blodet, lavt niveau af magnesium i blodet.

Hvis nogle af disse bivirkninger giver dig betydelige gener, **skal du sige det til din læge.**

Ikke almindelige bivirkninger: Disse bivirkninger kan forekomme hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 personer.

- Symptomer på hjernesygdom inklusiv pludselig krampeanfald, forvirring, søvnløshed, desorientering, synsforstyrrelser, bevidsthedstab, følelse af svage arme og ben, nedsat bevægelighed.
- Udslæt.
- Hævelser over hele kroppen.
- Vægtstigning.
- Lavt niveau af røde blodlegemer, lavt niveau af blodplader, som kan føre til øget risiko for blødning.

Hvis nogle af disse bivirkninger giver dig betydelige gener, **skal du sige det til din læge.**

Sjældne bivirkninger: Disse bivirkninger kan forekomme hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 personer.

- Nerveproblemer med følelsesløshed eller snurrende fornemmelse i fingre og tær.

- Betændelse i bugspytkirtlen med svære smerter i den øvre del af maven.
- Muskelsvaghed, tab af muskelstyrke, smerter i musklerne i ben eller hænder eller andre steder i kroppen.
- Ødelæggelse af røde blodlegemer, der giver nyreproblemer med symptomer som fx hævelse af ansigt, mave, hænder og/eller fødder, mindre vandladning, vejtrækningsbesvær, brystsmerter, krampeanfald, bevidsthedstab.
- Ændringer i menstruationscyklus, udvikling af bryster hos mænd.

Hvis nogle af disse bivirkninger påvirker dig i alvorlig grad, skal du **sige det til din læge**.

Meget sjældne bivirkninger: Disse bivirkninger kan forekomme hos mellem 1 og 10 ud af 100.000 personer.

- Hævelse i det bagerste af øjnene, som kan være forbundet med øget tryk inde i hovedet og synsforstyrrelser.

Hvis dette påvirker dig i alvorlig grad, **skal du sige det til din læge**.

Andre bivirkninger, hvor hyppigheden ikke kendes: Hyppigheden kan ikke anslås ud fra forhåndenværende data.

- Alvorlige leverproblemer både med og uden gule øjne og hud, kvalme, appetitmangel, mørk urin, hævelse i ansigt, fødder, hænder og/eller hele kroppen.
- Blødninger under huden eller blå mærker, pludselig blødning tilsyneladende uden nogen grund.
- Migræne eller kraftig hovedpine, ofte med kvalme og opkastning og lysfølsomhed.

Hvis nogle af disse bivirkninger giver dig betydelige gener, **skal du sige det til din læge**.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

Hos børn og teenagere kan endvidere ses følgende bivirkninger

Der forventes ikke yderligere bivirkninger hos børn og teenagere i forhold til hos voksne.

5. Opbevaring

- Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.
- Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen.
- Opbevares ved stuetemperatur (15°C til 30°C).
- Må ikke opbevares i køleskab. Må ikke opbevares ved under 20°C i mere end 1 måned. Dette skyldes, at produktet indeholder olier, som kan stivne ved lave temperaturer.
- Hvis medicinen ved en fejl stilles i et køleskab, skal den have stuetemperatur, inden den bruges igen. Flager eller lidt bundfald i medicinen påvirker ikke virkningen, eller om det er sikkert at bruge. Dosis kan stadig måles korrekt med sprøjten.
- Indholdet i flasken er stabilt i 2 måneder efter åbning. Efter 2 måneder skal du åbne en ny flaske.
- Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Sandimmun Neoral indeholder:

- Aktivt stof: ciclosporin. En ml oral opløsning indeholder 100 mg ciclosporin.
- Øvrige indholdsstoffer: DL-alfa-tokoferol, vandfri ethanol, propylenglycol, majsolie, mono-di-triglycerider, polyoxylet, hydrogenet ricinusolie.

Udseende og pakningsstørrelser

Sandimmun Neoral leveres som en oral opløsning. Det er en klar, svagt gulbrun væske.

Den fås i en 50 ml glasflaske med to sprøjter til opmåling af dosis.

- 1 ml-sprøjten bruges til at opmåle doser på 1 ml eller mindre. Hver afmærkning på sprøjten svarer til 0,05 ml. Det svarer til 5 mg ciclosporin.
- 4 ml-sprøjten bruges til at opmåle dosis på mere end 1 ml og op til 4 ml. Hver afmærkning på sprøjten svarer til 0,1 ml. Det svarer til 10 mg ciclosporin.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf.}

{fax}

{e-mail}

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

{Medlemslandets navn} {Lægemidlets navn}

{Medlemslandets navn} {Lægemidlets navn}

Denne indlægsseddel blev senest revideret <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}.>

[Udfyldes nationalt]