

VIÐAUKI III
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS,
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

Note:

This summary of product characteristics, labelling and package leaflet is the version valid at the time of Commission Decision.

After the Commission Decision the National Competent Authorities will update the product information as required.

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sandimmun og tengd heiti (sjá Viðauka I) 25 mg mjúk hylki
Sandimmun og tengd heiti (sjá Viðauka I) 50 mg mjúk hylki
Sandimmun og tengd heiti (sjá Viðauka I) 100 mg mjúk hylki
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 25 mg af ciclosporini.
Hjálparefni með þekkta verkun:
Etanól: 25 mg/hylki. Sandimmun mjúk hylki innihalda 12,8% v/v etanól (10,2% m/v).
Hvert hylki inniheldur 50 mg af ciclosporini.
Hjálparefni með þekkta verkun:
Etanól: 50 mg/hylki. Sandimmun mjúk hylki innihalda 12,8% v/v etanól (10,2% m/v).
Hvert hylki inniheldur 100 mg af ciclosporini.
Hjálparefni með þekkta verkun:
Etanól: 100 mg/hylki. Sandimmun mjúk hylki innihalda 12,8% v/v etanól (10,2% m/v).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mjúk hylki

Bleik, sporöskjulaga, mjúk gelatínuhylki
Maísgul, ílöng, mjúk gelatínuhylki
Antikbleik, ílöng, mjúk gelatínuhylki

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ábendingar fyrir líffæraígræðslu

Líffæraígræðsla

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

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

Beinmergsígræðsla

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

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

Ábendingar sem ekki tengjast líffæraígræðslu

Innræn æðahjúpsbólga

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

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

Nýrungaheilkenni

Stera-háð og stera-polið nýrungaheilkenni, vegna frumkomins sjúkdóms í nýrahnoðrum, svo sem nýrakvilla með lágmarksbreytingum (minimal change nephropathy), nýrahnoðrahersli staðbundið og í geira (focal and segmental glomerulosclerosis), eða himnu-nýrahnoðrabólgu (membranous glomerulonephritis).

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

Iktsýki

Meðferð við verulegri, virkri iktsýki.

Psoriasis

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

Ofnæmishúðbólga

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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

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

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

Líffæraígræðsla

Líffæraígræðsla

Hefja skal meðferð með Sandimmun innan 12 klst. fyrir skurðaðgerð með 10 til 15 mg/kg skammti, sem skipt er í 2 skammta. Halda skal áfram að gefa þennan sólarhringsskammt í 1 til 2 vikur eftir aðgerð, en eftir það skal minnka skammtinn smám saman samkvæmt blóðþéttni, í samræmi við staðbundnar viðmiðunarreglur varðandi ónæmisbælandi meðferð, þar til ráðlögðum viðhaldsskammti, sem er um það bil 2 til 6 mg/kg skipt í 2 skammta, er náð.

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

Beinmergsígræðsla

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

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

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

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

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

Ábendingar sem ekki tengjast líffæraígræðslu

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

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

Nauðsynlegt er að hafa reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi.

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

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

Venjulega íkomuleiðin er til inntöku um munn. Ef notað er innrennslisþykkni, lausn, skal gæta þess vandlega að gefa viðeigandi skammt í bláæð sem samsvarar skammtinum til inntöku. Ráðlagt er að leita ráða hjá lækni með reynslu af notkun ciclosporins.

Heildarsólarhringsskammturinn má aldrei vera stærri en 5 mg/kg nema hjá sjúklingum með innræna æðahjúpsbólgu sem eru í hættu á sjónskerðingu og hjá börnum með nýrungaheilkenni.

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

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

Innræn æðahjúpsbólga

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

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

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

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

Nýrungaheilkenni

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

Ef nýrnastarfsemi (að undanskilinni próteinmigu) er eðlileg, er ráðlagður sólarhringsskammtur eftirfarandi:

- fullorðnir: 5 mg/kg
- börn: 6 mg/kg

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

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

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

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

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

Iktsýki

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

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

Nota má Sandimmun ásamt litlum skömmtum af barksterum og/eða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) (sjá kafla 4.4). Einnig má nota Sandimmun ásamt litlum skammti af metotrexati sem gefinn er einu sinni í viku, hjá sjúklingum sem ekki svara metotrexati einu og sér nægilega vel. Í þessum tilvikum skal gefa upphafsskammtinn 2,5 mg/kg/sólarhring af Sandimmun, sem skipt er í 2 skammta, sem síðan má auka eftir því sem þol leyfir.

Psoriasis

Læknir með reynslu af greiningu og meðferð psoriasis skal hefja meðferð með Sandimmun. Meðferð við þessum sjúkdómi skal ákvarða einstaklingsbundið, því sjúkdómurinn er mjög breytilegur. Til að ná fram sjúkdómshléi er ráðlagður upphafsskammtur til inntöku 2,5 mg/kg/sólarhring, sem skipt er í 2 skammta. Hafi ekki náðst neinn bati eftir 1 mánuð má auka sólarhringsskammtinn smám saman í

mest 5 mg/kg. Hætta skal meðferð hjá sjúklingum með psoriasis sár, sem ekki sýna næga svörun innan 6 vikna þegar gefin eru 5 mg/kg/sólarhring, eða þegar virkur skammtur er ekki í samræmi við viðurkenndar leiðbeiningar varðandi öryggi (sjá kafla 4.4).

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

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

Ofnæmishúðbólga (atopic dermatitis)

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Allar ábendingar

Brotthvarf ciclosporins um nýru er mjög lítið og skert nýrnastarfsemi hefur ekki víðtæk áhrif á lyfjahvörf þess (sjá kafla 5.2). Vegna þess að það getur mögulega valdið eiturverkunum á nýru (sjá kafla 4.8) er ráðlagt að hafa náið eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Ábendingar sem ekki tengjast líffæraígræðslu

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

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

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

Börn

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

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

Aldraðir (65 ára og eldri)

Takmörkuð reynsla er af Sandimmun hjá öldruðum.

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

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

Lyfjagjöf

Til inntöku

Gleypa á Sandimmun hylki í heilu lagi.

4.3 Frábendingar

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

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Læknisfræðilegt eftirlit

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

Eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar

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

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

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

Sýkingar

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

beita skilvirkum fyrirbyggjandi ráðstöfunum og meðferðarúræðum, sérstaklega hjá sjúklingum á langvarandi samhliða meðferð með fleiri en einu ónæmisbælandi lyfi.

Eiturverkanir á nýru

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

Eiturverkanir á lifur

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

Aldraðir sjúklingar (65 ára og eldri)

Fylgjast skal sérstaklega vel með nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum.

Eftirlit með þéttni ciclosporins (sjá kafla 4.2)

Þegar Sandimmun er notað hjá líffæraþegum er reglulegt eftirlit með blóðþéttni ciclosporins mikilvæg öryggisráðstöfun. Æskilegast er að nota sértækt, einstofna mótefni (mæling á virka efninu sjálfu) til að hafa eftirlit með þéttni ciclosporins í heilblóði. Einnig er unnt að nota HPLC aðferð sem mælir virka efnið sjálft. Ef mælt er í plasma eða sermi skal beita stöðluðum aðferðum (tími og hitastig) við aðskilnaðinn. Í tengslum við stjórnun upphafsmeðferðar hjá lifraþegum er annað hvort notað sértæka, einstofna mótefnið eða samhliða mælingar með bæði sértæka, einstofna mótefninu og ósértæka, einstofna mótefninu, til að ákvarða skammt sem veitir næga ónæmisbælingu.

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

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

Háþrýstingur

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

Aukning á blóðfitum

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

Blóðkalíumhækkun

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

Blóðmagnesiúmlækkun

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

Þvagsýrudreyri (hyperuricaemia)

Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum með þvagsýrudreyra.

Lifandi veikluð bóluefni

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

Milliverkanir

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

Hafa skal eftirlit með eiturverkunum á nýru þegar meðferð er hafin með ciclosporini samhliða virkum efnum sem auka þéttni ciclosporins eða með efnum sem hafa samverkandi eituráhrif á nýru (sjá kafla 4.5).

Forðast skal samhliða notkun ciclosporins og tacrolimus (sjá kafla 4.5).

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

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

Sérstök hjálparefni: Polyoxyl 40 hert laxerólía

Sandimmun inniheldur polyoxyl 40 herta laxerólíu, sem getur valdið kviðverkjum og niðurgangi.

Sérstök hjálparefni: Etanól

Rúmmálsprósenta etanóls í Sandimmun er 12%. Hver 500 mg skammtur af Sandimmun inniheldur 500 mg af etanóli, sem samsvarar 15 ml af bjór eða 5 ml af léttvíni. Þetta getur verið skaðlegt fyrir áfengissjúklinga og þetta þarf að hafa í huga hjá þunguðum konum, konum með barn á brjósti, sjúklingum með lifrarsjúkdóma eða flogaveiki og börnum.

Sérstök hjálparefni: Sorbitól

Ef þú ert með frúktósaóþol skaltu láta lækinn vita áður en þú tekur lyfið, því það inniheldur sorbitól.

Viðbótarvarúðarreglur í tengslum við aðrar ábendingar en líffæraígræðslu

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (að undanskildum sjúklingum með nýrungaheilkenni með leyfilega skerðingu á nýrnastarfsemi), háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á, sýkingar sem ekki hefur náðst stjórn á eða hvers konar illkynja sjúkdóm, mega ekki fá ciclosporin.

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

Viðbótarvarúðarreglur við innræna æðahjúpsbólgu

Gæta skal varúðar við notkun Sandimmun hjá sjúklingum með Behçets æðahjúpsbólgu sem nær til tauga. Hafa skal náið eftirlit með taugastarfsemi hjá þessum sjúklingum.

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

Viðbótarvarúðarreglur við nýrungaheilkenni

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

Hjá sumum sjúklingum getur verið erfiðleikum háð að greina skerta nýrnastarfsemi af völdum Sandimmun, því nýrungaheilkennið getur sjálft valdið breytingum á nýrnastarfsemi. Þetta skýrir hvers vegna sést hafa mjög sjaldgæf tilvik vefjabreytinga í nýrum í tengslum við Sandimmun, án þess að sermisþéttni kreatínins sé aukin. Íhuga skal töku vefjasýnis úr nýrum hjá sjúklingum með steraháðan nýrnakvilla með óverulegum breytingum, sem fá meðferð með Sandimmun í meira en 1 ár.

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

Viðbótarvarúðarreglur við iktsýki

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

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

Viðbótarvarúðarreglur við psoriasis

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

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

Reynsla af notkun Sandimmun hjá börnum með psoriasis er takmörkuð.

Greint hefur verið frá illkynja sjúkdómum (einkum í húð) hjá psoriasis sjúklingum sem fá meðferð með ciclosporini, sem og hjá psoriasis sjúklingum sem fá meðferð með hefðbundnum ónæmisbælandi lyfjum. Komi fram meinsemdir í húð, sem ekki eru einkennandi fyrir psoriasis, en taldar eru geta verið illkynja eða forstíga illkynja sjúkdóma, skal taka vefjasýni áður en meðferð með Sandimmun hefst. Sjúklingum með illkynja breytingar eða forstíga illkynja breytinga í húð skal einungis veita meðferð

með Sandimmun að undangenginni meðferð þessara meinsemda og því aðeins að ekki sé völ á öðrum vænlegum meðferðarúrræðum.

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

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

Viðbótarvarúðarreglur við ofnæmishúðbólgu (atopic dermatitis)

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

Reynsla af notkun Sandimmun hjá börnum með ofnæmishúðbólgu er takmörkuð.

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

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

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

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

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

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

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

Notkun hjá börnum við öðrum ábendingum en líffæraígræðslu

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir við lyf

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

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

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

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

Lyf sem minnka þéttni ciclosporins

Búist er við að allir hvatar CYP3A4 og/eða P-glýkópróteins minnki þéttni ciclosporins. Dæmi um lyf sem minnka þéttni ciclosporins eru:

Barbiturlyf, carbamazepin, oxcarbazepin, fenytoin, nafcillin, sulfadimidin i.v., probucol, orlistat, Hypericum perforatum (jóhannesarjurt/jónsmessurunni, St. John's wort), ticlopidin, sulfinpyrazon, terbinafin og bosentan.

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

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

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

Lyf sem auka þéttni ciclosporins

Allir hemlar CYP3A4 og/eða P-glýkópróteins geta valdið aukinni þéttni ciclosporins. Dæmi eru: *Nicardipin, metoclopramid, getnaðarvarnalyf til inntöku, metylprednisolon (í stórum skömmtum), allopurinol, kolínsýra og kolínafleiður, proteasahemlar, imatinib, colcicin og nefazodon.*

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

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

Verapamil eykur þéttni ciclosporins í blóði 2 til 3 falt.

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

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

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

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

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

Milliverkanir við fæðu

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

Samhliða notkun sem eykur hættu á eiturverkunum á nýru

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

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

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

Áhrif ciclosporins á önnur lyf

Ciclosporin er hemill á CYP3A4, fjöllyfja útflæðisdæluna P-glýkóprótein (P-gp) og lífræn flutningsprótein anjóna. Samhliða notkun ciclosporins og lyfja sem eru hvarfefni CYP3A4, P-gp eða lífræn flutningsprótein anjóna getur aukið plasmabættni lyfja sem notuð eru samhliða og eru hvarfefni fyrir þetta ensím og/eða flutningsprótein.

Nokkur dæmi eru tilgreind hér á eftir:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Dýraránnsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun hjá rottum og kaninum.

Takmörkuð reynsla er af notkun Sandimmun á meðgöngu. Þungaðar konur sem fá ónæmisbælandi meðferð eftir líffæraígræðslu, þar með talið meðferð með ciclosporini og meðferð sem inniheldur ciclosporin, eru í hættu á að fæða fyrir tímann (<37. vikur).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um börn allt að u.þ.b. 7 ára aldri, sem voru útsett fyrir ciclosporini á fósturskeiði. Hjá þessum börnum voru nýrnastarfsemi og blóðþrýstingur eðlilegur. Hinsvegar hafa ekki verið gerðar fullnægjandi samanburðarrannsóknir hjá þunguðum konum og því má ekki nota Sandimmun á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en

hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Einnig skal hafa etanólinnihald lyfjaforma Sandimmun í huga hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ciclosporin berst yfir í brjóstamjólk. Einnig skal hafa etanólinnihald lyfjaforma Sandimmun í huga hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.4). Mæður sem eru á meðferð með Sandimmun mega ekki hafa barn á brjósti vegna þess að Sandimmun getur valdið alvarlegum aukaverkunum hjá börnum sem eru á brjósti. Vega skal og meta ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða stöðva tímabundið meðferð með lyfinu.

Frjósemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Sandimmun á frjósemi hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Sandimmun á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

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

Margar aukaverkanir ciclosporins eru skammtaháðar og unnt að draga úr þeim með því að minnka skammta. Almennt séð eru aukaverkanirnar hinar sömu hver svo sem ábendingin er, en tíðni þeirra og alvarleiki getur verið mismunandi. Vegna þess að nota þarf stærri upphafsskammta og lengri viðhaldsmeðferð þegar um er að ræða líffæraígræðslu eru aukaverkanir algengari og yfirleitt alvarlegri hjá líffæraþegum en hjá sjúklingum sem fá meðferð við öðrum ábendingum.

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

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

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

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)

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

Samantekt á aukaverkunum úr klínískum rannsóknum tekin saman í töflu

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

Tafla 1: Aukaverkanir í klínískum rannsóknum

Blóð og eitlar

Algengar	Hvítkornafæð
Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð, blóðleysi
Mjög sjaldgæfar	Heilkenni blóðlýsuþvageitrunar (haemolytic uraemic syndrome), rauðalosblóðleysi í öræðum (microangiopathic haemolytic anaemia)
Tíðni ekki þekkt*	Segaöræðakvilli (thrombotic microangiopathy), blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura)

Efnaskipti og næring

Mjög algengar	Blóðfituhækkun.
Algengar	Blóðsykurshækkun, lystarleysi, þvagsýruhækkun í blóði, kalíumhækkun í blóði, magnesíumlækkun í blóði

Taugakerfi

Mjög algengar	Skjálfti, höfuðverkur
Algengar	Krampar, breytt húðskyn
Sjaldgæfar	Heilakvilli þar með talið aftanvert afturkræft heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome), einkenni á borð við krampa, rugl, vistarfirringu, skertan viðbragðsflýti, æsing, svefnleysi, sjóntruflanir, barkarblindu, dá, lömunarsnert og hnykilslingur (cerebellar ataxia)
Mjög sjaldgæfar	Fjöлтаugakvilli í hreyfitaugum
Koma örsjaldan fyrir	Bjúgur í sjóntaugardoppu, þar með talið doppubjúgur, hugsanlega með sjónskerðingu vegna góðkynja þrýstingshækkunar innan höfuðkúpu
Tíðni ekki þekkt*	Mígreni

Æðar

Mjög algengar	Háþrýstingur
Algengar	Andlitsroði

Meltingarfæri

Algengar	Ógleði, uppköst, óþægindi í kvið/kviðverkir, niðurgangur, ofvöxtur í tannholdi, sár í meltingarvegi
Mjög sjaldgæfar	Brisbólga

Lifur og gall

Algengar	Truflun á lifrarsarfsemi (sjá kafla 4.4)
Tíðni ekki þekkt*	Eiturverkanir á lifur og lifrarskemmdir, þar með talið gallteppa, gula, lifrabólga og lifrabilun, sem í sumum tilvikum leiddi til dauða (sjá kafla 4.4)

Húð og undirhúð

Mjög algengar	Ofhæring
Algengar	Þrymlabólur, hárofvöxtur
Sjaldgæfar	Ofnæmisútbrot

Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar	Vöðvaverkir, vöðvakrampar
Mjög sjaldgæfar	Vöðvamáttleysi, vöðvakvilli

Nýru og þvaggfæri

Mjög algengar	Skert nýrnarsarfsemi (sjá kafla 4.4)
---------------	--------------------------------------

Æxlunarfæri og brjóst

Mjög sjaldgæfar	Truflun á tíðablæðingum, brjóstastækkun hjá körlum
-----------------	--

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar	Hiti, þreyta
Sjaldgæfar	Bjúgur, þyngdaraukning

* Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu þar sem tíðni aukaverkananna er ekki þekkt vegna þess að tilkynningarnar koma frá óþekktum heildarfjölda einstaklinga.

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu

Eftir markaðssetningu lyfsins hafa komið fram umbeðnar tilkynningar sem og tilkynningar af sjálfsdáðum, um eiturverkanir á lifur og lifrarskemmdir, þar með talið gallteppu, gulu, lifrabólgu og lifrabilun, hjá sjúklingum á meðferð með ciclosporini. Í flestum tilvikum var um að ræða sjúklinga

með aðra markverða samverkandi sjúkdóma, undirliggjandi sjúkdóma og aðra áhrifaþætti, sem gera tilfellið flóknari, eins og sýkingar og samhliða notkun lyfja sem geta valdið eiturverkunum á lifur. Í nokkrum tilvikum leiddi þetta til dauða, einkum hjá sjúklingum sem gengist höfðu undir líffæraígræðslu (sjá kafla 4.4).

Bráðar og langvinnar eiturverkanir á nýru

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

Börn

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

4.9 Ofskömmtnun

LD₅₀ eftir inntöku ciclosporins er 2.329 mg/kg hjá músum, 1.480 mg/kg hjá rottum og >1.000 mg/kg hjá kanínum. LD₅₀ eftir gjöf í bláæð er 148 mg/kg hjá músum, 104 mg/kg hjá rottum og 46 mg/kg hjá kanínum.

Einkenni

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

Meðferð

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Ciclosporin (einnig nefnt cyclosporin A) er hringlaga fjölpeptíð, gert úr 11 aminosýrum. Það er öflugt ónæmisbælandi lyf sem hjá dýrum lengir líftíma ósamgena ágræddrar húðar og ígrædds hjarta, nýra, briskirtils, beinmergs, smágirnis og lunga. Rannsóknir sýna að ciclosporin hamlar framgangi frumu-miðlaðra áhrifa, þ.á m. vefjaflutningsónæmi (allograft immunity), síðkomnu húðofnæmi, EAE (experimental allergic encephalomyelitis), liðabólgu af völdum Freunds ónæmisglæðis (Freund's adjuvant arthritis), hýsilssótt og myndun T-frumuháðra mótefna. Í frumum hamlar ciclosporin myndun og losun lymfókína, þar á meðal interleukín 2 (IL-2, vaxtarþáttur T-frumna). Svo virðist sem ciclosporin hamli ónæmisvirkum eítillfrumum sem eru í G₀ eða G₁ hluta frumuhringsins og hamli losun lymfókína úr virkjuðum T-frumum, en losun verður fyrir tilstilli mótefnavaka.

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

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir inntöku Sandimmun næst hámarksþéttni í blóði innan 1 til 6 klst. Heildaraðgengi eftir inntöku Sandimmun er 20 til 50%. Frásog ciclosporins er mismunandi og fæðuneysla getur haft áhrif á það. Fram kom um það til 37% aukning á AUC C_{max} þegar Sandimmun var gefið ásamt fituríkri máltíð. Innan meðferðarskammtabilsins var hámarksþéttni í plasma og flatarmál undir plasmabéttni/tíma ferli í réttu hlutfalli við skammtinn. Í heilblóði er sambandið hinsvegar ekki línulegt. Sandimmun mixtúra, lausn og mjúk gelatínuhylki eru jafngild. Breytileiki frá einum einstaklingi til annars og fyrir sama einstaklinginn er á bilinu 18 til 74%.

Dreifing

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

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

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

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

Börn

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í stöðluðum prófum sýndi ciclosporin hvorki stökkbreytandi né fósturskemmandi eiginleika þegar það var gefið til inntöku (rottum allt að 17 mg/kg/sólarhring og kaninum allt að 30 mg/kg/sólarhring). Við eiturskammta (hjá rottum 30 mg/kg/sólarhring og kaninum 100 mg/kg/sólarhring, til inntöku) hafði ciclosporin eiturvekanir á fósturvísa og fóstur sem komu fram í aukinni tíðni fósturláta fyrir got og aukinni tíðni afkvæmadauða eftir got, sem og í minnkaðri fósturþyngd ásamt tengdri skertri beinmyndun.

Í tveimur birtum, vísindalegum rannsóknum á kaninum sem voru útsettar fyrir ciclosporini á fósturskeiði (10 mg/kg/dag undir húð) kom fram að þær höfðu færri nýrunga, stækkuð nýru, háþrýsting og stöðugt versnandi nýrnastarfsemi allt fram að 35 vikna aldri. Hjá fósturum ungafullra rottna sem gefið var ciclosporin 12 mg/kg/dag í bláæð (tvöfaldur sá skammtur sem er ráðlagður til notkunar í bláæð handa mönnum) kom fram aukin tíðni gats í skilvegg milli slegla. Ekki hefur verið sýnt fram á þetta hjá öðrum dýrategundum og ekki er þekkt hvort þetta skiptir máli fyrir menn. Rannsóknir á rottum af báðum kynjum sýndu ekki skerta frjósemi.

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Etanól, vatnsfrítt
Maísolía, umestruð
Maísolía, hreinsuð

Hylkisskel

Rautt járnóxið (E172)
Títantvíóxið (E 171)
Glýseról 85%
Sorbitólsýróp, sérstakt
Gelatina

Innihald hylkis

Etanól, vatnsfrítt

Maísolía, umestruð
Maísolía hreinsuð

Hylkisskel

Svart járnoxíð (E172)
Títantvíoxíð (E171)
Glýseról 85%
Sorbitólsýróp, sérstakt
Gelatína

Innihald hylkis

Etanól, vatnsfrítt
Maísolía, umestruð
Maísolía hreinsuð

Hylkisskel

Rautt járnoxíð (E172)
Títantvíoxíð (E171)
Glýseról 85%
Sorbitólsýróp, sérstakt
Gelatína

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geyma skal hylkin í þynnunni þar til þau eru notuð og geyma skal þau við lægri hita en 30°C. Þegar þynna er opnuð finnst einkennandi lykt. Þetta er eðlilegt og þýðir ekki að það sé eitthvað að hylkjunum.

6.5 Gerð íláts og innihald

Tvöföld álpynna sem samanstendur af neðri hluta úr áli og efri hluta úr áli.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn og heimilisfang}

<{sími}>

<{bréfasími}>

<{netfang}>

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar.

1. HEITI LYFS

Sandimmun og tengd heiti (sjá Viðauka I) 100 mg/ml mixtúra, lausn
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af mixtúru, lausn inniheldur 100 mg af ciclosporini.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Etanól: 100 mg/ml. Sandimmun mixtúra, lausn 12,6% v/v etanól (10,0% m/v etanól).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn

Gulur eða gulbrúnleitur vökvi, tær eða með örliðu mjög fingerðu botnfalli.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ábendingar fyrir líffæraígræðslu

Líffæraígræðsla

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

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

Beinmergsígræðsla

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

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

Ábendingar sem ekki tengjast líffæraígræðslu

Innræn æðahjúpsbólga

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

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

Nýrungaheilkenni

Stera-háð og stera-polið nýrungaheilkenni, vegna frumkomins sjúkdóms í nýrahnoðrum, svo sem nýrakvilla með lágmarksbreytingum (minimal change nephropathy), nýrahnoðrahersli staðbundið og í geira (focal and segmental glomerulosclerosis), eða himnu-nýrahnoðrabólgu (membranous glomerulonephritis).

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

Iktsýki

Meðferð við verulegri, virkri iktsýki.

Psoriasis

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

Ofnæmishúðbólga

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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

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

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

Líffæraígræðsla

Líffæraígræðsla

Hefja skal meðferð með Sandimmun innan 12 klst. fyrir skurðaðgerð með 10 til 15 mg/kg skammti, sem skipt er í 2 skammta. Halda skal áfram að gefa þennan sólarhringsskammt í 1 til 2 vikur eftir aðgerð, en eftir það skal minnka skammtinn smám saman samkvæmt blóðþéttni, í samræmi við staðbundnar viðmiðunarreglur varðandi ónæmisbælandi meðferð, þar til ráðlögðum viðhaldsskammti, sem er um það bil 2 til 6 mg/kg skipt í 2 skammta, er náð.

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

Beinmergsígræðsla

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

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

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

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

Sumir sjúklingar fá hýsilssótt eftir að meðferð með ciclosporini er hætt, en þessir sjúklingar svara yfirleitt meðferðinni þegar hún er hafin að nýju. Í slíkum tilvikum skal í upphafi gefa 10 til 12,5 mg/kg hleðsluskammt til inntöku, sem fylgt er eftir með daglegri gjöf viðhaldsskammtsins, sem

áður hafði reynst fullnægjandi, til inntöku. Nota má litla skammta af Sandimmun til að meðhöndla væga, langvinna hýsilssótt.

Ábendingar sem ekki tengjast líffæraígræðslu

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

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

Nauðsynlegt er að hafa reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi.

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

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

Venjulega íkomuleiðin er til inntöku um munn. Ef notað er innrennslisþykki, lausn, skal gæta þess vandlega að gefa viðeigandi skammt í bláæð sem samsvarar skammtinum til inntöku. Ráðlagt er að leita ráða hjá lækni með reynslu af notkun ciclosporins.

Heildarsólarhringsskammturinn má aldrei vera stærri en 5 mg/kg nema hjá sjúklingum með innræna æðahjúpsbólgu sem eru í hættu á sjónskerðingu og hjá börnum með nýrungaheilkenni.

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

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

Innræn æðahjúpsbólga

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

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

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

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

Nýrungaheilkenni

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

Ef nýrnastarfsemi (að undanskilinni próteinmigu) er eðlileg, er ráðlagður sólarhringsskammtur eftirfarandi:

- fullorðnir: 5 mg/kg

- börn: 6 mg/kg

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

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

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

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

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

Iktsýki

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

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

Nota má Sandimmun ásamt litlum skömmtum af barksterum og/eða bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) (sjá kafla 4.4). Einnig má nota Sandimmun ásamt litlum skammti af metotrexati sem gefinn er einu sinni í viku, hjá sjúklingum sem ekki svara metotrexati einu og sér nægilega vel. Í þessum tilvikum skal gefa upphafsskammtinn 2,5 mg/kg/sólarhring af Sandimmun, sem skipt er í 2 skammta, sem síðan má auka eftir því sem þol leyfir.

Psoriasis

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

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

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

Ofnæmishúðbólga (atopic dermatitis)

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

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

Skript frá einu lyfjaformi ciclosporins til inntöku yfir í annað

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

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Allar ábendingar

Brotthvarf ciclosporins um nýru er mjög lítið og skert nýrnastarfsemi hefur ekki víðtæk áhrif á lyfjahvörf þess (sjá kafla 5.2). Vegna þess að það getur mögulega valdið eiturveikunum á nýru (sjá kafla 4.8) er ráðlagt að hafa náð eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Ábendingar sem ekki tengjast líffæraígræðslu

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

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

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

Börn

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

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

Aldraðir (65 ára og eldri)

Takmörkuð reynsla er af Sandimmun hjá öldruðum.

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

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

Lyfjagjöf

Til inntöku

Sandimmun mixtúru, lausn skal þynna í gleríláti (ekki plastíláti) með köldum súkkulaðidrykk, mjólk, ávaxtasafa eða gosdrykk rétt áður en hún er tekin inn, hræra vel í og drekka strax. Forðast skal að nota greipaldinsafa til að þynna með vegna hugsanlegrar milliverkunar við P450 ensímkerfið (sjá kafla 4.5). Mælisprautan má ekki komast í snertingu við þann drykk sem notaður er til blöndunar. Hreinsa skal glasið vel með meira af því sem notað er til að þynna lyfið til að tryggja að allt lyfið sé tekið inn. Ekki skal þvo mælisprautuna heldur þerra hana að utanverðu með þurri bréfpurrku til að fjarlægja dropa af lausninni sem eru á henni (sjá kafla 6.6).

Varúðarráðstafanir sem gera þarf áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið
Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

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

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Læknisfræðilegt eftirlit

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

Eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar

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

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

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

Sýkingar

Eins og önnur ónæmisbælandi lyf veldur ciclosporin því að sjúklingar verða sérstaklega næmir fyrir ýmsum bakteríu-, sveppa-, sníkjudýra- og veirusýkingum, oft af völdum tækifærissýkla. Virkjun dulinna polyomaveirusýkinga, sem getur leitt til polyomaveirutengds nýrnakvilla (PVAN), sérstaklega

BK-veiru nýrnakvilla (BKVN) eða ágengs fjölhreiðra hvítfrumnaheilakvilla (Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)) í tengslum við JC-veiru, hefur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með ciclosporini. Þessar sýkingar tengjast oft mikilli ónæmisbælingu og skal því hafa þær í huga við mismunagreiningu hjá þessum sjúklingum sem samhliða eru með minnkandi nýrnastarfsemi eða einkenni frá taugum. Greint hefur verið frá alvarlegum og banvænum tilvikum. Því er nauðsynlegt að beita skilvirkum fyrirbyggjandi ráðstöfunum og meðferðarúrráðum, sérstaklega hjá sjúklingum á langvarandi samhliða meðferð með fleiri en einu ónæmisbælandi lyfi.

Eiturverkanir á nýru

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

Eiturverkanir á lifur

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

Aldraðir sjúklingar (65 ára og eldri)

Fylgjast skal sérstaklega vel með nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum.

Eftirlit með þétni ciclosporins (sjá kafla 4.2)

Þegar Sandimmun er notað hjá líffæraþegum er reglulegt eftirlit með blóðþétni ciclosporins mikilvæg öryggisráðstöfun. Æskilegast er að nota sértækt, einstofna mótefni (mæling á virka efniinu sjálfu) til að hafa eftirlit með þétni ciclosporins í heilblóði. Einnig er unnt að nota HPLC aðferð sem mælir virka efnið sjálft. Ef mælt er í plasma eða sermi skal beita stöðluðum aðferðum (tími og hitastig) við aðskilnaðinn. Í tengslum við stjórnun upphafsmeðferðar hjá lifraþegum er annað hvort notað sértæka, einstofna mótefnið eða samhliða mælingar með bæði sértæka, einstofna mótefninu og ósértæka, einstofna mótefninu, til að ákvarða skammt sem veitir næga ónæmisbælingu.

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

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

Háþrýstingur

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

Aukning á blóðfitum

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

Blóðkalíumhækkun

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

Blóðmagnesiúmlækkun

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

Þvagsýrudreyri (hyperuricaemia)

Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum með þvagsýrudreyra.

Lifandi veikluð bóluefni

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

Milliverkanir

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

Hafa skal eftirlit með eiturverkunum á nýru þegar meðferð er hafin með ciclosporini samhliða virkum efnum sem auka þéttni ciclosporins eða með efnum sem hafa samverkandi eituráhrif á nýru (sjá kafla 4.5).

Forðast skal samhliða notkun ciclosporins og tacrolimus (sjá kafla 4.5).

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

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

Sérstök hjálparefni: Polyoxyl 40 hert laxerólía

Sandimmun inniheldur polyoxyl 40 herta laxerólíu, sem getur valdið kviðverkjum og niðurgangi.

Sérstök hjálparefni: Etanól

Rúmmálsprósenta etanóls í Sandimmun er 12%. Hver 500 mg skammtur af Sandimmun inniheldur 500 mg af etanóli, sem samsvarar 15 ml af bjór eða 5 ml af léttvíni. Þetta getur verið skaðlegt fyrir áfengissjúklinga og þetta þarf að hafa í huga hjá þunguðum konum, konum með barn á brjósti, sjúklingum með lifrarsjúkdóma eða flogaveiki og börnum.

Viðbótarvarúðarreglur í tengslum við aðrar ábendingar en líffæraígræðslu

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi (að undanskildum sjúklingum með nýrungaheilkenni með leyfilega skerðingu á nýrnastarfsemi), háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á, sýkingar sem ekki hefur náðst stjórn á eða hvers konar illkynja sjúkdóm, mega ekki fá ciclosporin.

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

Viðbótarvarúðarreglur við innræna æðahjúpsbólgu

Gæta skal varúðar við notkun Sandimmun hjá sjúklingum með Behçets æðahjúpsbólgu sem nær til tauga. Hafa skal náið eftirlit með taugastarfsemi hjá þessum sjúklingum.

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

Viðbótarvarúðarreglur við nýrungaheilkenni

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

Hjá sumum sjúklingum getur verið erfiðleikum háð að greina skerta nýrnastarfsemi af völdum Sandimmun, því nýrungaheilkennið getur sjálft valdið breytingum á nýrnastarfsemi. Þetta skýrir hvers vegna sést hafa mjög sjaldgæf tilvik vefjabreytinga í nýrum í tengslum við Sandimmun, án þess að sermisþéttni kreatínins sé aukin. Íhuga skal töku vefjasýnis úr nýrum hjá sjúklingum með steraháðan nýrnakvilla með óverulegum breytingum, sem fá meðferð með Sandimmun í meira en 1 ár.

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

Viðbótarvarúðarreglur við iktsýki

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

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

Viðbótarvarúðarreglur við psoriasis

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

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

Reynsla af notkun Sandimmun hjá börnum með psoriasis er takmörkuð.

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

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

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

Viðbótarvarúðarreglur við ofnæmishúðbólgu (atopic dermatitis)

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

Reynsla af notkun Sandimmun hjá börnum með ofnæmishúðbólgu er takmörkuð.

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

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

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

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

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

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

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

Notkun hjá börnum við öðrum ábendingum en líffæraígræðslu

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir við lyf

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

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

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

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

Lyf sem minnka þéttni ciclosporins

Búist er við að allir hvatar CYP3A4 og/eða P-glýkópróteins minnki þéttni ciclosporins. Dæmi um lyf sem minnka þéttni ciclosporins eru:

Barbiturlyf, carbamazepin, oxcarbazepin, fenytoin, nafcillin, sulfadimidin i.v., probucol, orlistat, Hypericum perforatum (jóhannesarjurt/jónsmessurunni, St. John's wort), ticlopidin, sulfapyrazon, terbinafin og bosentan.

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

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

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

Lyf sem auka þéttni ciclosporins

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

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

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

Verapamil eykur þéttni ciclosporins í blóði 2 til 3 falt.

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

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

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

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

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

Milliverkanir við fæðu

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

Samhliða notkun sem eykur hættu á eiturverkunum á nýru

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

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

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

Áhrif ciclosporins á önnur lyf

Ciclosporin er hemill á CYP3A4, fjöllyfja útflæðisdæluna P-glýkóprótein (P-gp) og lífræn flutningsprótein anjóna. Samhliða notkun ciclosporins og lyfja sem eru hvarfefni CYP3A4, P-gp eða lífræn flutningsprótein anjóna getur aukið plasmabéttni lyfja sem notuð eru samhliða og eru hvarfefni fyrir þetta ensím og/eða flutningsprótein.

Nokkur dæmi eru tilgreind hér á eftir:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun hjá rottum og kaninum.

Takmörkuð reynsla er af notkun Sandimmun á meðgöngu. Þungaðar konur sem fá ónæmisbælandi meðferð eftir líffæraígræðslu, þar með talið meðferð með ciclosporini og meðferð sem inniheldur ciclosporin, eru í hættu á að fæða fyrir tímann (<37. vikur).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um börn allt að u.þ.b. 7 ára aldri, sem voru útsett fyrir ciclosporini á fósturskeiði. Hjá þessum börnum voru nýrnastarfsemi og blóðþrýstingur eðlilegur. Hinsvegar hafa ekki verið gerðar fullnægjandi samanburðarrannsóknir hjá þunguðum konum og því má ekki nota Sandimmun á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Einnig skal hafa etanólinnihald lyfjaforma Sandimmun í huga hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.4).

Brjóstagjöf

Ciclosporin berst yfir í brjóstamjólk. Einnig skal hafa etanólinnihald lyfjaforma Sandimmun í huga hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.4). Mæður sem eru á meðferð með Sandimmun mega ekki hafa barn á brjósti vegna þess að Sandimmun getur valdið alvarlegum aukaverkunum hjá börnum sem eru á brjósti. Vega skal og meta ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða stöðva tímabundið meðferð með lyfinu.

Frjósemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Sandimmun á frjósemi hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Sandimmun á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

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

Margar aukaverkanir ciclosporins eru skammtaháðar og unnt að draga úr þeim með því að minnka skammta. Almenn séð eru aukaverkanirnar hinar sömu hver svo sem ábendingin er, en tíðni þeirra og alvarleiki getur verið mismunandi. Vegna þess að nota þarf stærri upphafsskammta og lengri viðhaldsmeðferð þegar um er að ræða líffæraígræðslu eru aukaverkanir algengari og yfirleitt alvarlegri hjá líffæraþegum en hjá sjúklingum sem fá meðferð við öðrum ábendingum.

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

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

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

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)

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

Samantekt á aukaverkunum úr klínískum rannsóknum tekin saman í töflu

Aukaverkanir úr klínískum rannsóknum (tafla 1) eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanirnar flokkaðar eftir tíðni, þær algengustu eru taldar upp fyrst. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Að auki eru tíðniflokkarnir fyrir hverja aukaverkun skilgreindir á eftirfarandi hátt (CIOMS III): Mjög algengar

($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir í klínískum rannsóknum

Blóð og eitlar

Algengar	Hvítkornafæð
Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð, blóðleysi
Mjög sjaldgæfar	Heilkenni blóðlýsuþvageitrunar (haemolytic uraemic syndrome), rauðalosblóðleysi í öræðum (microangiopathic haemolytic anaemia)
Tíðni ekki þekkt*	Segaöraðakvilli (thrombotic microangiopathy), blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura)

Efnaskipti og næring

Mjög algengar	Blóðfituhækkun.
Algengar	Blóðsykurshækkun, lystarleysi, þvagsýruhækkun í blóði, kalíumhækkun í blóði, magnesíumlækkun í blóði

Taugakerfi

Mjög algengar	Skjálfti, höfuðverkur
Algengar	Krampar, breytt húðskyn
Sjaldgæfar	Heilakvilli þar með talið aftanvert afturkræft heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome), einkenni á borð við krampa, rugl, vistarfirringu, skertan viðbragðsflýti, æsing, svefnleysi, sjóntruflanir, barkarblindu, dá, lömunarsnert og hnykilslingur (cerebellar ataxia)
Mjög sjaldgæfar	Fjöлтаugakvilli í hreyfitaugum
Koma örsjaldan fyrir	Bjúgur í sjóntaugardoppu, þar með talið doppubjúgur, hugsanlega með sjónskerðingu vegna góðkynja þrýstingshækkunar innan höfuðkúpu
Tíðni ekki þekkt*	Mígreni

Æðar

Mjög algengar	Háþrýstingur
Algengar	Andlitsroði

Meltingarfæri

Algengar	Ógleði, uppköst, óþægindi í kvið/kviðverkir, niðurgangur, ofvöxtur í tannholdi, sár í meltingarvegi
Mjög sjaldgæfar	Brisbólga

Lifur og gall

Algengar	Truflun á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4)
Tíðni ekki þekkt*	Eiturverkanir á lifur og lifrarskemmdir, þar með talið gallteppa, gula, lifrarbólga og lifrarbílun, sem í sumum tilvikum leiddi til dauða (sjá kafla 4.4)

Húð og undirhúð

Mjög algengar	Ofhæring
Algengar	Þrymlabólur, hárofvöxtur
Sjaldgæfar	Ofnæmisútbrot

Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar	Vöðvaverkir, vöðvakrampar
Mjög sjaldgæfar	Vöðvamáttleysi, vöðvakvilli

Nýru og þvaggfæri

Mjög algengar	Skert nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4)
---------------	--------------------------------------

Æxlunarfæri og brjóst

Mjög sjaldgæfar	Truflun á tíðablæðingum, brjóstastækkun hjá körlum
-----------------	--

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar	Hiti, þreyta
Sjaldgæfar	Bjúgur, þyngdaraukning

* Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu þar sem tíðni aukaverkananna er ekki þekkt vegna þess að tilkynningarnar koma frá óþekktum heildarfjölda einstaklinga.

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu

Eftir markaðssetningu lyfsins hafa komið fram umbeðnar tilkynningar sem og tilkynningar af sjálfsdáðum, um eiturvekanir á lifur og lifrarskemmdir, þar með talið gallteppu, gulu, lifrabólgu og lifrabilun, hjá sjúklingum á meðferð með ciclosporini. Í flestum tilvikum var um að ræða sjúklinga með aðra markverða samverkandi sjúkdóma, undirliggjandi sjúkdóma og aðra áhrifaþætti, sem gera tilfellið flóknari, eins og sýkingar og samhliða notkun lyfja sem geta valdið eiturvekunum á lifur. Í nokkrum tilvikum leiddi þetta til dauða, einkum hjá sjúklingum sem gengist höfðu undir líffæraígræðslu (sjá kafla 4.4).

Bráðar og langvinnar eiturvekanir á nýru

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

Börn

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

4.9 Ofskömmtnun

LD₅₀ eftir inntöku ciclosporins er 2.329 mg/kg hjá mús, 1.480 mg/kg hjá rottum og >1.000 mg/kg hjá kaninum. LD₅₀ eftir gjöf í bláæð er 148 mg/kg hjá mús, 104 mg/kg hjá rottum og 46 mg/kg hjá kaninum.

Einkenni

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

Meðferð

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Ciclosporin (einnig nefnt cyclosporin A) er hringlaga fjölpeptíð, gert úr 11 amínósýrum. Það er öflugt ónæmisbælandi lyf sem hjá dýrum lengir líftíma ósamgena ágræddrar húðar og ígrædds hjarta, nýra, briskirtils, beinmergs, smágirnis og lunga. Rannsóknir sýna að ciclosporin hamlar framgangi frummiðlaðra áhrifa, þ.á.m. vefjaflutningsónæmi (allograft immunity), síðkomnu húðofnæmi, EAE (experimental allergic encephalomyelitis), liðabólgu af völdum Freunds ónæmisglæðis (Freund's adjuvant arthritis), hýsilssótt og myndun T-frumuháðra mótefna. Í frumum hamlar ciclosporin myndun og losun lymfókína, þar á meðal interleukín 2 (IL-2, vaxtarþáttur T-frumna). Svo virðist sem

ciclosporin hamli ónæmisvirkum eítílfrumum sem eru í G_0 eða G_1 hluta frumuhringsins og hamli losun lymfókína úr virkjuðum T-frumum, en losun verður fyrir tilstilli mótefnavaka.

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

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku Sandimmun næst hámarksþéttni í blóði innan 1 til 6 klst. Heildaraðgengi eftir inntöku Sandimmun er 20 til 50%. Frásög ciclosporins er mismunandi og fæðuneysla getur haft áhrif á það. Fram kom um það til 37% aukning á AUC C_{max} þegar Sandimmun var gefið ásamt fituríkri máltíð. Innan meðferðarskammtabilsins var hámarksþéttni í plasma og flatarmál undir plasmabéttni/tíma ferli í réttu hlutfalli við skammtinn. Í heilblóði er sambandið hinsvegar ekki línulegt. Sandimmun mixtúra, lausn og mjúk gelatínuhylki eru jafngild. Breytileiki frá einum einstaklingi til annars og fyrir sama einstaklinginn er á bilinu 18 til 74%.

Dreifing

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

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

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Um það bil 2 til 3 föld aukning á útsetningu fyrir ciclosporini getur komið fram hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Í rannsókn sem gerð var hjá sjúklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm með

skorpulífur sem staðfest hefur verið með vefjasýni, var endanlegur helmingunartími 20,4 klst. (á bilinu 10,8 til 48,0 klst.) samanborið við 7,4 til 11,0 klst. hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum.

Börn

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í stöðluðum prófum sýndi ciclosporin hvorki stökkbreytandi né fósturskemmandi eiginleika þegar það var gefið til inntöku (rottum allt að 17 mg/kg/sólarhring og kaninum allt að 30 mg/kg/sólarhring). Við eiturskammta (hjá rottum 30 mg/kg/sólarhring og kaninum 100 mg/kg/sólarhring, til inntöku) hafði ciclosporin eiturvekanir á fósturvísa og fóstur sem komu fram í aukinni tíðni fósturláta fyrir got og aukinni tíðni afkvæmadauða eftir got, sem og í minnkaðri fósturþyngd ásamt tengdri skertri beinmyndun.

Í tveimur birtum, vísindalegum rannsóknum á kaninum sem voru útsettar fyrir ciclosporini á fósturskeiði (10 mg/kg/dag undir húð) kom fram að þær höfðu færri nýrunga, stækkuð nýru, háþrýsting og stöðugt versnandi nýrnastarfsemi allt fram að 35 vikna aldri. Hjá fósturum ungafullra rottna sem gefið var ciclosporin 12 mg/kg/dag í bláæð (tvöfaldur sá skammtur sem er ráðlagður til notkunar í bláæð handa mönnum) kom fram aukin tíðni gats í skilvegg milli slegla. Ekki hefur verið sýnt fram á þetta hjá öðrum dýrategundum og ekki er þekkt hvort þetta skiptir máli fyrir menn. Rannsóknir á rottum af báðum kynjum sýndu ekki skerta frjósemi.

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Etanól, vatnsfrítt
Maísolía, umestruð
Maísolía, hreinsuð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki má geyma mixtúruna, lausnina í kæli. Geyma má mixtúruna við stofuhita, ekki hærri hita en 30°C. Lítilsháttar botnfall sem getur myndast við geymslu hefur ekki áhrif á verkun og öryggi lyfsins. Eftir að flaskan hefur verið opnuð skal nota innihaldið innan 2 mánaða.

6.5 Gerð íláts og innihald

50 ml gulbrúnar glerflöskur með áltappa og gúmmítappa. Skammtabúnaður fylgir einnig með.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Í pakkningunni með Sandimmun mixtúru, lausn eru tvær sprautur til að mæla skammta. 1 ml sprautan er notuð til að mæla skammta sem eru 1 ml eða minna (hver 0,05 ml samsvarar 5 mg af ciclosporini). 4 ml sprautan er notuð til að mæla skammta sem eru stærri en 1 ml og allt upp í 4 ml (hver 0,1 ml samsvarar 10 mg af ciclosporini).

Fyrsta notkun Sandimmun mixtúru, lausnar

1. Lyftið flipanum sem er í miðjum málm-innsiglishringnum.



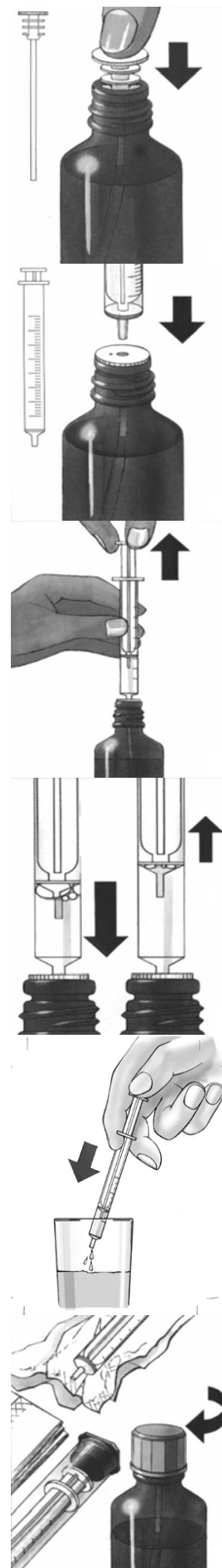
2. Rífið innsiglishringinn alveg af.



3. Fjarlægjið svarta gúmmítappann og fargið honum.



4. Þrýstið slöngunni með hvíta tappanum vel niður í flöskuhálsinn.
5. Veljið sprautu með tilliti til rúmmáls skammtsins sem á að nota. Ef skammturinn er 1 ml eða minni á að nota 1 ml sprautuna. Ef skammturinn er stærri en 1 ml á að nota 4 ml sprautuna. Setjið oddinn á sprautunni ofan í hvíta tappann.
6. Dragið upp tilskilið magn af lausninni (þannig að neðsti hluti stimpilsins nemi við tilskilið magn á kvarðanum á sprautunni).
7. Ef stórar loftbólur eru í mælisprautunni skal fjarlægja þær með því að þrýsta stimplinum niður og draga hann til baka, nokkrum sinnum, á meðan mælisprautan með tilætluðum skammti er enn föst við flöskuna. Ekki skiptir máli þótt nokkrar litlar loftbólur séu í mixtúrunni, það hefur engin áhrif á skammtinn.
8. Dælið lyfinu úr sprautunni í lítið glas sem vökvi hefur þegar verið settur í (ekki greipaldinsafi). Mælisprautan má ekki komast í snertingu við drykkinn. Blanda má lyfinu í drykkinn rétt áður en það er tekið inn. Hrærið í drykknum og drekkið hann strax að því loknu. Eftir að lyfinu hefur verið blandað í drykkinn skal drekka blönduna strax.
9. Eftir notkun skal einungis þessa ytra byrði mælisprautunnar með þurri bréfpurrku og koma henni síðan að nýju fyrir í umbúðunum. Hvíti tappinn og slangan eiga að vera áfram í flöskunni. Loka skal flöskunni með meðfylgjandi tappa.



Síðari notkun

Fylgið liðum 5 til 9.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn og heimilisfang}

<{sími}>

<{bréfasími}>

<{netfang}>

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar.

1. HEITI LYFS

Sandimmun og tengd heiti (sjá Viðauka I) 50 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

2. INNIHALDSLÝSING

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

Hjálparefni með þekkta verkun:

Etanól: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml innrennslisþykkni, lausn inniheldur um 34% v/v etanól (27,8% m/v etanól).

Fjölethoxýltengd laxerolía: 650 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn

Tært, gulbrúnt olíukennt þykkni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ábendingar fyrir líffæraígræðslu

Líffæraígræðsla

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

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

Beinmergsígræðsla

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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

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

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

Líffæraígræðsla

Líffæraígræðsla

Hefja skal meðferð með Sandimmun innan 12 klst. fyrir skurðaðgerð með 10 til 15 mg/kg skammti, sem skipt er í 2 skammta. Halda skal áfram að gefa þennan sólarhringsskammt í 1 til 2 vikur eftir aðgerð, en eftir það skal minnka skammtinn smám saman samkvæmt blóðþéttni, í samræmi við staðbundnar viðmiðunarreglur varðandi ónæmisbælandi meðferð, þar til ráðlögðum viðhaldsskammti, sem er um það bil 2 til 6 mg/kg skipt í 2 skammta, er náð.

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

Ef notað er Sandimmun innrennslisþykknir, lausn, er ráðlagður skammtur um það bil einn þriðji af samsvarandi Sandimmun skammti til inntöku, og ráðlagt er að skipta sjúklingum yfir á meðferð til inntöku eins fljótt og hægt er.

Beinmergsígræðsla

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

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

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

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

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

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Allar ábendingar

Brotthvarf ciclosporins um nýru er mjög lítið og skert nýrnastarfsemi hefur ekki víðtæk áhrif á lyfjahvörf þess (sjá kafla 5.2). Vegna þess að það getur mögulega valdið eiturveikunum á nýru (sjá kafla 4.8) er ráðlagt að hafa náð eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

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

Börn

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

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

Aldraðir (65 ára og eldri)

Takmörkuð reynsla er af Sandimmun hjá öldruðum.

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

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

Lyfjagjöf

Til notkunar í bláæð.

Ílát sem henta fyrir innrennslislausnina eru tilgreind í kafla 6.2

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

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

Nota á lyfið strax og lykja hefur verið opnuð. Farga skal þynntum innrennslislausnum eftir 24 klst.

Varúðarráðstafanir sem gera þarf áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið
Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

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

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

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Læknisfræðilegt eftirlit

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

Fjöletoxýltengd laxerolía og bráðaofnæmislík viðbrögð

Sandimmun innrennslisþykkni, lausn inniheldur fjöletoxýltengda laxerolíu, sem greint hefur verið frá að geti valdið bráðaofnæmislíkum viðbrögðum eftir gjöf í bláæð. Þessi viðbrögð geta verið roði í andliti og á bringu og lungnabjúgur sem ekki stafar frá hjarta, með bráðum öndunarerfiðleikum, mæði, hvæsandi öndun, breytingum á blóðþrýstingi og hraðslætti. Því skal gæta sérstakrar varúðar hjá sjúklingum sem hafa áður fengið lyf, með inndælingu eða innrennsli í bláæð, sem innihalda fjöletoxýltengda laxerolíu (t.d. lyf sem innihalda Cremophor[®] EL), sem og hjá sjúklingum sem hafa tilhneigingu til ofnæmis. Sjúklingar sem fá Sandimmun innrennslisþykkni, lausn eiga að vera undir stöðugu eftirliti í að minnsta kosti 30 mínútur eftir að innrennslisgjöf er hafin og með stuttu millibili eftir það. Komi fram bráðaofnæmi skal stöðva innrennslið. Adrenalínvatnslausn 1:1000 og súrefni skal vera aðgengilegt við rúmið. Fyrirbyggjandi meðferð með andhistamíni (H₁ + H₂ blokkum) áður en Sandimmun innrennslisþykkni, lausn er gefið, hefur einnig gefið góðan árangur við að koma í veg fyrir bráðaofnæmislík viðbrögð.

Eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar

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

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

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

Sýkingar

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

Eiturverkanir á nýru

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

Eiturverkanir á lifur

Sandimmun getur einnig valdið skammtaháðri, afturkræfri aukningu á sermisþéttni bilirubins og lifrarensíma (sjá kafla 4.8). Komið hafa fram vel rökstuddar tilkynningar um eiturverkanir á lifur og lifrarskemmdir, þar með talið gallteppu, gulu, lifrabólgu og lifrabílu, hjá sjúklingum á meðferð með ciclosporini. Í flestum tilvikum var um að ræða sjúklinga með markverða samverkandi sjúkdóma, undirliggjandi sjúkdóma og aðra áhrifaþætti sem gera tilfellin flóknari, eins og sýkingar og samhliða notkun lyfja sem geta valdið eiturverkunum á lifur. Í nokkrum tilvikum leiddi þetta til dauða, einkum

hjá sjúklingum sem gengist höfðu undir líffæraígræðslu (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal náið með þeim þáttum sem notaðir eru til að leggja mat á lifrarstarfsemi og óeðlileg gildi geta kallað á skammtaminnkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Aldraðir sjúklingar (65 ára og eldri)

Fylgjast skal sérstaklega vel með nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum.

Eftirlit með þéttni ciclosporins (sjá kafla 4.2)

Þegar Sandimmun er notað hjá líffæraþegum er reglulegt eftirlit með blóðþéttni ciclosporins mikilvæg öryggisráðstöfun. Æskilegast er að nota sértækt, einstofna mótefni (mæling á virka efniinu sjálfu) til að hafa eftirlit með þéttni ciclosporins í heilblóði. Einnig er unnt að nota HPLC aðferð sem mælir virka efnið sjálft. Ef mælt er í plasma eða sermi skal beita stöðluðum aðferðum (tími og hitastig) við aðskilnaðinn. Í tengslum við stjórnun upphafsmeðferðar hjá lifraþegum er annað hvort notað sértæka, einstofna mótefnið eða samhliða mælingar með bæði sértæka, einstofna mótefninu og ósértæka, einstofna mótefninu, til að ákvarða skammt sem veitir næga ónæmisbælingu.

Háþrýstingur

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

Aukning á blóðfitum

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

Blóðkalíumhækkun

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

Blóðmagnesiúmlækkun

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

Þvagsýrudreyri (hyperuricaemia)

Gæta skal varúðar við meðferð hjá sjúklingum með þvagsýrudreyra.

Lifandi veikluð bóluefni

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

Milliverkanir

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

Hafa skal eftirlit með eiturverkunum á nýru þegar meðferð er hafin með ciclosporini samhliða virkum efnum sem auka þéttni ciclosporins eða með efnum sem hafa samverkandi eituráhrif á nýru (sjá kafla 4.5).

Forðast skal samhliða notkun ciclosporins og tacrolimus (sjá kafla 4.5).

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

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

Sérstök hjálparefni: Polyoxyl 40 hert laxerólía

Sandimmun inniheldur polyoxyl 40 herta laxerólíu, sem getur valdið kviðverkjum og niðurgangi.

Sérstök hjálparefni: Etanól

Rúmmálsprósenta etanóls í Sandimmun er 12%. Hver 500 mg skammtur af Sandimmun inniheldur 500 mg af etanóli, sem samsvarar 15 ml af bjór eða 5 ml af léttvíni. Þetta getur verið skaðlegt fyrir áfengissjúklinga og þetta þarf að hafa í huga hjá þunguðum konum, konum með barn á brjósti, sjúklingum með lifrarsjúkdóma eða flogaveiki og börnum.

Notkun hjá börnum við öðrum ábendingum en líffæraígræðslu

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

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir við lyf

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

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

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

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

Lyf sem minnka þéttni ciclosporins

Búist er við að allir hvatar CYP3A4 og/eða P-glýkópróteins minnki þéttni ciclosporins. Dæmi um lyf sem minnka þéttni ciclosporins eru:

Barbiturlyf, carbamazepin, oxcarbazepin, fenytoin, nafcillin, sulfadimidin i.v., probucol, orlistat, Hypericum perforatum (jóhannesarjurt/jónsmessurunni, St. John's wort), ticlopidin, sulfapyrazon, terbinafin og bosentan.

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

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

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

Lyf sem auka þéttni ciclosporins

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

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

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

Verapamil eykur þéttni ciclosporins í blóði 2 til 3 falt.

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

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

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

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

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

Milliverkanir við fæðu

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

Samhliða notkun sem eykur hættu á eiturvekunum á nýru

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

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

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

Áhrif ciclosporins á önnur lyf

Ciclosporin er hemill á CYP3A4, fjöllyfja útflæðisdæluna P-glýkóprótein (P-gp) og lífræn flutningsprótein anjóna. Samhliða notkun ciclosporins og lyfja sem eru hvarfefni CYP3A4, P-gp eða lífræn flutningsprótein anjóna getur aukið plasmabéttni lyfja sem notuð eru samhliða og eru hvarfefni fyrir þetta ensím og/eða flutningsprótein.

Nokkur dæmi eru tilgreind hér á eftir:

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

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

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

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

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

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

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

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

Greint hefur verið frá aukinni sermisþéttni kreatíníns í rannsóknum þar sem *everolimus* eða *sirolimus* hafa verið notuð ásamt stærsta ráðlagða skammti ciclosporins í örfleyti. Þessi áhrif ganga oft til baka

Þegar skammtur ciclosporins er minnkaður. Everolimus og sirolimus höfðu óveruleg áhrif á lyfjahvörf ciclosporins. Samhliða notkun ciclosporins eykur blóðþéttni everolimus og sirolimus marktækt.

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

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

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

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

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

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

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstgjöf

Meðgangi

Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun hjá rottum og kaninum.

Takmörkuð reynsla er af notkun Sandimmun á meðgöngu. Þungaðar konur sem fá ónæmisbælandi meðferð eftir líffæraígræðslu, þar með talið meðferð með ciclosporini og meðferð sem inniheldur ciclosporin, eru í hættu á að fæða fyrir tímann (<37. vikur).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um börn allt að u.þ.b. 7 ára aldri, sem voru útsett fyrir ciclosporini á fósturskeiði. Hjá þessum börnum voru nýrnastarfsemi og blóðþrýstingur eðlilegur. Hinsvegar hafa ekki verið gerðar fullnægjandi samanburðarrannsóknir hjá þunguðum konum og því má ekki nota Sandimmun á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Einnig skal hafa etanólinnihald lyfjaforma Sandimmun í huga hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Ciclosporin berst yfir í brjóstamjólk. Einnig skal hafa etanólinnihald lyfjaforma Sandimmun í huga hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.4). Mæður sem eru á meðferð með Sandimmun mega ekki hafa barn á brjósti vegna þess að Sandimmun getur valdið alvarlegum aukaverkunum hjá börnum sem eru á brjósti. Vega skal og meta ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða stöðva tímabundið meðferð með lyfinu.

Frjósemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Sandimmun á frjósemi hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Sandimmun á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

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

Margar aukaverkanir ciclosporins eru skammtaháðar og unnt að draga úr þeim með því að minnka skammta. Almenn séð eru aukaverkanirnar hinar sömu hver svo sem ábendingin er, en tíðni þeirra og alvarleiki getur verið mismunandi. Vegna þess að nota þarf stærri upphafsskammta og lengri viðhaldsmeðferð þegar um er að ræða líffæraígræðslu eru aukaverkanir algengari og yfirleitt alvarlegri hjá líffæraþegum en hjá sjúklingum sem fá meðferð við öðrum ábendingum.

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

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

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

Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)

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

Samantekt á aukaverkunum úr klínískum rannsóknum tekin saman í töflu

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

Tafla 1: Aukaverkanir í klínískum rannsóknum

Blóð og eitlar

Algengar	Hvítkornafæð
Sjaldgæfar	Blóðflagnafæð, blóðleysi
Mjög sjaldgæfar	Heilkenni blóðlýsupvageitrunar (haemolytic uraemic syndrome), rauðalosblóðleysi í öræðum (microangiopathic haemolytic anaemia)
Tíðni ekki þekkt*	Segaöræðakvilli (thrombotic microangiopathy), blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura)

Efnaskipti og næring

Mjög algengar	Blóðfituhækkun.
Algengar	Blóðsykurshækkun, lystarleysi, þvagsýruhækkun í blóði, kalíumhækkun í blóði, magnesíumlækkun í blóði

Taugakerfi

Mjög algengar	Skjálfti, höfuðverkur
Algengar	Krampar, breytt húðskyn
Sjaldgæfar	Heilakvilli þar með talið aftanvert afturkræft heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome), einkenni á borð við krampa, rugl, vistarfirringu, skertan viðbragðsflýti, æsing, svefnleysi, sjóntruflanir, barkarblindu, dá, lömunarsnert og hnykilslingur (cerebellar ataxia)

Mjög sjaldgæfar	Fjöldaugakvilli í hreyfitaugum
Koma örsjaldan fyrir	Bjúgur í sjóntaugardoppu, þar með talið doppubjúgur, hugsanlega með sjónskerðingu vegna góðkynja þrýstingshækkunar innan höfuðkúpu

Tíðni ekki þekkt*

Æðar

Mjög algengar	Háþrýstingur
Algengar	Andlitsroði

Meltingarfæri

Algengar	Ógleði, uppköst, óþægindi í kvið/kviðverkir, niðurgangur, ofvöxtur í tannholdi, sár í meltingarvegi
Mjög sjaldgæfar	Brisbólga

Lifur og gall

Algengar	Truflun á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4)
Tíðni ekki þekkt*	Eiturverkanir á lifur og lifrarskemmdir, þar með talið gallteppa, gula, lifrabólga og lifrabilun, sem í sumum tilvikum leiddi til dauða (sjá kafla 4.4)

Húð og undirhúð

Mjög algengar	Ofhæring
Algengar	Þrymlabólur, hárofvöxtur
Sjaldgæfar	Ofnæmisútbrot

Stoðkerfi og stoðvefur

Algengar	Vöðvaverkir, vöðvakrampar
Mjög sjaldgæfar	Vöðvamáttleysi, vöðvakvilli

Nýru og þvagfæri

Mjög algengar	Skert nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4)
---------------	--------------------------------------

Æxlunarfæri og brjóst

Mjög sjaldgæfar	Truflun á tíðablæðingum, brjóstastækkun hjá körlum
-----------------	--

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar	Hiti, þreyta
Sjaldgæfar	Bjúgur, þyngdaraukning

* Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu þar sem tíðni aukaverkananna er ekki þekkt vegna þess að tilkynningarnar koma frá óþekktum heildarfjölda einstaklinga.

Aðrar aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu

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

Bráðar og langvinnar eiturverkanir á nýru

Sjúklingar á meðferð með kalcíneurín hemlum, þar með talið með ciclosporini og meðferð sem inniheldur ciclosporin, eru í aukinni hættu á bráðum eða langvinnum eiturverkunum á nýru. Greint hefur verið frá þessu í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu í tilvikum sem tengjast notkun Sandimmun. Þegar um bráðar eiturverkanir á nýru var að ræða var greint frá truflunum á jónafjafnvægi, svo sem kalíumhækkun í blóði, magnesíumlækkun í blóði og þvagsýruhækkun í blóði. Þegar um langvarandi formfræðilegar breytingar var að ræða fólu þær í sér glærhrörnun í

slagæðlingum (arteriolar hyalinos), píplurýrnun (tubular atrophy) og millivefsbandvefsmýndun (interstitial fibrosis) (sjá kafla 4.4).

Börn

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

4.9 Ofskömmtnun

LD₅₀ eftir inntöku ciclosporins er 2.329 mg/kg hjá músum, 1.480 mg/kg hjá rottum og >1.000 mg/kg hjá kaninum. LD₅₀ eftir gjöf í bláæð er 148 mg/kg hjá músum, 104 mg/kg hjá rottum og 46 mg/kg hjá kaninum.

Einkenni

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

Meðferð

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Ciclosporin (einnig nefnt cyclosporin A) er hringlaga fjölpeptíð, gert úr 11 amínósýrum. Það er öflugt ónæmisbælandi lyf sem hjá dýrum lengir líftíma ósamgena ágræddrar húðar og ígrædds hjarta, nýra, briskirtils, beinmergs, smágirnis og lunga. Rannsóknir sýna að ciclosporin hamlar framgangi frumu-miðlaðra áhrifa, þ.á m. vefjaflutningsónæmi (allograft immunity), síðkomnu húðofnæmi, EAE (experimental allergic encephalomyelitis), liðabólgu af völdum Freunds ónæmisglæðis (Freund's adjuvant arthritis), hýsilssótt og myndun T-frumuháðra mótefna. Í frumum hamlar ciclosporin myndun og losun lymfókína, þar á meðal interleukín 2 (IL-2, vaxtarþáttur T-frumna). Svo virðist sem ciclosporin hamli ónæmisvirkum eítelfrumum sem eru í G₀ eða G₁ hluta frumuhringsins og hamli losun lymfókína úr virkjuðum T-frumum, en losun verður fyrir tilstilli mótefnavaka.

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

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Dreifing

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

Umbrot

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

Brotthvarf

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

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

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

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

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

Börn

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í stöðluðum prófum sýndi ciclosporin hvorki stökkbreytandi né fósturskemmandi eiginleika þegar það var gefið til inntöku (rottum allt að 17 mg/kg/sólarhring og kaninum allt að 30 mg/kg/sólarhring). Við eiturskammta (hjá rottum 30 mg/kg/sólarhring og kaninum 100 mg/kg/sólarhring, til inntöku) hafði ciclosporin eiturvekanir á fósturvísa og fóstur sem komu fram í aukinni tíðni fósturláta fyrir got og aukinni tíðni afkvæmadauða eftir got, sem og í minnkaðri fósturþyngd ásamt tengdri skertri beinmyndun.

Í tveimur birtum, vísindalegum rannsóknum á kaninum sem voru útsettar fyrir ciclosporini á fósturskeiði (10 mg/kg/dag undir húð) kom fram að þær höfðu færri nýruna, stækkuð nýru, háþrýsting og stöðugt versnandi nýrnastarfsemi allt fram að 35 vikna aldri. Hjá fósturum ungafullra rottna sem gefið var ciclosporin 12 mg/kg/dag í bláæð (tvöfaldur sá skammtur sem er ráðlagður til

notkunar í bláæð handa mönnum) kom fram aukin tíðni gats í skilvegg milli slegla. Ekki hefur verið sýnt fram á þetta hjá öðrum dýrategundum og ekki er þekkt hvort þetta skiptir máli fyrir menn. Rannsóknir á rottum af báðum kynjum sýndu ekki skerta frjósemi.

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Etanól, vatnsfrítt
Macrogolglýseról ricinoleat/fjöletoxýltengd laxerolía

6.2 Ósamrýmanleiki

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

6.3 Geymslupól

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök hitaskilyrði eru við geymslu þessa lyfs. Geymið í upprunalegum umbúðum. Notað á innihald lykju strax og hún hefur verið opnuð. Eftir þynningu skal nota lausnina strax. Ef lausnin er ekki notuð strax eru geymsluskilyrði og geymslutími á ábyrgð notandans og aldrei skal geyma lausnina lengur en í 24 klst. við 2°C til 8°C, nema þynning hafi farið fram við stýrða og gildaða smitgát.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glær glerlykja (gler af gerð I).
[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Þynna á þykknið í jafnþrýstinni saltvatnslausn eða 5% glúkósalausn í hlutfallinu 1:20 til 1:100 og gefa með hægu innrennsli í bláæð á u.þ.b. 2 til 6 klst. Farga skal þynntum innrennslislausnum eftir 24 klst.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn og heimilisfang}

<{sími}>

<{bréfasími}>

<{netfang}>

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar.

ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA

1. HEITI LYFS

Sandimmun og tengd heiti (sjá Viðauka I) 25 mg mjúk hylki
Sandimmun og tengd heiti (sjá Viðauka I) 50 mg mjúk hylki
Sandimmun og tengd heiti (sjá Viðauka I) 100 mg mjúk hylki

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ciclosporin

2. VIRK(T) EFNI

Ciclosporin

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur etanól (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum).

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mjúk hylki

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

8. FYRNINGARDAGSETNING

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn og heimilisfang}

{sími}

{bréfasími}

{netfang}

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

13. LOTUNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM**ÞYNNUR****1. HEITI LYFS**

Sandimmun og tengd heiti (sjá Viðauka I) 25 mg mjúk hylki

Sandimmun og tengd heiti (sjá Viðauka I) 50 mg mjúk hylki

Sandimmun og tengd heiti (sjá Viðauka I) 100 mg mjúk hylki

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ciclosporin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn}

3. FYRNINGARDAGSETNING

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

4. LOTUNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

5. ANNAÐ

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG MERKIMIÐI Á FLÖSKU**

1. HEITI LYFS

Sandimmun og tengd heiti (sjá Viðauka I) 100 mg/ml mixtúra, lausn

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ciclosporin

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 100 mg af ciclosporini.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur etanól (sjá nánari upplýsingar í fylgiseðlinum).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúra, lausn sem inniheldur 100 mg af ciclosporini í hverjum ml.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

8. FYRNINGARDAGSETNING

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn og heimilisfang}

{sími}

{bréfasími}

{netfang}

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

13. LOTUNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA

1. HEITI LYFS

Sandimmun og tengd heiti (sjá Viðauka I) 50 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ciclosporin

2. VIRK(T) EFNI

Hver lykja inniheldur 50 mg/ml af ciclosporini.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: Vatnsfrítt etanól, macrogolglýseról ricinoleat/fjöletoxýltengd laxerolía.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn sem inniheldur 50 mg af ciclosporini í hverjum ml.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

8. FYRNINGARDAGSETNING

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Nafn og heimilisfang}

{sími}

{bréfasími}

{netfang}

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

13. LOTUNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Sandimmun og tengd heiti (sjá Viðauka I) 50 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Ciclosporin
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

3. FYRNINGARDAGSETNING

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

4. LOTUNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6. ANNÐ

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Sandimmun 25 mg mjúk hylki
Sandimmun 50 mg mjúk hylki
Sandimmun 100 mg mjúk hylki

ciclosporin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Sandimmun og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Sandimmun
3. Hvernig nota á Sandimmun
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sandimmun
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Sandimmun og við hverju það er notað

Upplýsingar um Sandimmun

Lyfið heitir Sandimmun. Það inniheldur virka efnið ciclosporin. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast ónæmisbælandi lyf. Þessi lyf eru notuð til að draga úr ónæmissvörun líkamans.

Við hverju Sandimmun er notað og hvernig Sandimmun verkar

- **Ef þú hefur gengist undir líffæra-, beinmergs- eða stofnfrumuígræðslu**, hefur Sandimmun áhrif á ónæmissvörun líkamans. Sandimmun kemur í veg fyrir að líkaminn hafni ígræddu líffæri með því að hindra myndun ákveðinna fruma sem venjulega myndu ráðast á ígrædda vefinn.
- **Ef þú ert með sjálfsónæmissjúkdóm**, þar sem ónæmissvörun líkamans ræðst á eigin frumur líkamans, stöðvar Sandimmun þetta ónæmissvar. Slíkir sjúkdómar eru m.a. augnsjúkdómar sem geta valdið blindu (innræn æðahjúpsbólga, þar með talið Behçets æðahjúpsbólga), alvarleg tilvik ákveðinna húðsjúkdóma (ofnæmishúðbólga, exem eða psoriasis), alvarleg iktsýki og nýrnasjúkdómur sem kallast nýrungaheilkenni.

2. Áður en byrjað er að nota Sandimmun

Ef þú ert að nota Sandimmun í kjölfar líffæraígræðslu mun því einungis vera ávísað af lækni með reynslu af líffæraígræðslum og/eða sjálfsónæmissjúkdómum.

Leiðbeiningarnar í þessum fylgiseðli geta verið mismunandi eftir því hvort þú ert að nota lyfið eftir líffæraígræðslu eða við sjálfsónæmissjúkdómi.

Fylgdu nákvæmlega öllum leiðbeiningum læknisins. Þær geta verið aðrar en þær almennu upplýsingar sem koma fram í þessum fylgiseðli.

Ekki má nota Sandimmun:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ciclosporini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- með vörum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, jónsmessurunna, St John's Wort).
- með lyfjum sem innihalda *dabigatran etexilat* (notað til að koma í veg fyrir blóðtappa eftir skurðaðgerð) eða *bosentan* og *aliskiren* (notuð til að lækka blóðþrýsting).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ekki nota Sandimmun og **láta lækninn vita**. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækninn áður en þú notar Sandimmun.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Áður en meðferð með Sandimmun hefst og meðan á henni stendur skaltu láta lækninn strax vita:

- ef þú ert með einhver einkenni sýkingar, svo sem hita eða særindi í hálsi. Sandimmun bælir ónæmiskerfið og getur einnig haft áhrif á getu líkamans til að verjast sýkingum.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm. Læknirinn mun reglulega framkvæma blóðrannsókn og getur breytt skammtinum ef þörf krefur.
- ef þú færð háan blóðþrýsting. Læknirinn mun mæla blóðþrýstinginn reglulega og getur ávísað þér lyfi til að lækka blóðþrýsting ef þörf krefur.
- ef þú ert með lítið af magnesíum í líkamanum. Læknirinn gæti sagt þér að taka magnesíumuppbót, sérstaklega stuttu eftir aðgerðina ef þú hefur gengist undir líffæraígræðslu.
- ef þú ert með mikið af kalíum í blóðinu.
- ef þú ert með þvagsýrugigt.
- ef þú þarft að fara í bólusetningu.

Ef eitthvað af ofangreindu á við áður en meðferð með Sandimmun hefst eða meðan á meðferðinni stendur, skaltu láta lækninn strax vita.

Sólarljós og sólarvörn

Sandimmun bælir ónæmiskerfið. Það eykur líkur á að fá krabbamein, einkum í húð og eitlum. Þú skalt takmarka veru í sól og útfjólubláu ljósi með því að:

- Vera í viðeigandi fatnaði sem skýlir húðinni.
- Bera oft á þig sólarvörn með háum varnarstuðli.

Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú tekur Sandimmun:

- ef þú ert með eða hefur verið með áfengisvandamál.
- ef þú ert með flogaveiki.
- ef þú ert með einhvern lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert þunguð.
- ef þú ert með barn á brjósti.
- ef þessu lyfi hefur verið ávísað handa barni.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss), skaltu láta lækninn vita áður en þú tekur Sandimmun. Þetta er vegna þess að lyfið inniheldur áfengi (sjá kaflann hér á eftir „Sandimmun inniheldur etanol“).

Eftirlit meðan á meðferð með Sandimmun stendur

Læknirinn mun fylgjast með:

- **magni ciclosporins í blóði**, sérstaklega ef þú hefur fengið ígrætt líffæri,
- **blóðþrýstingi** áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferðinni stendur,
- **lifrar- og nýrnastarfsemi**,
- **blóðfitum**.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Sandimmun verkar eða af hverju þessu lyfi hefur verið ávísað handa þér, skaltu spyrja lækninn.

Að auki, ef þú ert að nota Sandimmun við öðru en líffæraígræðslu (t.d. miðlægri eða baklægri æðahjúpsbólgu og Behçets æðahjúpsbólgu, ofnæmishúðbólgu, alvarlegri iktsýki eða nýrungaheilkenni) skaltu ekki nota Sandimmun:

- ef þú ert með nýrnasjúkdóm (nema nýrungaheilkenni).
- ef þú ert með sýkingu sem ekki hefur náðst stjórn á með lyfjum.
- ef þú ert með einhverja gerð krabbameins.
- ef þú ert með háan blóðþrýsting (háþrýsting) sem ekki hefur náðst stjórn á með lyfjum. Ef þú færð háan blóðþrýsting meðan á meðferð stendur og ekki næst stjórn á honum skal lækinn stöðva meðferðina með Sandimmun.

Ekki taka Sandimmun ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Sandimmun.

Ef þú ert á meðferð við Behçets æðahjúpsbólgu mun lækinn fylgjast sérstaklega vel með þér ef þú ert með einkenni frá taugum (t.d. aukna gleymsku, persónuleikabreytingar sem koma fram með tímanum, geðsveiflur eða skapsveiflur, sviðatilfinningu í útlimum, minnkaða tilfinningu í útlimum, náladofa í útlimum, máttleysi í útlimum, breytingar á göngulagi, höfuðverk með eða án ógleði og uppkasta, sjóntruflanir þar með talið takmarkaðar hreyfingar augans).

Lækinn mun hafa náði eftirlit með þér ef þú ert öldruð/aldraður og ert á meðferð við psoriasis eða ofnæmishúðbólgu. Ef Sandimmun hefur verið ávísað til að meðhöndla psoriasis eða ofnæmishúðbólgu hjá þér, mátt þú ekki verða fyrir UVB-geislum eða vera í ljóslyfjameðferð meðan á meðferðinni stendur.

Börn og unglingar

Ekki má nota Sandimmun handa börnum við sjúkdómum sem ekki tengjast líffæraígræðslu, nema til meðferðar við nýrungaheilkenni.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Takmörkuð reynsla er af notkun Sandimmun hjá öldruðum sjúklingum. Lækinn skal hafa eftirlit með nýrnastarfsemi. Ef þú ert eldri en 65 ára og ert með psoriasis eða ofnæmishúðbólgu, átt þú einungis að fá meðferð með Sandimmun ef sjúkdómurinn er mjög alvarlegur.

Notkun annarra lyfja samhliða Sandimmun

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Segðu lækni eða lyfjafræðingnum sérstaklega frá því ef þú ert að nota eitthvert eftirtalinna lyfja áður en meðferð með Sandimmun hefst, eða meðan á meðferðinni stendur:

- Lyf sem hafa áhrif á magn kalíums í líkamanum. Þetta eru m.a. lyf sem innihalda kalíum, kalíumuppbót, bjúgtöflur (þvagræsandi lyf) sem kallast kalíumsparandi þvagræsilyf, og sum lyf sem lækka blóðþrýsting.
- Metotrexat. Það er notað við æxlum, verulegum psoriasis og verulegri iktsýki.
- Lyf sem auka eða minnka magn ciclosporins (sem er virka efnið í Sandimmun) í blóði. Lækinn gæti mælt magn ciclosporins í blóði þegar þú byrjar á meðferð með öðrum lyfjum eða þegar meðferð með þeim lýkur.
 - Lyf sem geta aukið magn ciclosporins í blóði eru m.a.: sýklalyf (svo sem erytromycin eða azytromycin), sveppalyf (voriconazol og itraconazol), lyf við hjartasjúkdómum eða háum blóðþrýstingi (diltiazem, nicardipin, verapamil og amiodaron), metoclopramid (notað við ógleði), getnarðarvarnarlyf til inntöku, danazol (notað við tíðaröskunum), lyf við þvagsýrugigt (allopurinol), kolínsýra og afleiður (notað við gallsteinum), próteasahemlar sem notaðir eru til að meðhöndla HIV-sýkingu, imatinib (notað við hvítblæði eða æxlum), colcicin og telaprevir (til meðferðar við lifrabólgu C).
 - Lyf sem geta dregið úr magni ciclosporins í blóði eru m.a.: barbitúröt (notuð til að hjálpa þér að sofa), sum flogaveikilyf (svo sem carbamazepin eða fenytoin), octreotid (notað við æsavexti eða taugainnkirtlaæxlum í meltingarvegi), sýklalyf sem notuð eru við berklum,

orlistat (notað til að auðvelda þyngdartap), náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, jónsmessurunni, St. John's wort), ticlopidin (notað eftir heilablóðfall), ákveðin lyf sem lækka blóðþrýsting (bosentan) og terbinafin (sveppalyf sem notað er við sveppasýkingum í tám og nöglum).

- Lyf sem geta haft áhrif á nýrnastarfsemi. Þetta eru m.a.: lyf við bakteríum (gentamycin, tobramycin og ciprofloxacin), sveppalyf sem innihalda amfotericin B, lyf sem notuð eru við þvagfærasýkingum og innihalda trimetoprim, krabbameinslyf sem innihalda melfalan, lyf sem notuð eru til að draga úr magasýrum (lyf af flokki H_2 -viðtakablokka sem hamla myndun magasýru), tacrolimus, verkjalyf (bólagueyðandi verkjalyf sem ekki eru sterar, svo sem diclofenac), fibrínsýrulyf (notuð til að draga úr blóðfitu).
- Nifedipin. Notað við of háum blóðþrýstingi og hjartaverkjum. Þú gætir fengið bólgu í tannholdið sem getur vaxið yfir tennurnar ef þú tekur nifedipin meðan þú ert á meðferð með ciclosporini.
- Digoxin (notað við hjartasjúkdómum, lyf sem lækka kólesteról (HMG-CoA redúktasahemlar sem einnig kallast statín), prednisolon, etoposíð (notað við krabbameini), repaglinid (sykursýkilyf), ónæmisbælandi lyf (everolimus og sirolimus), ambrisentan og ákveðin krabbameinslyf sem kallast antracyclin (svo sem doxorubicin).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Sandimmun.

Notkun Sandimmun með mat eða drykk

Ekki má taka Sandimmun með greipaldini eða greipaldinsafa. Það er vegna þess að það getur haft áhrif á verkun Sandimmun.

Meðganga og brjóstagjöf

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun ræða við þig hugsanlega áhættu sem fylgir því að taka Sandimmun á meðgöngu.

- **Segðu læknum frá því ef þú ert þunguð eða ætlar að verða þunguð.** Reynsla af meðferð með Sandimmun á meðgöngu er takmörkuð. Almenn ætti ekki að nota Sandimmun á meðgöngu. Ef það er nauðsynlegt fyrir þig að nota þetta lyf mun læknirinn ræða við þig um ávinning og áhættu sem fylgir því að nota lyfið á meðgöngu.
- **Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti.** Ekki er ráðlagt að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Sandimmun stendur. Það er vegna þess að ciclosporin, sem er virka efnið í lyfinu, fer yfir í brjóstamjól. Þetta getur haft áhrif á barnið.

Akstur og notkun véla

Sandimmun inniheldur áfengi. Þetta getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Sandimmun inniheldur etanól

Rúmmálsprósenta etanóls (alkóhóls) í Sandimmun er 12,0%, þ.e. allt að 500 mg í hverjum skammti sem notaður er hjá líffæraþegum. Þetta samsvarar því sem næst 15 ml bjórs eða 5 ml léttvins í hverjum skammti.

Áfengi getur verið skaðlegt ef þú ert áfengissjúklingur, með flogaveiki, heilaskaða, lifrarsjúkdóm eða ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti. Það getur einnig verið skaðlegt ef þetta lyf er gefið börnum.

Sandimmun inniheldur laxerolíu

Sandimmun inniheldur laxerolíu, sem getur valdið magaverkjum og niðurgangi.

Sandimmun inniheldur sorbitól

Ef þú ert með óþol fyrir einhverjum sykrum skaltu láta lækinn vita áður en þú tekur lyfið.

3. Hvernig nota á Sandimmun

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.
Ekki taka meira en ráðlagðan skammt.

Læknirinn aðlagar skammt lyfsins vandlega að þínum þörfum. Of mikið af lyfinu getur haft áhrif á nýrun. Þú þarft reglulega að fara í blóðrannsóknir og á spítalann, sérstaklega eftir líffæraígræðslu. Þetta gefur þér tækifæri til að ræða við lækinn um meðferðina og ræða öll vandamál sem geta komið upp.

Hve mikið á að nota af Sandimmun

Læknirinn mun ákveða rétta skammtinn af Sandimmun fyrir þig. Skammturinn er háður líkamsþyngd og við hverju þú ert að nota lyfið. Læknirinn mun einnig segja þér hversu oft þú átt að taka lyfið.

- **Hjá fullorðnum:**

- Líffæra-, beinmergs- eða stofnfrumuígræðsla**

- Heildarsólarhringsskammturinn er yfirleitt á bilinu 2 mg til 15 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar. Heildarskammtinum er skipt í tvo skammta.
 - Yfirleitt eru gefnir stærri skammtar fyrir og rétt eftir líffæraígræðsluna. Minni skammtar eru notaðir þegar ígrædda líffærið eða beinmergurinn er orðinn stöðugur.
 - Læknirinn mun aðlaga skammtinn þannig að hann henti þér. Til að gera þetta getur verið að læknirinn þurfi að láta framkvæma blóðrannsóknir.

- Innræn æðahjúpsbólga**

- Heildarsólarhringsskammturinn er yfirleitt á bilinu 5 mg til 7 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar. Heildarskammtinum er skipt í tvo skammta.

- Nýrungaheilkenni**

- Heildarsólarhringsskammturinn fyrir fullorðna er yfirleitt 5 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar. Heildarskammtinum er skipt í tvo skammta. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á fyrsti skammturinn sem tekinn er á hverjum degi ekki að vera stærri en 2,5 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar.

- Alvarleg iktýki**

- Heildarsólarhringsskammturinn er yfirleitt á bilinu 3 mg til 5 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar. Heildarskammtinum er skipt í tvo skammta.

- Psoriasis og ofnæmishúðbólga**

- Heildarsólarhringsskammturinn er yfirleitt á bilinu 2,5 mg til 5 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar. Heildarskammtinum er skipt í tvo skammta.

- **Hjá börnum:**

- Nýrungaheilkenni**

- Heildarsólarhringsskammturinn fyrir börn er yfirleitt 6 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar. Heildarskammtinum er skipt í tvo skammta. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á fyrsti skammturinn sem tekinn er á hverjum degi ekki að vera stærri en 2,5 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar.

Fylgdu nákvæmlega leiðbeiningum læknisins og breyttu aldrei skammtinum sjálf/sjálfur, jafnvel þótt þér líði vel.

Ef læknirinn skiptir af einu lyfjaformi ciclosporins til inntöku yfir á annað

Eftir að skipt hefur verið af einu lyfjaformi ciclosporins til inntöku yfir á annað:

- Læknirinn mun hafa náði eftirlit með þér í skamman tíma.
- Þú gætir fengið einhverjar aukaverkanir. Ef það gerist skaltu segja læknum eða lyfjafræðingi frá því. Það gæti þurft að breyta skammtinum. Þú mátt aldrei breyta skammtinn sjálf/sjálfur, nema læknirinn hafi gefið fyrirmæli um það.

Hvenær taka á Sandimmun

Taktu Sandimmun á sama tíma á hverjum degi. Þetta er mjög mikilvægt ef þú hefur gengist undir líffæraígræðslu.

Hvernig taka á Sandimmun

Alltaf á að taka sólarhringsskammtin í 2 aðskildum skömmtum.

Taktu hylkin úr þynnunni. Gleyptu hylkin í heilu lagi með vatni.

Hve lengi á að nota Sandimmun

Læknirinn mun segja þér hversu lengi þú þarft að nota Sandimmun. Þetta fer eftir því hvort þú ert að nota það eftir líffæraígræðslu eða við alvarlegum húðsjúkdómi, iktsýki, æðahjúpsbólgu eða nýrungahelkenni. Við alvarlegum útbrotum stendur meðferðin yfirleitt yfir í 8 vikur.

Haltu áfram að nota Sandimmun eins lengi og læknirinn segir til um.

Ef þú hefur spurningar um hversu lengi þú átt að nota Sandimmun, skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur, fyrir slysi, of mikið af lyfinu, skaltu strax láta lækinn vita eða fara á næstu bráðamóttöku á sjúkrahúsi. Þú gætir þurft læknishjálp.

Ef gleymist að nota Sandimmun

- Ef þú gleymir að taka skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ef það er hinsvegar næstum kominn tími á næsta skammt, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Síðan skaltu halda áfram eins og áður.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Sandimmun

Ekki hætta að nota Sandimmun nema læknirinn segi til um það.

Haltu áfram að nota Sandimmun jafnvel þótt þér líði vel. Ef þú hættir að nota Sandimmun getur það aukið hættuna á að líkaminn hafni ígrædda líffærinu.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

Segðu læknum strax frá því ef þú finnur fyrir einhverri af eftirtöldum alvarlegum aukaverkunum:

- Eins og við á um önnur lyf sem verka á ónæmiskerfið getur ciclosporin haft áhrif á getu líkamans til að verjast sýkingum og getur valdið æxlum eða öðrum krabbameinum, einkum í húð. Einkenni sýkingar geta verið hiti eða særindi í hálsi.
- Breytingar á sjón, skortur á samhæfingu, klaufaskapur, minnistap, erfiðleikar með tal eða að skilja hvað aðrir segja og vöðvamáttleysi. Þetta geta verið einkenni sýkingar í heila sem kallast ágengur fjölhreiðra hvítfrumnaheilakvilli (Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)).
- Kvillar í heila með einkennum svo sem krömpum, ringlun, vistarfirringu, skertum viðbragðsflýti, persónuleikabreytingum, æsingi, syfju, breytingum á sjón, blindu, dái, lömum í hluta líkamans eða alls líkamans, stífum hnakka, skorti á samhæfingu með eða án óeðlilegs tals eða augnhreyfinga.
- Þroti aftast í auganu. Þetta getur tengst þokusýn. Það getur einnig haft áhrif á sjón vegna aukins þrýstings inni í höfðinu (góðkynja háþrýstingur innan höfuðkúpu).
- Lifrarsjúkdómar og lifrarskemmdir með eða án gulrar húðar og augna, ógleði, minnkuð matarlyst og dökkleitt þvag.
- Nýrnasjúkdómar, sem geta dregið mikið úr magni þess þvags sem nýrun mynda.

- Fækkun rauðra blóðkorna eða blóðflagna. Einkennin eru m.a. fól húð, þreyta, mæði, dökkleitt þvag (þetta er einkenni niðurbrots rauðra blóðkorna), marblettir eða blæðingar án augljósrar ástæðu, ringlun, vistarfirring, minni árvekni og nýrnasjúkdómar.

Aðrar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar aukaverkanir: Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum.

- Nýrnasjúkdómar.
- Hár blóðþrýstingur.
- Höfuðverkur.
- Skjálfti í líkamanum sem þú hefur ekki stjórn á.
- Mikill vöxtur líkams- og andlitshára.
- Mikið magn af blóðfitu.

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Algengar aukaverkanir: Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 einstaklingum.

- Flog (krampar).
- Lifrarsjúkdómar.
- Hár blóðsykur.
- Þreyta.
- Lystarleysi.
- Ógleði, uppköst, kviðverkir, hægðatregða, niðurgangur.
- Mikill hárvöxtur.
- Þrymlabólur, hitasteypur.
- Hiti.
- Fá hvít blóðkorn.
- Dofi eða náladofi.
- Verkir í vöðvum, vöðvakrampar.
- Magasár.
- Ofvöxtur í tannholdi sem getur hulið tennurnar.
- Mikið af þvagsýru og kalíum í blóði, lítið af magnesíum í blóði

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Sjaldgæfar aukaverkanir: Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 einstaklingum.

- Einkenni heilasjúkdóma þar með talið skyndileg flog, ringlun, svefnleysi, vistarfirring, sjóntruflanir, meðvitundarleysi, máttleysistilfinning í útlimum, skert hreyfigeta.
- Útbrot.
- Almennur þroti.
- Þyngdaraukning.
- Fækkun rauðra blóðkorna, fækkun blóðflagna sem getur aukið hættu á blæðingu.

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir: Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 einstaklingum.

- Taugasjúkdómar ásamt dofa eða náladofa í fingrum og tám.
- Brisbólga ásamt verulegum verkjum í efri hluta kviðar.
- Vöðvamáttleysi, minni vöðvastyrkur, verkir í vöðvum í fótleggjum eða höndum eða einhversstaðar annarsstaðar í líkamanum.
- Eyðilegging rauðra blóðkorna, sem felur í sér nýrnasjúkdóma með einkennum eins og þrota í andliti, maga, höndum og/eða fótum, minnkuðum þvaglátum, öndunarerfiðleikum, brjóstverkjum, krömpum og meðvitundarleysi.

- Breytingar á tíðahring, brjóstastækkun hjá körlum.

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir: Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100.000 einstaklingum.

- Þroti aftast í auganu sem getur tengst auknum þrýstingi í höfðinu og sjóntruflunum.

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Aðrar aukaverkanir af óþekktri tíðni: Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum.

- Alvarlegir lifrarsjúkdómar, með eða án gulnunar augna eða húðar, ógleði, minnkuð matarlyst, dökkleitt þvag, þroti í andliti, fótum, höndum og/eða öllum líkamanum.
- Blæðing undir húð eða fjólubláir húðfleckir, skyndilegar blæðingar án augljósrar ástæðu.
- Mígreni eða verulegur höfuðverkur oft ásamt ógleði og uppköstum og ljósnæmi.

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Ekki er búist við neinum öðrum aukaverkunum hjá börnum og unglingum en hjá fullorðnum.

5. Hvernig geyma á Sandimmun

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.
- Ekki skal geyma hylkin á heitum stað (hámarkshiti er 30°C)
- Geymið hylkin í þynnunum. Ekki taka þau úr þynnunum fyrr en þau eru tekin inn.
- Þegar þynna er opnuð finnst einkennandi lykt. Þetta er eðlilegt og þýðir ekki að það sé eitthvað að hylkjunum.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Sandimmun inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ciclosporin. Hvert hylki inniheldur 25 mg af ciclosporini.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - o Innihald hylkis: Etanól, vatnsfrítt; maísolía, umestruð; maísolía, hreinsuð.
 - o Hylkisskel: Rautt járnoxíð (E172); títantvíoxíð (E171); glýseról 85%; sorbitólsýróp, sérstakt; gelatína.
- Virka innihaldsefnið er ciclosporin. Hvert hylki inniheldur 50 mg af ciclosporini.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - o Innihald hylkis: Etanól, vatnsfrítt; maísolía, umestruð; maísolía, hreinsuð.
 - o Hylkisskel: Gult járnoxíð (E172); títantvíoxíð (E171); glýseról 85%; sorbitólsýróp, sérstakt; gelatína.
- Virka innihaldsefnið er ciclosporin. Hvert hylki inniheldur 100 mg af ciclosporini.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - o Innihald hylkis: Etanól, vatnsfrítt; maísolía, umestruð; maísolía, hreinsuð.
 - o Hylkisskel: Rautt járnoxíð (E172); títantvíoxíð (E171); glýseról 85%; sorbitólsýróp, sérstakt; gelatína.

Lýsing á útliti Sandimmun og pakkningastærðir

Sandimmun 25 mg mjúk hylki eru bleik og sporöskjulaga.

Sandimmun 50 mg mjúk hylki eru maísgul og ílöng.

Sandimmun 100 mg mjúk hylki eru antikbleik og ílöng.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Heiti og heimilisfang}

{sími}

{bréfasími}

{netfang}

Þetta lyf hefur markaðsleyfi í löndum Evrópska efnahagssvæðisins undir eftirfarandi heitum:

{Nafn aðildarlands} {Heiti lyfs}

{Nafn aðildarlands} {Heiti lyfs}

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ} í {mánuður ÁÁÁÁ}

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Sandimmun 100 mg/ml mixtúra, lausn

ciclosporin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Sandimmun og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Sandimmun
3. Hvernig nota á Sandimmun
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sandimmun
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Sandimmun og við hverju það er notað

Upplýsingar um Sandimmun

Lyfið heitir Sandimmun. Það inniheldur virka efnið ciclosporin. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast ónæmisbælandi lyf. Þessi lyf eru notuð til að draga úr ónæmissvörun líkamans.

Við hverju Sandimmun er notað og hvernig Sandimmun verkar

- **Ef þú hefur gengist undir líffæra-, beinmergs- eða stofnfrumuígræðslu**, hefur Sandimmun áhrif á ónæmissvörun líkamans. Sandimmun kemur í veg fyrir að líkaminn hafni ígræddu líffæri með því að hindra myndun ákveðinna fruma sem venjulega myndu ráðast á ígrædda vefinn.
- **Ef þú ert með sjálfsónæmissjúkdóm**, þar sem ónæmissvörun líkamans ræðst á eigin frumur líkamans, stöðvar Sandimmun þetta ónæmissvar. Slíkir sjúkdómar eru m.a. augnsjúkdómar sem geta valdið blindu (innræn æðahjúpsbólga, þar með talið Behçets æðahjúpsbólga), alvarleg tilvik ákveðinna húðsjúkdóma (ofnæmishúðbólga, exem eða psoriasis), alvarleg iktsýki og nýrnasjúkdómur sem kallast nýrungaheilkenni.

2. Áður en byrjað er að nota Sandimmun

Ef þú ert að nota Sandimmun í kjölfar líffæraígræðslu mun því einungis vera ávísað af lækni með reynslu af líffæraígræðslum og/eða sjálfsónæmissjúkdómum.

Leiðbeiningarnar í þessum fylgiseðli geta verið mismunandi eftir því hvort þú ert að nota lyfið eftir líffæraígræðslu eða við sjálfsónæmissjúkdómi.

Fylgdu nákvæmlega öllum leiðbeiningum læknisins. Þær geta verið aðrar en þær almennu upplýsingar sem koma fram í þessum fylgiseðli.

Ekki má nota Sandimmun:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ciclosporini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

- með vörum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, jónsmessurunna, St John's Wort).
- með lyfjum sem innihalda *dabigatran etexilat* (notað til að koma í veg fyrir blóðtappa eftir skurðaðgerð) eða *bosentan* og *aliskiren* (notuð til að lækka blóðþrýsting).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ekki nota Sandimmun og **láta lækninn vita**. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækninn áður en þú notar Sandimmun.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Áður en meðferð með Sandimmun hefst og meðan á henni stendur skaltu láta lækninn strax vita:

- ef þú ert með einhver einkenni sýkingar, svo sem hita eða særindi í hálsi. Sandimmun bælir ónæmiskerfið og getur einnig haft áhrif á getu líkamans til að verjast sýkingum.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm. Læknirinn mun reglulega framkvæma blóðrannsókn og getur breytt skammtinum ef þörf krefur.
- ef þú færð háan blóðþrýsting. Læknirinn mun mæla blóðþrýstinginn reglulega og getur ávísað þér lyfi til að lækka blóðþrýsting ef þörf krefur.
- ef þú ert með lítið af magnesíum í líkamanum. Læknirinn gæti sagt þér að taka magnesíumuppbót, sérstaklega stuttu eftir aðgerðina ef þú hefur gengist undir líffæraígræðslu.
- ef þú ert með mikið af kalíum í blóðinu.
- ef þú ert með þvagsýrugigt.
- ef þú þarft að fara í bólusetningu.

Ef eitthvað af ofangreindu á við áður en meðferð með Sandimmun hefst eða meðan á meðferðinni stendur, skaltu láta lækninn strax vita.

Sólarljós og sólarvörn

Sandimmun bælir ónæmiskerfið. Það eykur líkur á að fá krabbamein, einkum í húð og eitlum. Þú skalt takmarka veru í sól og útfjólubláu ljósi með því að:

- Vera í viðeigandi fatnaði sem skýlir húðinni.
- Bera oft á þig sólarvörn með háum varnarstuðli.

Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú tekur Sandimmun:

- ef þú ert með eða hefur verið með áfengisvandamál.
- ef þú ert með flogaveiki.
- ef þú ert með einhvern lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert þunguð.
- ef þú ert með barn á brjósti.
- ef þessu lyfi hefur verið ávísað handa barni.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss), skaltu láta lækninn vita áður en þú tekur Sandimmun. Þetta er vegna þess að lyfið inniheldur áfengi (sjá kaflann hér á eftir „Sandimmun inniheldur etanól“).

Eftirlit meðan á meðferð með Sandimmun stendur

Læknirinn mun fylgjast með:

- **magni ciclosporins í blóði**, sérstaklega ef þú hefur fengið ígrætt líffæri,
- **blóðþrýstingi** áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferðinni stendur,
- **lifrar- og nýrnastarfsemi**,
- **blóðfitum**.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Sandimmun verkar eða af hverju þessu lyfi hefur verið ávísað handa þér, skaltu spyrja lækninn.

Að auki, ef þú ert að nota Sandimmun við öðru en líffæraígræðslu (t.d. miðlægri eða baklægri æðahjúpsbólgu og Behçets æðahjúpsbólgu, ofnæmishúðbólgu, alvarlegri iktsýki eða nýrungaheilkenni) skaltu ekki nota Sandimmun:

- ef þú ert með nýrnasjúkdóm (nema nýrungaheilkenni).
- ef þú ert með sýkingu sem ekki hefur náðst stjórn á með lyfjum.
- ef þú ert með einhverja gerð krabbameins.
- ef þú ert með háan blóðþrýsting (háþrýsting) sem ekki hefur náðst stjórn á með lyfjum. Ef þú færð háan blóðþrýsting meðan á meðferð stendur og ekki næst stjórn á honum skal lækinn stöðva meðferðina með Sandimmun.

Ekki taka Sandimmun ef eitthvað af ofangreindu á við um þig. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Sandimmun.

Ef þú ert á meðferð við Behçets æðahjúpsbólgu mun lækinn fylgjast sérstaklega vel með þér ef þú ert með einkenni frá taugum (t.d. aukna gleymsku, persónuleikabreytingar sem koma fram með tímanum, geðsveiflur eða skapsveiflur, sviðatilfinningu í útlimum, minnkaða tilfinningu í útlimum, náladofa í útlimum, máttleysi í útlimum, breytingar á göngulagi, höfuðverk með eða án ógleði og uppkasta, sjóntruflanir þar með talið takmarkaðar hreyfingar augans).

Lækinn mun hafa náði eftirlit með þér ef þú ert öldruð/aldraður og ert á meðferð við psoriasis eða ofnæmishúðbólgu. Ef Sandimmun hefur verið ávísað til að meðhöndla psoriasis eða ofnæmishúðbólgu hjá þér, mátt þú ekki verða fyrir UVB-geislum eða vera í ljóslýfjameðferð meðan á meðferðinni stendur.

Börn og unglingar

Ekki má nota Sandimmun handa börnum við sjúkdómum sem ekki tengjast líffæraígræðslu, nema til meðferðar við nýrungaheilkenni.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Takmörkuð reynsla er af notkun Sandimmun hjá öldruðum sjúklingum. Lækinn skal hafa eftirlit með nýrnastarfsemi. Ef þú ert eldri en 65 ára og ert með psoriasis eða ofnæmishúðbólgu, átt þú einungis að fá meðferð með Sandimmun ef sjúkdómurinn er mjög alvarlegur.

Notkun annarra lyfja samhliða Sandimmun

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Segðu læknum eða lyfjafræðingnum sérstaklega frá því ef þú ert að nota eitthvert eftirtalinna lyfja áður en meðferð með Sandimmun hefst, eða meðan á meðferðinni stendur:

- Lyf sem hafa áhrif á magn kalíums í líkamanum. Þetta eru m.a. lyf sem innihalda kalíum, kalíumuppbót, bjúgtöflur (þvagræsandi lyf) sem kallast kalíumsparandi þvagræsilyf, og sum lyf sem lækka blóðþrýsting.
- Metotrexat. Það er notað við æxlum, verulegum psoriasis og verulegri iktsýki.
- Lyf sem auka eða minnka magn ciclosporins (sem er virka efnið í Sandimmun) í blóði. Lækinn gæti mælt magn ciclosporins í blóði þegar þú byrjar á meðferð með öðrum lyfjum eða þegar meðferð með þeim lýkur.
 - Lyf sem geta aukið magn ciclosporins í blóði eru m.a.: sýklalyf (svo sem erythromycin eða azytromycin), sveppalyf (voriconazol og itraconazol), lyf við hjartasjúkdómum eða háum blóðþrýstingi (diltiazem, nifedipin, verapamil og amiodaron), metoclopramid (notað við ógleði), getnarðarvarnarlyf til inntöku, danazol (notað við tíðaröskunum), lyf við þvagsýrugigt (allopurinol), kolínsýra og afleiður (notað við gallsteinum), próteasahemlar sem notaðir eru til að meðhöndla HIV-sýkingu, imatinib (notað við hvítblæði eða æxlum), colchicin og telaprevir (til meðferðar við lifrabólgu C).
 - Lyf sem geta dregið úr magni ciclosporins í blóði eru m.a.: barbitúröt (notuð til að hjálpa þér að sofa), sum flogaveikilyf (svo sem carbamazepin eða fenytoin), octreotid (notað við æsavexti eða taugainnkirtlaæxlum í meltingarvegi), sýklalyf sem notuð eru við berklum, orlistat (notað til að auðvelda þyngdartap), náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, jónsmessurunni, St. John's wort), ticlopidin (notað eftir

heilablóðfall), ákveðin lyf sem lækka blóðþrýsting (bosentan) og terbinafin (sveppalyf sem notað er við sveppasýkingum í tám og nöglum).

- Lyf sem geta haft áhrif á nýrnastarfsemi. Þetta eru m.a.: lyf við bakteríum (gentamycin, tobramycin og ciprofloxacin), sveppalyf sem innihalda amfotericin B, lyf sem notuð eru við þvagfærasýkingum og innihalda trimetoprim, krabbameinslyf sem innihalda melfalan, lyf sem notuð eru til að draga úr magasýrum (lyf af flokki H_2 -viðtakablokka sem hamla myndun magasýru), tacrolimus, verkjalyf (bólguþeyðandi verkjalyf sem ekki eru sterar, svo sem diclofenac), fibrínsýrulyf (notuð til að draga úr blóðfitu).
- Nifedipin. Notað við of háum blóðþrýstingi og hjartaverkjum. Þú gætir fengið bólgu í tannholdið sem getur vaxið yfir tennurnar ef þú tekur nifedipin meðan þú ert á meðferð með ciclosporini.
- Digoxin (notað við hjartasjúkdómum, lyf sem lækka kólesteról (HMG-CoA redúktasahemlar sem einnig kallast statín), prednisolon, etoposíð (notað við krabbameini), repaglinid (sykursýkilyf), ónæmisbælandi lyf (everolimus og sirolimus), ambrisentan og ákveðin krabbameinslyf sem kallast antracyclin (svo sem doxorubicin).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu ráðfæra þig við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Sandimmun.

Notkun Sandimmun með mat eða drykk

Ekki má taka Sandimmun með greipaldini eða greipaldinsafa. Það er vegna þess að það getur haft áhrif á verkun Sandimmun.

Meðganga og brjóstagjöf

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun ræða við þig hugsanlega áhættu sem fylgir því að taka Sandimmun á meðgöngu.

- **Segðu læknum frá því ef þú ert þunguð eða ætlar að verða þunguð.** Reynsla af meðferð með Sandimmun á meðgöngu er takmörkuð. Almennt ætti ekki að nota Sandimmun á meðgöngu. Ef það er nauðsynlegt fyrir þig að nota þetta lyf mun læknirinn ræða við þig um ávinning og áhættu sem fylgir því að nota lyfið á meðgöngu.
- **Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti.** Ekki er ráðlagt að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Sandimmun stendur. Það er vegna þess að ciclosporin, sem er virka efnið í lyfinu, fer yfir í brjóstamjólk. Þetta getur haft áhrif á barnið.

Akstur og notkun véla

Sandimmun inniheldur áfengi. Þetta getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Sandimmun inniheldur etanól

Rúmmálsprósenta etanóls (alkóhóls) í Sandimmun er 12,0%, þ.e. allt að 500 mg í hverjum skammti sem notaður er hjá líffæraþegum. Þetta samsvarar því sem næst 15 ml bjórs eða 5 ml léttvins í hverjum skammti.

Áfengi getur verið skaðlegt ef þú ert áfengissjúklingur, með flogaveiki, heilaskaða, lifrarsjúkdóm eða ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti. Það getur einnig verið skaðlegt ef þetta lyf er gefið börnum.

Sandimmun inniheldur laxerolíu

Sandimmun inniheldur laxerolíu, sem getur valdið magaverkjum og niðurgangi.

3. Hvernig nota á Sandimmun

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ekki taka meira en ráðlagðan skammt.

Læknirinn aðlagar skammt lyfsins vandlega að þínum þörfum. Of mikið af lyfinu getur haft áhrif á nýrun. Þú þarft reglulega að fara í blóðrannsóknir og á spítalann, sérstaklega eftir líffæraígræðslu. Þetta gefur þér tækifæri til að ræða við lækinn um meðferðina og ræða öll vandamál sem geta komið upp.

Hve mikið á að nota af Sandimmun

Læknirinn mun ákveða rétta skammtinn af Sandimmun fyrir þig. Skammturinn er háður líkamsþyngd og við hverju þú ert að nota lyfið. Læknirinn mun einnig segja þér hversu oft þú átt að taka lyfið.

- **Hjá fullorðnum:**

- Líffæra-, beinmergs- eða stofnfrumuígræðsla**

- Heildarsólarhringsskammturinn er yfirleitt á bilinu 2 mg til 15 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar. Heildarskammtinum er skipt í tvo skammta.
 - Yfirleitt eru gefnir stærri skammtar fyrir og rétt eftir líffæraígræðsluna. Minni skammtar eru notaðir þegar ígrædda líffærið eða beinmergurinn er orðinn stöðugur.
 - Læknirinn mun aðlaga skammtinn þannig að hann henti þér. Til að gera þetta getur verið að læknirinn þurfi að láta framkvæma blóðrannsóknir.

- Innræn æðahjúpsbólga**

- Heildarsólarhringsskammturinn er yfirleitt á bilinu 5 mg til 7 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar. Heildarskammtinum er skipt í tvo skammta.

- Nýrungaheilkenni**

- Heildarsólarhringsskammturinn fyrir fullorðna er yfirleitt 5 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar. Heildarskammtinum er skipt í tvo skammta. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á fyrsti skammturinn sem tekinn er á hverjum degi ekki að vera stærri en 2,5 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar.

- Alvarleg iktsýki**

- Heildarsólarhringsskammturinn er yfirleitt á bilinu 3 mg til 5 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar. Heildarskammtinum er skipt í tvo skammta.

- Psoriasis og ofnæmishúðbólga**

- Heildarsólarhringsskammturinn er yfirleitt á bilinu 2,5 mg til 5 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar. Heildarskammtinum er skipt í tvo skammta.

- **Hjá börnum:**

- Nýrungaheilkenni**

- Heildarsólarhringsskammturinn fyrir börn er yfirleitt 6 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar. Heildarskammtinum er skipt í tvo skammta. Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á fyrsti skammturinn sem tekinn er á hverjum degi ekki að vera stærri en 2,5 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar.

Fylgdu nákvæmlega leiðbeiningum læknisins og breyttu aldrei skammtinum sjálf/sjálfur, jafnvel þótt þér líði vel.

Ef læknirinn skiptir af einu lyfjaformi ciclosporins til inntöku yfir á annað

Eftir að skipt hefur verið af einu lyfjaformi ciclosporins til inntöku yfir á annað:

- Læknirinn mun hafa náð eftirlit með þér í skamman tíma.
- Þú gætir fengið einhverjar aukaverkanir. Ef það gerist skaltu segja læknum eða lyfjafræðingi frá því. Það gæti þurft að breyta skammtinum. Þú mátt aldrei breyta skammtinn sjálf/sjálfur, nema læknirinn hafi gefið fyrirmæli um það.

Hvenær taka á Sandimmun

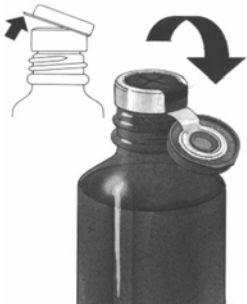
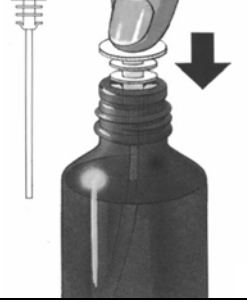
Taktu Sandimmun á sama tíma á hverjum degi. Þetta er mjög mikilvægt ef þú hefur gengist undir líffæraígræðslu.

Hvernig taka á Sandimmun

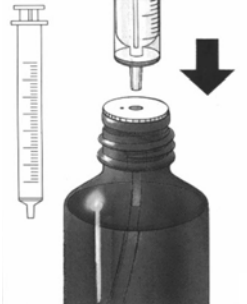
Alltaf á að taka sólarhringsskammtin í 2 aðskildum skömmtum.

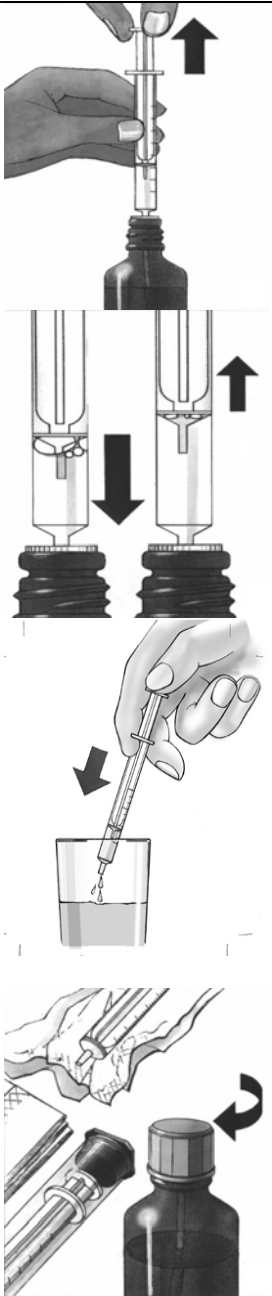
- Við fyrstu notkun skal fylgja skrefum 1 til 9.
- Við síðari notkun skal fylgja skrefum 5 til 9.

Ný flaska af Sandimmun mixtúru, lausn tekin í notkun

1.	Lyftu flípanum sem er í miðjum málm-innsiglishringnum.	
2.	Rífdú innsiglishringinn alveg af.	
3.	Fjarlægðu svarta gúmmítappann og fleygðu honum.	
4.	Þrýstu slöngunni með hvíta tappanum vel niður í flöskuhálsinn.	

Skammturinn mældur

5.	Veldu sprautu með tilliti til þess hve stóran skammt þú átt að nota. - Ef skammturinn er 1 ml eða minni áttu að nota 1 ml sprautuna. - Ef skammturinn er stærri en 1 ml áttu að nota 4 ml sprautuna. Settu oddinn á sprautunni ofan í hvíta tappann.	
----	---	---

6.	Dragðu stimpilinn upp þar til þú hefur dregið upp rétt magn af lyfinu. - Neðsti hlutinn af hringnum á stimplinum á að vera við strikið á sprautunni sem sýnir magnið af lyfinu.	
7.	Þrýstu stimplinum niður og dragðu hann til baka nokkrum sinnum. - Þetta er gert til að losna við allar stórar loftbólur. Ekki skiptir máli þótt nokkrar litlar loftbólur séu í sprautunni. Það hefur engin áhrif á skammtinn. Gakktu úr skugga um að rétt magn af lyfinu sé í sprautunni. Taktu síðan sprautuna úr flöskunni.	
8.	Þrýstu lyfinu úr sprautunni í lítið glas sem inniheldur vökva, helst appelsínu- eða eplasafa. - Gættu þess að sprautan komist ekki snertingu við vökvann í glasinu. - Hrærðu í dryknum og drektu strax allt úr glasinu.	
9.	Eftir notkun skal þurrka af sprautunni að utan með þurri bréfpurrku. - Settu sprautuna síðan aftur í umbúðirnar utan af henni. - Hvíti tappinn og slangan eiga að vera áfram í flöskunni. - Lokaðu flöskunni með meðfylgjandi tappa.	

Hve lengi á að nota Sandimmun

Læknirinn mun segja þér hversu lengi þú þarft að nota Sandimmun. Þetta fer eftir því hvort þú ert að nota það eftir líffæraígræðslu eða við alvarlegum húðsjúkdómi, iktsýki, æðahjúpsbólgu eða nýrungaheilkenni. Við alvarlegum útbrotum stendur meðferðin yfirleitt yfir í 8 vikur.

Haltu áfram að nota Sandimmun eins lengi og læknirinn segir til um.

Ef þú hefur spurningar um hversu lengi þú átt að nota Sandimmun, skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur, fyrir slysi, of mikið af lyfinu, skaltu strax láta lækinn vita eða fara á næstu bráðamóttöku á sjúkrahúsi. Þú gætir þurft læknishjálp.

Ef gleymist að nota Sandimmun

- Ef þú gleymir að taka skammt, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ef það er hinsvegar næstum kominn tími á næsta skammt, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Síðan skaltu halda áfram eins og áður.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Sandimmun

Ekki hætta að nota Sandimmun nema lækinn segi til um það.

Haltu áfram að nota Sandimmun jafnvel þótt þér líði vel. Ef þú hættir að nota Sandimmun getur það aukið hættuna á að líkaminn hafni ígrædda líffærinu.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

Segðu læknum strax frá því ef þú finnur fyrir einhverri af eftirtöldum alvarlegum aukaverkunum:

- Eins og við á um önnur lyf sem verka á ónæmiskerfið getur ciclosporin haft áhrif á getu líkamans til að verjast sýkingum og getur valdið æxlum eða öðrum krabbameinum, einkum í húð. Einkenni sýkingar geta verið hiti eða særindi í hálsi.
- Breytingar á sjón, skortur á samþæfingu, klaufaskapur, minnistap, erfiðleikar með tal eða að skilja hvað aðrir segja og vöðvamáttleysi. Þetta geta verið einkenni sýkingar í heila sem kallast ágengur fjöhlreiðra hvítfrumnaheilakvilli (Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)).
- Kvillar í heila með einkennum svo sem krömpum, ringlun, vistarfiringu, skertum viðbragðsflýti, persónuleikabreytingum, æsingi, syfju, breytingum á sjón, blindu, dái, lömun í hluta líkamans eða alls líkamans, stífum hnakka, skorti á samþæfingu með eða án óeðlilegs tals eða augnhreyfinga.
- Þroti aftast í auganu. Þetta getur tengst þokusýn. Það getur einnig haft áhrif á sjón vegna aukins þrýstings inni í höfðinu (góðkynja háþrýstingur innan höfuðkúpu).
- Lifrarsjúkdómar og lifrarskemmdir með eða án gulrar húðar og augna, ógleði, minnkuð matarlyst og dökkleitt þvag.
- Nýrnasjúkdómar, sem geta dregið mikið úr magni þess þvags sem nýrun mynda.
- Fækkun rauðra blóðkorna eða blóðflagna. Einkennin eru m.a. fól húð, þreyta, mæði, dökkleitt þvag (þetta er einkenni niðurbrots rauðra blóðkorna), marblettir eða blæðingar án augljósrar ástæðu, ringlun, vistarfiring, minni árvekni og nýrnasjúkdómar.

Aðrar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar aukaverkanir: Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum.

- Nýrnasjúkdómar.
- Hár blóðþrýstingur.
- Höfuðverkur.
- Skjálfti í líkamanum sem þú hefur ekki stjórn á.
- Mikill vöxtur líkams- og andlitshára.
- Mikið magn af blóðfitu.

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Algengar aukaverkanir: Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 einstaklingum.

- Flog (krampar).

- Lifrarsjúkdómar.
- Hár blóðsykur.
- Þreyta.
- Lystarleysi.
- Ógleði, uppköst, kviðverkir, hægðatregða, niðurgangur.
- Mikill hárvöxtur.
- Þrymlabólur, hitasteypur.
- Hiti.
- Fá hvít blóðkorn.
- Dofi eða náladofi.
- Verkir í vöðvum, vöðvakrampar.
- Magasár.
- Ofvöxtur í tannholdi sem getur hulið tennurnar.
- Mikið af þvagsýru og kalíum í blóði, lítið af magnesíum í blóði

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Sjaldgæfar aukaverkanir: Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 einstaklingum.

- Einkenni heilasjúkdóma þar með talið skyndileg flog, ringlun, svefnleysi, vistarfirring, sjóntruflanir, meðvitundarleysi, máttleysistilfinning í útlimum, skert hreyfigeta.
- Útbrot.
- Almennur þroti.
- Þyngdaraukning.
- Fækkun rauðra blóðkorna, fækkun blóðflagna sem getur aukið hættu á blæðingu.

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir: Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 einstaklingum.

- Taugasjúkdómar ásamt dofa eða náladofa í fingrum og tám.
- Brisbólga ásamt verulegum verkjum í efri hluta kviðar.
- Vöðvamáttleysi, minni vöðvastyrkur, verkir í vöðvum í fótleggjum eða höndum eða einhversstaðar annarsstaðar í líkamanum.
- Eyðilegging rauðra blóðkorna, sem felur í sér nýrnasjúkdóma með einkennum eins og þrota í andliti, maga, höndum og/eða fótum, minnkuðum þvaglátum, öndunarerfiðleikum, brjóstverkjum, krömpum og meðvitundarleysi.
- Breytingar á tíðahring, brjóstastækkun hjá körlum.

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir: Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100.000 einstaklingum.

- Þroti aftast í auganu sem getur tengst auknum þrýstingi í höfðinu og sjóntruflunum.

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Aðrar aukaverkanir af óþekktri tíðni: Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum.

- Alvarlegir lifrarsjúkdómar, með eða án gulnunar augna eða húðar, ógleði, minnkuð matarlyst, dökkleitt þvag, þroti í andliti, fótum, höndum og/eða öllum líkamanum.
- Blæðing undir húð eða fjólubláir húðflekki, skyndilegar blæðingar án augljósrar ástæðu.
- Mígreni eða verulegur höfuðverkur oft ásamt ógleði og uppköstum og ljósnæmi.

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Ekki er búið við neinum öðrum aukaverkunum hjá börnum og unglingum en hjá fullorðnum.

5. Hvernig geyma á Sandimmun

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.
- Geymið við stofuhita (15°C til 30°C).
- Má ekki geyma í kæli.
- Ef lyfið er sett í kæli fyrir mistök, skal láta það ná stofuhita áður en það er notað aftur. Flögur eða lítil korn (botnfall) í lyfinu hafa ekki áhrif á verkun lyfsins eða hversu öruggt er að nota það. Það er ennþá hægt að mæla skammtinn rétt með sprautunni.
- Innihald flöskunnar er stöðugt í 2 mánuði eftir að hún er opnuð. Eftir 2 mánuði skaltu nota nýja flösku.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Sandimmun inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ciclosporin. Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 100 mg af ciclosporini.
- Önnur innihaldsefni eru etanól, vatnsfrítt; maísolía, umestruð; maísolía, hreinsuð.

Lýsing á útliti Sandimmun og pakkingastærðir

Sandimmun er mixtúra, lausn. Það er tær, gulur eða gulbrúnleitur vökvi með örlitlu mjög fíngerðu botnfalli.

Það er fáanlegt í 50 ml glerflösku, ásamt tveimur sprautum til að mæla skammtinn.

- 1 ml sprautan er notuð til að mæla skammta sem eru 1 ml eða minni. Hver kvarði á sprautunni er 0,05 ml. Það samsvarar 5 mg af ciclosporini.
- 4 ml sprautan er notuð til að mæla skammta sem eru stærri en 1 ml og allt að 4 ml. Hver kvarði á sprautunni er 0,1 ml. Það samsvarar 10 mg af ciclosporini.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Heiti og heimilisfang}

{sími}

{bréfasími}

{netfang}

Þetta lyf hefur markaðsleyfi í löndum Evrópska efnahagssvæðisins undir eftirfarandi heitum:

{Nafn aðildarlands} {Heiti lyfs}

{Nafn aðildarlands} {Heiti lyfs}

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ} í {mánuður ÁÁÁÁ}

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Sandimmun 50 mg/ml innrennslisþykkni, lausn

ciclosporin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Sandimmun og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Sandimmun
3. Hvernig nota á Sandimmun
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Sandimmun
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Sandimmun og við hverju það er notað

Upplýsingar um Sandimmun

Lyfið heitir Sandimmun. Það inniheldur virka efnið ciclosporin. Þykknið er notað til að útbúa lausn sem gefin er með innrennsli í bláæð. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast ónæmisbælandi lyf. Þessi lyf eru notuð til að draga úr ónæmissvörun líkamans.

Við hverju Sandimmun er notað og hvernig Sandimmun verkar

Sandimmun er notað til að stjórna ónæmiskerfi líkamans eftir líffæraígræðslu, þar með talið beinmergs- og stofnfrumuígræðslu. Það kemur í veg fyrir að líkaminn hafni ígræddu líffæri með því að hindra myndun ákveðinna fruma sem venjulega myndu ráðast á ígrædda vefinn.

2. Áður en byrjað er að nota Sandimmun

Einungis læknir með reynslu af líffæraígræðslum mun ávísa þér Sandimmun.

Fylgdu nákvæmlega öllum leiðbeiningum læknisins. Þær geta verið aðrar en þær almennu upplýsingar sem koma fram í þessum fylgiseðli.

Ekki má nota Sandimmun:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ciclosporini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6, sjá einnig kaflann „Sandimmun inniheldur laxerolíu og etanól“).
- með vörum sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, jónsmessurunna, St John's Wort).
- með lyfjum sem innihalda *dabigatran etexilat* (notað til að koma í veg fyrir blóðtappa eftir skurðaðgerð) eða *bosentan* og *aliskiren* (notuð til að lækka blóðþrýsting).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu ekki nota Sandimmun og **láta lækinn vita**. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækinn áður en þú notar Sandimmun.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Áður en meðferð með Sandimmun hefst og meðan á henni stendur skaltu láta lækninn strax vita:

- ef þú ert með einhver einkenni sýkingar, svo sem hita eða særindi í hálsi. Sandimmun bælir ónæmiskerfið og getur einnig haft áhrif á getu líkamans til að verjast sýkingum.
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm. Læknirinn mun reglulega framkvæma blóðrannsókn og getur breytt skammtinum ef þörf krefur.
- ef þú færð háan blóðþrýsting. Læknirinn mun mæla blóðþrýstinginn reglulega og getur ávísað þér lyfi til að lækka blóðþrýsting ef þörf krefur.
- ef þú ert með lítið af magnesíum í líkamanum. Læknirinn gæti sagt þér að taka magnesíumuppbót, sérstaklega stuttu eftir aðgerðina ef þú hefur gengist undir líffæraígræðslu.
- ef þú ert með mikið af kalíum í blóðinu.
- ef þú ert með þvagsýrugigt.
- ef þú þarft að fara í bólusetningu.

Ef eitthvað af ofangreindu á við áður en meðferð með Sandimmun hefst eða meðan á meðferðinni stendur, skaltu láta lækninn strax vita.

Sólarljós og sólarvörn

Sandimmun bælir ónæmiskerfið. Það eykur líkur á að fá krabbamein, einkum í húð og eitlum. Þú skalt takmarka veru í sól og útfjólubláu ljósi með því að:

- Vera í viðeigandi fatnaði sem skýlir húðinni.
- Bera oft á þig sólarvörn með háum varnarstuðli.

Ráðfærðu þig við lækninn áður en þú tekur Sandimmun:

- ef þú ert með eða hefur verið með áfengisvandamál.
- ef þú ert með flogaveiki.
- ef þú ert með einhvern lifrarsjúkdóm.
- ef þú ert þunguð.
- ef þú ert með barn á brjósti.
- ef þessu lyfi hefur verið ávísað handa barni.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss), skaltu láta lækninn vita áður en þú tekur Sandimmun. Þetta er vegna þess að lyfið inniheldur áfengi (sjá kaflann hér á eftir „Sandimmun inniheldur laxerolíu og etanol“).

Eftirlit meðan á meðferð með Sandimmun stendur

Læknirinn mun fylgjast með:

- **magni ciclosporins í blóði**, sérstaklega ef þú hefur fengið ígrætt líffæri,
- **blóðþrýstingi** áður en meðferð hefst og reglulega meðan á meðferðinni stendur,
- **lifrar- og nýrnastarfsemi**,
- **blóðfitum**.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Sandimmun verkar eða af hverju þessu lyfi hefur verið ávísað handa þér, skaltu spyrja lækninn.

Börn og unglingar

Takmörkuð reynsla er af notkun Sandimmun hjá börnum.

Aldraðir (65 ára og eldri)

Takmörkuð reynsla er af notkun Sandimmun hjá öldruðum sjúklingum. Læknirinn skal hafa eftirlit með nýrnastarfseminni.

Notkun annarra lyfja samhliða Sandimmun

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Segðu læknum eða lyfjafræðingnum sérstaklega frá því ef þú ert að nota eitthvert eftirtalinna lyfja áður en meðferð með Sandimmun hefst, eða meðan á meðferðinni stendur:

- Lyf sem hafa áhrif á magn kalíums í líkamanum. Þetta eru m.a. lyf sem innihalda kalíum, kalíumuppbót, bjúgtöflur (þvagræsandi lyf) sem kallast kalíumsparandi þvagræsilyf, og sum lyf sem lækka blóðþrýsting.
- Metotrexat. Það er notað við æxlum, verulegum psoriasis og verulegri iktsýki.
- Lyf sem auka eða minnka magn ciclosporins (sem er virka efnið í Sandimmun) í blóði. Læknirinn gæti mælt magn ciclosporins í blóði þegar þú byrjar á meðferð með öðrum lyfjum eða þegar meðferð með þeim lýkur.
 - Lyf sem geta aukið magn ciclosporins í blóði eru m.a.: sýklalyf (svo sem erytromycin eða azytromycin), sveppalyf (voriconazol og itraconazol), lyf við hjartasjúkdómum eða háum blóðþrýstingi (diltiazem, nicardipin, verapamil og amiodaron), metoclopramid (notað við ógleði), getnarðarvarnarlyf til inntöku, danazol (notað við tíðaröskunum), lyf við þvagsýrugigt (allopurinol), kolinsýra og afleiður (notað við gallsteinum), próteasahemlar sem notaðir eru til að meðhöndla HIV-sýkingu, imatinib (notað við hvítblæði eða æxlum), colcicin og telaprevir (til meðferðar við lifrabólgu C).
 - Lyf sem geta dregið úr magni ciclosporins í blóði eru m.a.: barbitúröt (notuð til að hjálpa þér að sofa), sum flogaveikilyf (svo sem carbamazepin eða fenytoin), octreotid (notað við æsavexti eða taugainnkirtlaæxlum í meltingarvegi), sýklalyf sem notuð eru við berklum, orlistat (notað til að auðvelda þyngdartap), náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*, jónsmessurunni, St. John's wort), ticlopidin (notað eftir heilablóðfall), ákveðin lyf sem lækka blóðþrýsting (bosentan) og terbinafin (sveppalyf sem notað er við sveppasýkingum í tám og nöglum).
- Lyf sem geta haft áhrif á nýrnastarfsemi. Þetta eru m.a.: lyf við bakteríum (gentamycin, tobramycin og ciprofloxacin), sveppalyf sem innihalda amfotericin B, lyf sem notuð eru við þvæfærasýkingum og innihalda trimetoprim, krabbameinslyf sem innihalda melfalan, lyf sem notuð eru til að draga úr magasýrum (lyf af flokki H₂-viðtakablokka sem hamla myndun magasýru), tacrolimus, verkjalyf (bólguþjófandi verkjalyf sem ekki eru sterar, svo sem diclofenac), fibrínsýrulyf (notuð til að draga úr blóðfitu).
- Nifedipin. Notað við of háum blóðþrýstingi og hjartaverkjum. Þú gætir fengið bólgu í tannholdið sem getur vaxið yfir tennurnar ef þú tekur nifedipin meðan þú ert á meðferð með ciclosporini.
- Digoxin (notað við hjartasjúkdómum, lyf sem lækka kólesteról (HMG-CoA redúktasahemlar sem einnig kallast statín), prednisolon, etoposíð (notað við krabbameini), repaglinid (sykursýkilyf), ónæmisbælandi lyf (everolimus og sirolimus), ambrisentan og ákveðin krabbameinslyf sem kallast antracyclin (svo sem doxorubicin).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss) skaltu ráðfæra þig við læknum eða lyfjafræðing áður en þú tekur Sandimmun.

Notkun Sandimmun með mat eða drykk

Ekki má taka Sandimmun með greipaldini eða greipaldinsafa. Það er vegna þess að það getur haft áhrif á verkun Sandimmun.

Meðganga og brjóstagið

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Læknirinn mun ræða við þig hugsanlega áhættu sem fylgir því að taka Sandimmun á meðgöngu.

- **Segðu læknum frá því ef þú ert þunguð eða ætlar að verða þunguð.** Reynsla af meðferð með Sandimmun á meðgöngu er takmörkuð. Almenn ætti ekki að nota Sandimmun á meðgöngu. Ef það er nauðsynlegt fyrir þig að nota þetta lyf mun læknirinn ræða við þig um ávinning og áhættu sem fylgir því að nota lyfið á meðgöngu.
- **Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti.** Ekki er ráðlagt að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Sandimmun stendur. Það er vegna þess að ciclosporin, sem er virka efnið í lyfinu, fer yfir í brjóstamjólk. Þetta getur haft áhrif á barnið.

Akstur og notkun véla

Sandimmun inniheldur áfengi. Þetta getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Sandimmun inniheldur laxerolíu og etanól

Sandimmun innrennslisþykkni, lausn inniheldur laxerolíu sem getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum.

Sandimmun innrennslisþykkni, lausn inniheldur um það bil 34,4 v/v etanól (alkóhól). 100 mg skammtur af Sandimmun inniheldur 556 mg af etanóli. Þetta samsvarar því sem næst 15 ml bjórs eða 5 ml léttvíns.

Áfengi getur verið skaðlegt ef þú ert áfengissjúklingur, með flogaveiki, heilaskaða, lifrarsjúkdóm eða ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti. Það getur einnig verið skaðlegt ef þetta lyf er gefið börnum.

3. Hvernig nota á Sandimmun

Fylgdu vandlega öllum leiðbeiningum læknisins. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Hve mikið þér verður gefið af Sandimmun

Læknirinn mun ákvarða réttan skammt af Sandimmun fyrir þig. Þetta er háð líkamsþyngd þinni og við hverju þú ert að fá lyfið.

- Heildarskammturinn á hverjum sólarhring er yfirleitt 3 til 5 mg fyrir hvert kílógramm líkamsþyngdar þinnar. Þessu er skipt í tvo skammta.
- Yfirleitt eru gefnir stærri skammtar fyrir og rétt eftir líffæraígræðsluna. Minni skammtar eru notaðir þegar ígrædda líffærið eða beinmergurinn er orðinn stöðugur.
- Læknirinn mun aðlaga skammtinn þannig að hann henti þér. Til að gera þetta getur verið að læknirinn þurfi að láta framkvæma blóðrannsóknir.

Hvernig Sandimmun er notað

Lyfið er þynnt fyrir notkun með saltlausn eða 5% glúkósalausn og síðan gefið með hægu innrennsli.

Hve lengi Sandimmun verður notað

Skipt verður yfir á ciclosporin í formi hylkja eða mixtúru (sem bæði eru til inntöku) eins fljótt og hægt er.

Ef gefinn er stærri skammtur af Sandimmun en mælt er fyrir um

Of mikið af lyfinu getur haft áhrif á nýrun. Þú þarft reglulega að fara í blóðrannsóknir og á spítalann. Þetta gefur þér tækifæri til að ræða við læknum um meðferðina og ræða öll vandamál sem geta komið upp.

Ef þú heldur að þér hafi verið gefið of mikið af Sandimmun skaltu strax segja læknum frá því.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

Segðu læknum strax frá því ef þú finnur fyrir einhverri af eftirtöldum alvarlegum aukaverkunum:

- Eins og við á um önnur lyf sem verka á ónæmiskerfið getur ciclosporin haft áhrif á getu líkamans til að verjast sýkingum og getur valdið æxlum eða öðrum krabbameinum, einkum í húð. Einkenni sýkingar geta verið hiti eða særindi í hálsi.
- Breytingar á sjón, skortur á samhæfingu, klaufaskapur, minnistap, erfiðleikar með tal eða að skilja hvað aðrir segja og vöðvamáttleysi. Þetta geta verið einkenni sýkingar í heila sem kallast ágengur fjölhreiðra hvítfrumnaheilakvilli (Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)).
- Kvillar í heila með einkennum svo sem krömpum, ringlun, vistarfiringu, skertum viðbragðsflýti, persónuleikabreytingum, æsingi, syfju, breytingum á sjón, blindu, dái, lömun í hluta líkamans eða alls líkamans, stífum hnakka, skorti á samhæfingu með eða án óeðlilegs tals eða augnhreyfinga.
- Þroti aftast í auganu. Þetta getur tengst þokusýn. Það getur einnig haft áhrif á sjón vegna aukins þrýstings inni í höfðinu (góðkynja háþrýstingur innan höfuðkúpu).
- Lifrarsjúkdómar og lifrarskemmdir með eða án gulrar húðar og augna, ógleði, minnkuð matarlyst og dökkleitt þvag.
- Nýrnasjúkdómar, sem geta dregið mikið úr magni þess þvags sem nýrun mynda.
- Fækkun rauðra blóðkorna eða blóðflagna. Einkennin eru m.a. fól húð, þreyta, mæði, dökkleitt þvag (þetta er einkenni niðurbrots rauðra blóðkorna), marblettir eða blæðingar án augljósrar ástæðu, ringlun, vistarfiring, minni árvekni og nýrnasjúkdómar.

Aðrar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar aukaverkanir: Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum.

- Nýrnasjúkdómar.
- Hár blóðþrýstingur.
- Höfuðverkur.
- Skjálfti í líkamanum sem þú hefur ekki stjórn á.
- Mikill vöxtur líkams- og andlitshára.
- Mikið magn af blóðfitu.

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Algengar aukaverkanir: Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100 einstaklingum.

- Flog (krampar).
- Lifrarsjúkdómar.
- Hár blóðsykur.
- Þreyta.
- Lystarleysi.
- Ógleði, uppköst, kviðverkir, hægðatregða, niðurgangur.
- Mikill hárvöxtur.
- Þrymlabólur, hitasteypur.
- Hiti.
- Fá hvít blóðkorn.
- Dofi eða náladofi.
- Verkir í vöðvum, vöðvakrampar.
- Magasár.
- Ofvöxtur í tannholdi sem getur hulið tennurnar.
- Mikið af þvagsýru og kalíum í blóði, lítið af magnesíum í blóði

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Sjaldgæfar aukaverkanir: Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 1.000 einstaklingum.

- Einkenni heilasjúkdóma þar með talið skyndileg flog, ringlun, svefnleysi, vistarfirring, sjóntruflanir, meðvitundarleysi, máttleysistilfinning í útlimum, skert hreyfigeta.
- Útbrot.
- Almennur þroti.
- Þyngdaraukning.
- Fækkun rauðra blóðkorna, fækkun blóðflagna sem getur aukið hættu á blæðingu.

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir: Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 10.000 einstaklingum.

- Taugasjúkdómar ásamt dofa eða náladofa í fingrum og tám.
- Brisbólga ásamt verulegum verkjum í efri hluta kviðar.
- Vöðvamáttleysi, minni vöðvastyrkur, verkir í vöðvum í fótleggjum eða höndum eða einhversstaðar annarsstaðar í líkamanum.
- Eyðilegging rauðra blóðkorna, sem felur í sér nýrnasjúkdóma með einkennum eins og þrota í andliti, maga, höndum og/eða fótum, minnkuðum þvaglátum, öndunarerfiðleikum, brjóstverkjum, krömpum og meðvitundarleysi.
- Breytingar á tíðahring, brjóstastækkun hjá körlum.

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir: Þessar aukaverkanir geta komið fyrir hjá 1 til 10 af hverjum 100.000 einstaklingum.

- Þroti aftast í auganu sem getur tengst auknum þrýstingi í höfðinu og sjóntruflunum.

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Aðrar aukaverkanir af óþekktri tíðni: Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum.

- Alvarlegir lifrarsjúkdómar, með eða án gulnunar augna eða húðar, ógleði, minnkuð matarlyst, dökkleitt þvag, þroti í andliti, fótum, höndum og/eða öllum líkamanum.
- Blæðing undir húð eða fjólubláir húðflekki, skyndilegar blæðingar án augljósrar ástæðu.
- Mígreni eða verulegur höfuðverkur oft ásamt ógleði og uppköstum og ljósnæmi.

Segðu læknum frá því ef eitthvað af ofangreindu hefur veruleg áhrif á þig.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglingum

Ekki er búist við neinum öðrum aukaverkunum hjá börnum og unglingum en hjá fullorðnum.

5. Hvernig geyma á Sandimmun

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Sandimmun inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ciclosporin. Einn ml af innrennislíþykni, lausn inniheldur 50 mg af ciclosporini.

- Önnur innihaldsefni eru: Vatnsfrítt etanól, macrogolglýseról ricinoleat/fjöletoxýltengd laxerolía.

Lýsing á útliti Sandimmun og pakkningastærðir

Sandimmun innrennslisþykkni, lausn eru í lykjum sem innihalda 1 ml eða 5 ml af þykkni. Þykknið er tær brúnn/gulur olíukenndur vökvi. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn nota það til að útbúa lausn sem þú færð gefna með hægu innrennsli í bláæð.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu fáanlegar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Heiti og heimilisfang}

{sími}

{bréfasími}

{netfang}

Þetta lyf hefur markaðsleyfi í löndum Evrópska efnahagssvæðisins undir eftirfarandi heitum:

{Nafn aðildarlands} {Heiti lyfs}

{Nafn aðildarlands} {Heiti lyfs}

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ} í {mánuður ÁÁÁÁ}

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]