

**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 Neoral og tengd heiti (sjá Viðauka I) 10 mg mjúk hylki  
Sandimmun Neoral og tengd heiti (sjá Viðauka I) 25 mg mjúk hylki  
Sandimmun Neoral og tengd heiti (sjá Viðauka I) 50 mg mjúk hylki  
Sandimmun Neoral 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 10 mg af ciclosporini.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Etanól: 10 mg/hylki. Sandimmun Neoral mjúk hylki innihalda 11,8% v/v etanól (9,4% m/v).

Própýlenglýkól: 10 mg/hylki.

Macrogolglýseról hýdroxýstearat/Polyoxyl 40 hert laxerolía: 40,5 mg/hylki.

Hvert hylki inniheldur 25 mg af ciclosporini.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Etanól: 25 mg/hylki. Sandimmun Neoral mjúk hylki innihalda 11,8% v/v etanól (9,4% m/v).

Própýlenglýkól: 25 mg/hylki.

Macrogolglýseról hýdroxýstearat/Polyoxyl 40 hert laxerolía: 101,25 mg/hylki.

Hvert hylki inniheldur 50 mg af ciclosporini.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Etanól: 50 mg/hylki. Sandimmun Neoral mjúk hylki innihalda 11,8% v/v etanól (9,4% m/v).

Própýlenglýkól: 50 mg/hylki.

Macrogolglýseról hýdroxýstearat/Polyoxyl 40 hert laxerolía: 202,5 mg/hylki.

Hvert hylki inniheldur 100 mg af ciclosporini.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Etanól: 100 mg/hylki. Sandimmun Neoral mjúk hylki innihalda 11,8% v/v etanól (9,4% m/v).

Própýlenglýkól: 100 mg/hylki.

Macrogolglýseról hýdroxýstearat/Polyoxyl 40 hert laxerolía: 405,0 mg/hylki.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Mjúk hylki

Gulhvít, sporöskjulaga mjúk gelatínuhylki, auðkennd með „NVR 10“ með rauðu lettri.

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

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

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

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Ábendingar fyrir líffæraígræðslu

*Líffæraígræðsla*

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

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

### *Beinmergsígræðsla*

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

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

### Ábendingar sem ekki tengjast líffæraígræðslu

#### *Innræn æðahjúpsbólga* (endogenous uveitis)

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

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

#### *Nýrungaheilkenni*

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

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

#### *Iktsýki*

Meðferð við verulegri, virkri iktsýki.

#### *Psoriasis*

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

#### *Ofnæmishúðbólga*

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

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

### Skammtar

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

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

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

### Líffæraígræðsla

#### *Líffæraígræðsla*

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

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

#### *Beinmergsígræðsla*

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

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

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

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

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

#### Ábendingar sem ekki tengjast líffæraígræðslu

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

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

Nauðsynlegt er að hafa reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi.

Nauðsynlegt er að ákvarða bilirubin og mæligildi sem meta lifrarstarfsemi, áður en meðferð er hafin og ráðlagt er að hafa 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 Neoral er gefið samhliða efnum sem geta haft áhrif á lyfjahvörf ciclosporins, eða ef um óvenjulega klíniska svörun er að ræða (t.d. skort á verkun eða aukið óþol fyrir lyfinu svo sem þegar nýrnastarfsemi er skert).

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

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

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

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

#### *Innræn æðahjúpsbólga (endogenous uveitis)*

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

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

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

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

#### *Nýrungaheilkenni*

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

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

- fullorðnir: 5 mg/kg
- börn: 6 mg/kg

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

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

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

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

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

#### *Iktσύki*

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

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

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

#### *Psoriasis*

Læknir með reynslu af greiningu og meðferð psoriasis skal hefja meðferð með Sandimmun Neoral. Meðferð við þessum sjúkdómi skal ákvarða einstaklingsbundið, því sjúkdómurinn er mjög breytilegur. Til að ná fram sjúkdómshléi er ráðlagður upphafsskammtur til inntöku 2,5 mg/kg/sólarhring, sem skipt er í 2 skammta. Hafi ekki náðst neinn bati eftir 1 mánuð má auka sólarhringsskammtinn smám saman í mest 5 mg/kg. Hætta skal meðferð hjá sjúklingum með psoriasis sár, sem ekki sýna næga svörum 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 Neoral og ef sjúkdómurinn versnar aftur má veita meðferð með Sandimmun Neoral í þeim skammti sem áður hafði sýnt klíníska verkun. Hjá sumum sjúklingum kann að vera þörf fyrir samfellda viðhaldsmeðferð.

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

#### *Ofnæmishúðbólga (atopic dermatitis)*

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

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

#### *Skipt frá Sandimmun yfir í Sandimmun Neoral*

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

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

Hjá líffæraþegum skal hefja meðferð með Sandimmun Neoral með sömu sólarhringsskömmtum og áður voru notaðir af Sandimmun. Hafa skal eftirlit með lágmarksþéttni ciclosporins í heilblóði í upphafi innan 4 til 7 daga eftir að skipt er yfir á Sandimmun Neoral. Að auki skal hafa eftirlit með

mæligildum fyrir klínískt öryggi, svo sem nýrnastarfsemi og blóðþrýstingi, fyrstu 2 mánuðina eftir skiptin. Ef lágmarkspéttni ciclosporins í blóði er utan við meðferðarbil og/eða fram kemur versnun á mæligildum fyrir klínískt öryggi, skal breyta skömmtum samkvæmt því.

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

#### Skipt frá einu lyfjaformi ciclosporins til inntöku yfir í annað

Breyting úr einu lyfjaformi ciclosporins til inntöku yfir í annað skal fara fram undir eftirliti læknis, þar með talið eftirlit með péttni 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 viðtæk 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 náíð eftirlit með nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Ábendingar sem ekki tengjast líffæraígræðslu

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

##### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

Ciclosporin umbrotnar að stórum hluta í lifur. Um það bil 2 til 3 föld aukning á útsetningu fyrir ciclosporini getur komið fram hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Nauðsynlegt getur verið að minnka skammta hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi til að viðhalda blóðpéttni innan ráðlagðra marka (sjá kafla 4.4 og 5.2) og ráðlagt er að hafa eftirlit með blóðpéttni ciclosporins þar til stöðug péttni 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 Neoral hjá börnum við ábendingum sem ekki tengjast líffæraígræðslu, öðrum en nýrungaheilkenni (sjá kafla 4.4).

##### *Aldraðir (65 ára og eldri)*

Takmörkuð reynsla er af Sandimmun Neoral hjá öldruðum.

Í klínískum rannsóknum á ciclosporini 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 Neoral hylki í heilu lagi.

### **4.3 Frábendingar**

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

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

Notkun samhliða með lyfjum sem eru hvarfefni fyrir fjöllyfja útlæðisdæluna P-glykóprótein 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 Neoral. Líffæraþegar sem fá meðferð með þessu lyfi skulu vera undir eftirliti þar sem fyrir hendi er nægilega vel búin rannsóknastofa og fullnægjandi aðgengi að læknishjálp og tækjabúnaði til stuðningsmeðferðar. Læknirinn sem ber ábyrgð á viðhaldsmeðferðinni á að fá allar upplýsingar með tilliti til eftirfylgni með sjúklingnum.

#### Eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar

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

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

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

#### Sýkingar

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

#### Eiturverkanir á nýru

Meðan á meðferð með Sandimmun Neoral stendur getur komið fram aukin sermisþéttni kreatíníns og þvagefnis, sem er algengur og hugsanlega alvarlegur fylgikvilli. Þessar breytingar á nýrnastarfsemi eru skammtaháðar og afturkræfar í upphafi og ganga yfirleitt til baka við minnkun skammta. Við

langvarandi meðferð geta komið fyrir vefjabreytingar í nýrum hjá sumum sjúklingum (t.d. millivefsbandvefsmyndun) og hjá nýrnaþegum verður að greina þessar breytingar frá breytingum sem stafa af langvinnri höfnun. Því er nauðsynlegt að hafa títt eftirlit með nýrnastarfsemi samkvæmt viðmiðunarreglum á hverjum stað fyrir viðkomandi ábendingu (sjá kafla 4.2 og 4.8).

#### Eiturverkanir á lifur

Sandimmun Neoral getur einnig valdið skammtaháðri, afturkræfri aukningu á sermisþéttni bilirubins og lifrarentsíma (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 tilfjallin 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 náð með þeim þáttum sem notaðir eru til að leggja mat á lifrarstarfsemi og óeðlileg gildi geta kallað á skammtaminnkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

#### Aldraðir sjúklingar (65 ára og eldri)

Fylgjast skal sérstaklega vel með nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum.

#### Eftirlit með þéttni ciclosporins (sjá kafla 4.2)

Þegar Sandimmun Neoral er notað hjá líffæraþegum er reglulegt eftirlit með blóðþéttni ciclosporins mikilvæg öryggisráðstöfun. Æskilegast er að nota sértækt, einstofna mótefni (mæling á virka 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.

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

Hafa skal í huga að þéttni ciclosporins í blóði, plasma eða sermi er einungis einn af mörgum þáttum sem hafa áhrif á 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 Neoral stendur. Ef fram kemur háþrýstingur skal hefja viðeigandi blóðþrýstingslækkandi meðferð. Helst skal velja blóðþrýstingslækkandi lyf sem ekki hefur áhrif á lyfjahvörf ciclosporins, t.d. isradipin (sjá kafla 4.5).

#### Aukning á blóðfitum

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

#### Blóðkalíumhækkun

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

### Blóðmagnesiumlækkun

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

### 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-glykóprótein (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-glykóprótein 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 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 laxerolía

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

### Sérstök hjálparefni: Etanól

Rúmmálsprósenta etanóls í Sandimmun Neoral er 12%. Hver 500 mg skammtur af Sandimmun Neoral 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 gaulksíunarhraða. Meta verður nýrnastarfsemi títt meðan á meðferðinni stendur til að hægt sé að stilla skammta (sjá kafla 4.2).

#### Viðbótarvarúðarreglur við innræna æðahjúpsbólgu (endogenous uveitis)

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

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

#### Viðbótarvarúðarreglur við nýrunngaheilkenni

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

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

Hjá sjúklingum með nýrunngaheilkenni 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 Neoral er aukinn, sem og ef byrjað er að nota bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) og einnig ef skammtur slíks lyfs er aukinn. Einnig getur þurft að hætta meðferðinni ef háþrýstingur, sem fram kemur við meðferð með Sandimmun Neoral, lætur ekki undan viðeigandi háþrýstingsmeðferð.

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

#### Viðbótarvarúðarreglur við psoriasis

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

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

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

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

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

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

#### Viðbótarvarúðarreglur við ofnæmishúðbólgu (atopic dermatitis)

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

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

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

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

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

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

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

#### Notkun hjá börnum við öðrum ábendingum en líffæraígræðslu

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

### **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 útlæðisdælunni P-glykóprótein og lífrænum flutningspróteinum anjóna og getur aukið plasmaþéttni lyfja sem notuð eru samhliða, sem eru hvarfefni þessa ensíms, útlæðisdælnar 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-glykópróteins 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, sulfínpyrazon, terbinafin og bosentan.*

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

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

*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), 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 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-glykóprótein (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 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 sermispéttni 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 sermispéttni kalíums (sjá kafla 4.4).

*Ciclosporin* getur aukið plasmabéttni *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 brjóstgjöf**

#### Meðganga

Dýrarrannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun hjá rottum og kaninum.

Takmörkuð reynsla er af notkun *Sandimmun Neoral* 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 Neoral* á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Einnig skal hafa etanólinnihald lyfjaforma *Sandimmun Neoral* í huga hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.4).

#### Brjóstgjöf

*Ciclosporin* berst yfir í brjóstamjólk. Einnig skal hafa etanólinnihald lyfjaforma *Sandimmun Neoral* í huga hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.4). Mæður sem eru á meðferð með *Sandimmun Neoral* mega ekki hafa barn á brjósti vegna þess að *Sandimmun Neoral* 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 Neoral 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 Neoral á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt á upplýsingum um öryggi

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

Margar aukaverkanir ciclosporins eru skammtaháðar og unnt að draga úr þeim með því að minnka skammta. 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),

Tíðni ekki þekkt\* rauðalosblóðleysi í öræðum (microangiopathic haemolytic anaemia)  
Segaöræðakvilli (thrombotic microangiopathy), blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun (thrombotic thrombocytopenic purpura)

### Efnaskipti og næring

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

### Taugakerfi

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

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

Tíðni ekki þekkt\* Mígreni

### 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 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 aukaverkanna 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, gula, 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 Neoral. Þegar um bráðar eiturverkanir á nýru var að ræða var greint frá truflunum á jónajafnvægi, svo sem kalíumhækkun í blóði, magnesíumlækkun í blóði og þvagsýruhækkun í blóði. Þegar um langvarandi formfræðilegar breytingar var að ræða fólu þær í sér glærhrörnun í slagæðlingum (arteriolar hyalinosis), píplurýrnun (tubular atrophy) og 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 Ofskömmun**

LD<sub>50</sub> eftir inntöku ciclosporins er 2.329 mg/kg hjá músunum, 1.480 mg/kg hjá rottum og >1.000 mg/kg hjá kanínum. LD<sub>50</sub> eftir gjöf í bláæð er 148 mg/kg hjá músunum, 104 mg/kg hjá rottum og 46 mg/kg hjá kanínum.

### Einkenni

Takmörkuð reynsla er af bráðri ofskömmun 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 ofskömmun fyrir slysi, af ciclosporin innrennslislausn.

### Meðferð

Í öllum tilvikum ofskömmunar 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 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 Freund's ónæmisglæðis (Freund's adjuvant arthritis), hýsilssótt og myndun T-frumuháðra mótefna. Í frumum hamlar ciclosporin myndun og losun lymfókína, þar á meðal interleukin 2 (IL-2, vaxtarþáttur T-frumna). Svo virðist sem ciclosporin hamli ónæmisvirkum eítílfrumum sem eru í G<sub>0</sub> eða G<sub>1</sub> hluta frumuhingsins 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 bælar 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 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 Lyfjahlvörð

### Frásög

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

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

### Dreifing

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

### Umbrot

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

### Brotthvarf

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

Fyrirliggjandi upplýsingar greina frá mjög breytilegum lokahelmingunartíma ciclosporins, háð þeirri mæliaðferð sem er notuð og markhópnum. Lokahelmingunartími var frá 6,3 klst. hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum upp í 20,4 klst. hjá sjúklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.2 og 4.4). Helmingunartími brotthvarfs hjá nýrnaþegum var um það bil 11 klst., á bilinu 4 til 25 klst.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

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

#### *Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi*

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

## Börn

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

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

Í tveimur birtum, vísindalegum rannsóknum á kanínum sem voru útsettar fyrir ciclosporini á fósturskeiði (10 mg/kg/dag undir húð) kom fram að þær höfðu færri nýruna, stækkuð nýru, háþrýsting og stöðugt versnandi nýrnastarfsemi allt fram að 35 vikna aldri. Hjá föstrum unगाfullra 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 erfðaeefni 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 tölfærðilega 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 brisirtils marktækt hærri en viðmiðunargildi, þegar litlu skammtarnir voru gefnir. Lifrarfrumuæxli og kirtilæxli í eyjafrumum brisirtils voru ekki skammtaháð.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Alfa-tocoferol

Etanól, vatnsfrítt

Própýlenglýkól

Ein-tví-þríglýceríð úr maísolíu

Macrogolglýseról hýdroxýstearat / Polyoxyl 40 hert laxerolía.

#### Hylkisskel

Títantvíoxíð (E 171)

Glýseról 85%

Própýlenglýkól

Gelatína

Merkiblek

Carminsýra (E 120)

Innihald hylkis

Alfa-tocoferol

Etanól, vatnsfrítt

Própýlenglýkól

Ein-tví-þríglýceríð úr maísolíu

Macrogolglýseról hýdroxýstearat / Polyoxyl 40 hert laxerolía.

Hylkisskel

Svart járnnoxíð (E172)

Títantvíoxíð (E171)

Glýseról 85%

Própýlenglýkól

Gelatína

Merkiblek

Carminsýra (E120)

Innihald hylkis

Alfa-tocoferol

Etanól, vatnsfrítt

Própýlenglýkól

Ein-tví-þríglýceríð úr maísolíu

Macrogolglýseról hýdroxýstearat / Polyoxyl 40 hert laxerolía.

Hylkisskel

Títantvíoxíð (E171)

Glýseról 85%

Própýlenglýkól

Gelatína

Merkiblek

Carminsýra (E120)

Innihald hylkis

Alfa-tocoferol

Etanól, vatnsfrítt

Própýlenglýkól

Ein-tví-þríglýceríð úr maísolíu

Macrogolglýseról hýdroxýstearat / Polyoxyl 40 hert laxerolía.

Hylkisskel

Svart járnnoxíð (E172)

Títantvíoxíð (E 171)

Glýseról 85%

Própýlenglýkól

Gelatína

Merkiblek

Carminsýra (E120)

## 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

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

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Tvöföld álþynna sem samanstendur af 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 Neoral 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: 94,70 mg/ml. Sandimmun Neoral mixtúra, lausn inniheldur 12% v/v etanól (9,5% m/v).

Própýlenglýkól: 94,70 mg/ml.

Macrogolglýseról hýdroxýstearat: 383,70 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn

Tær, dauf gul- eða gulbrúnleit lausn.

Lyfjaform Sandimmun Neoral er forþykki örfleytis (microemulsion concentrate).

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Ábendingar fyrir líffæraígræðslu

##### *Líffæraígræðsla*

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

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

##### *Beinmergsígræðsla*

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

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

#### Ábendingar sem ekki tengjast líffæraígræðslu

##### *Innræn æðahjúpsbólga* (endogenous uveitis)

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

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

##### *Nýrungaheilkenni*

Stera-háð og stera-þolið nýrungaheilkenni, vegna frumkomins sjúkdóms í nýrnahnoðrum, svo sem nýrnakvilla með lágmarksbreytingum (minimal change nephropathy), nýrnahnoðrahersli staðbundið



og í geira (focal and segmental glomerulosclerosis), eða himnu-nýrnahnoðrabólgu (membranous glomerulonephritis).

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

#### *Iktsýki*

Meðferð við verulegri, virkri iktsýki.

#### *Psoriasis*

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

#### *Ofnæmishúðbólga*

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

## **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

### Skammtar

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

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

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

### Líffæraígræðsla

#### *Líffæraígræðsla*

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

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

### *Beinmergsígræðsla*

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

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

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

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

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

#### Ábendingar sem ekki tengjast líffæraígræðslu

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

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

Nauðsynlegt er að hafa reglulegt eftirlit með blóðþrýstingi.

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

Stöku eftirlit með blóðþéttni ciclosporins getur verið viðeigandi þegar um er að ræða ábendingar sem ekki tengjast líffæraígræðslu, t.d. þegar Sandimmun Neoral er gefið samhliða efnum sem geta haft áhrif á lyfjahvörf ciclosporins, eða ef um óvenjulega klínískra 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.

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

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

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

#### *Innræn æðahjúpsbólga (endogenous uveitis)*

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

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

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

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

#### *Nýrungaheilkenni*

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

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

- fullorðnir: 5 mg/kg

- börn: 6 mg/kg

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

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

Tími þar til bati kemur fram er á bilinu 3 til 6 mánuðir en það er háð því um hvers konar sjúkdóm í 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 Neoral.

Ákvarða skal einstaklingsbundna skammta, eftir verkun (próteinmiga) og öryggi, en ekki má gefa stærrí 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.

#### *Iksýki*

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 sólarhringskammtinn smám saman eftir því sem þol leyfir, en þó ekki í meira en 5 mg/kg. Til að ná hámarksárangri getur verið nauðsynlegt að veita meðferð með Sandimmun Neoral í allt að 12 vikur.

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

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

#### *Psoriasis*

Læknir með reynslu af greiningu og meðferð psoriasis skal hefja meðferð með Sandimmun Neoral. Meðferð við þessum sjúkdómi skal ákvarða einstaklingsbundið, því sjúkdómurinn er mjög breytilegur. Til að ná fram sjúkdómshléi er ráðlagður upphafsskammtur til inntöku 2,5 mg/kg/sólarhring, sem skipt er í 2 skammta. Hafi ekki náðst neinn bati eftir 1 mánuð má auka sólarhringskammtinn 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 ásætlanlegur árangur má hætta meðferð með Sandimmun Neoral og ef sjúkdómurinn versnar aftur má veita meðferð með Sandimmun Neoral í þeim skammti sem áður hafði sýnt klíníska verkun. Hjá sumum sjúklingum kann að vera þörf fyrir samfellda viðhaldsmeðferð.

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

#### *Ofnæmishúðbólga (atopic dermatitis)*

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

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

#### *Skipt frá Sandimmun yfir í Sandimmun Neoral*

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

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

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

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

#### *Skipt frá einu lyfjaformi ciclosporins til inntöku yfir í annað*

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

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

Allar ábendingar

Brotthvarf ciclosporins um nýru er mjög lítið og skert nýrnastarfsemi hefur ekki víðtæk áhrif á lyfjahvörf þess (sjá kafla 5.2). Vegna þess að það getur mögulega valdið eitruverkunum 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 þöndu börn, stærri skammta af ciclosporini fyrir hvert kg líkamshyngdar en sem notaðir eru handa fullorðnum.

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

#### *Aldraðir (65 ára og eldri)*

Takmörkuð reynsla er af Sandimmun Neoral hjá öldruðum.

Í klínískum rannsóknum á ciclosporini 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 Neoral mixtúru, lausn skal þynna, helst með appelsínu- eða eplasafa. Hins vegar má nota aðra drykki, svo sem gosdrykki eftir smekk hvers og eins. Hræra skal vel í mixtúrunni rétt áður en hún er tekin inn. Ekki má blanda mixtúrunni í greipaldin eða greipaldinsafa vegna hugsanlegrar milliverkunar við P450 háða ensímkerfið (sjá kafla 4.5). Mælisprautan má ekki komast í snertingu við þann drykk sem notaður er til blöndunar. Ef nauðsynlegt er að þrifa mælisprautuna, skal ekki skola hana heldur þurrka af henni að utanverðu með þurri bréfpurrku (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*, jónessmessurinna, St John's Wort) (sjá kafla 4.5).

Notkun samhliða með lyfjum sem eru hvarfefni fyrir fjöllyfja útlæðisdæluna 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 Neoral. Líffæraþegar sem fá meðferð með þessu lyfi skulu vera undir eftirliti þar sem fyrir hendi er nægilega vel búin rannsóknastofa og fullnægjandi aðgengi að læknishjálp og tækjabúnaði til stuðningsmeðferðar. Læknirinn sem ber ábyrgð á viðhaldsmeðferðinni á að fá allar upplýsingar með tilliti til eftirfylgni með sjúklingnum.

##### Eitilæxli og aðrir illkynja sjúkdómar

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

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

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

##### Sýkingar

Eins og önnur ónæmisbælandi lyf veldur ciclosporin því að sjúklingar verða sérstaklega næmir fyrir ýmsum bakteríu-, sveppa-, sníkjudýra- og virusýkingum, 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 Neoral stendur getur komið fram aukin sermispéttni kreatíníns og þvagefnis, sem er algengur og hugsanlega alvarlegur fylgikvilli. Þessar breytingar á nýrnastarfsemi eru skammtaháðar og afturkræfar í upphafi og ganga yfirleitt til baka við minnkun skammta. Við langvarandi meðferð geta komið fyrir vefjabreytingar í nýrum hjá sumum sjúklingum (t.d. millivefsbandvefsmyndun) og hjá nýrnaþegum verður að greina þessar breytingar frá breytingum sem stafa af langvinnri höfnun. Því er nauðsynlegt að hafa títt eftirlit með nýrnastarfsemi samkvæmt viðmiðunarreglum á hverjum stað fyrir viðkomandi ábendingu (sjá kafla 4.2 og 4.8).

##### Eiturverkanir á lifur

Sandimmun Neoral getur einnig valdið skammtaháðri, afturkræfri aukningu á sermispéttni bilirubins og lifrarentsímá (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 tilfelling flóknari, eins og sýkingar og samhliða notkun lyfja sem geta valdið eiturverkunum á lifur. Í nokkrum tilvikum leiddi þetta til dauða, einkum hjá sjúklingum sem gengist höfðu undir líffæraígræðslu (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal náið með þeim þáttum sem notaðir eru til að leggja mat á lifrarstarfsemi og óeðlileg gildi geta kallað á skammtaminnkun (sjá kafla 4.2 og 5.2).

#### Aldraðir sjúklingar (65 ára og eldri)

Fylgjast skal sérstaklega vel með nýrnastarfsemi hjá öldruðum sjúklingum.

#### Eftirlit með þéttni ciclosporins (sjá kafla 4.2)

Þegar Sandimmun Neoral er notað hjá líffæraþegum er reglulegt eftirlit með blóðþéttni ciclosporins mikilvæg öryggisráðstöfun. Æskilegast er að nota sértækt, einstofna mótefni (mæling á virka efni 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 Neoral er notað samhliða efnum sem geta haft áhrif á lyfjahvörf ciclosporins eða ef fram kemur óvenjuleg klínísk svörun (t.d. skortur á verkun eða aukið óþol fyrir lyfinu svo sem við skerta nýrnastarfsemi).

Hafa skal í huga að þéttni ciclosporins í blóði, plasma eða sermi er einungis einn af mörgum þáttum sem hafa áhrif á 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 Neoral stendur. Ef fram kemur háþrýstingur skal hefja viðeigandi blóðþrýstinglækkandi meðferð. Helst skal velja blóðþrýstinglækkandi 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.

#### Blóðmagnesiumlækkun

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

#### 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-glykóprótein (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-glykóprótein 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 (statínnum). 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 statínnum 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 Neoral inniheldur polyoxyl 40 herta laxerólíu, sem getur valdið kviðverkjum og niðurgangi.

### Sérstök hjálparefni: Etanól

Rúmmálsprósenta etanóls í Sandimmun Neoral er 12%. Hver 500 mg skammtur af Sandimmun Neoral 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 gaukulsúnarhraða. Meta verður nýrnastarfsemi títt meðan á meðferðinni stendur til að hægt sé að stilla skammta (sjá kafla 4.2).

### Viðbótarvarúðarreglur við innræna æðahjúpsbólgu (endogenous uveitis)

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

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



### Viðbótarvarúðarreglur við nýrungaheilkenni

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

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

Hjá sjúklingum með nýrungaheilkenni sem fá meðferð með ónæmisbælandi lyfjum (þ.m.t. ciclosporini) hefur í töku 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 Neoral er aukinn, sem og ef byrjað er að nota bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID) og einnig ef skammtur slíks lyfs er aukinn. Einnig getur þurft að hætta meðferðinni ef háþrýstingur, sem fram kemur við meðferð með Sandimmun Neoral, lætur ekki undan viðeigandi háþrýstingsmeðferð.

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

### Viðbótarvarúðarreglur við psoriasis

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

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

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

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

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

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

### Viðbótarvarúðarreglur við ofnæmishúðbólgu (atopic dermatitis)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Notkun hjá börnum við öðrum ábendingum en líffæraígræðslu

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

### **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-glykóprótein og lífrænum flutningspróteinum anjóna og getur aukið plasmaþéttni lyfja sem notuð eru samhliða, sem eru hvarfefni þessa ensíms, útflæðisdælnar 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-glykópróteins 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, sulfínpyrazon, terbinafin og bosentan.*

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

*Rifampicin* 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: Erytromycin* getur aukið útsetningu fyrir ciclosporini 4 til 7 falt, sem stundum leiðir til eiturverkana á nýru. Greint hefur verið frá því að *claritromycin* hafi tvöfaldað útsetningu fyrir ciclosporini. *Azítromycin* 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), 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 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-glykóprótein (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 náíð 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 sermispéttni 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 brjóstgjöf**

### Meðganga

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun hjá rottum og kaninum.

Takmörkuð reynsla er af notkun Sandimmun Neoral 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 Neoral á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Einnig skal hafa etanólinnihald lyfjaforma Sandimmun Neoral í huga hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.4).

### Brjóstgjöf

Ciclosporin berst yfir í brjóstamjólk. Einnig skal hafa etanólinnihald lyfjaforma Sandimmun Neoral í huga hjá þunguðum konum (sjá kafla 4.4). Mæður sem eru á meðferð með Sandimmun Neoral mega ekki hafa barn á brjósti vegna þess að Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral á hæfni til aksturs og notkunar véla.

## 4.9 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*	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	Fjöltaugakvilli í hreyfitaugum
Koma örsjaldan fyrir	Bjúgur í sjóntaugardoppu, þar með talið doppubjúgur, hugsanlega með sjónskerðingu vegna góðkynja þrýstingshækkunar innan höfuðkúpu
Tíðni ekki þekkt*	Mígreini

## 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 þvagsfæri

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 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 4.4).

### Bráðar og langvinnar eiturverkanir á nýru

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

slagæðlingum (arteriolar hyalinosis), 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 Ofskömmun**

LD<sub>50</sub> eftir inntöku ciclosporins er 2.329 mg/kg hjá músum, 1.480 mg/kg hjá rottum og >1.000 mg/kg hjá kanínum. LD<sub>50</sub> 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 ofskömmun 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 ofskömmun fyrir slysi, af ciclosporin innrennslislausn.

### Meðferð

Í öllum tilvikum ofskömmunar 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 lungna. Rannsóknir sýna að ciclosporin hamlar framgangi frumu-miðlaðra áhrifa, þ.á m. vefjaflutningsónæmi (allograft immunity), síðkomnu húðofnæmi, EAE (experimental allergic encephalomyelitis), liðabólgu af völdum Friends ónæmisglæðis (Friend's adjuvant arthritis), hýsilssótt og myndun T-frumuháðra mótefna. Í frumum hamlar ciclosporin myndun og losun lymfókína, þar á meðal interleukin 2 (IL-2, vaxtarþáttur T-frumna). Svo virðist sem ciclosporin hamli ónæmisvirkum eítílfrumum sem eru í G<sub>0</sub> eða G<sub>1</sub> 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 bælar 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 lifrabólgu 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 nýrungeilkenni.



## 5.2 Lyfjahlvörf

### Frásög

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

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

### Dreifing

Ciclosporin dreifist að verulegu leyti utan blóðrásar og er sýnilegt dreifingarrúmmál að meðaltali 3,5 l/kg. Í blóði eru 33-47% ciclosporins í plasma, 4-9% í eitiþrumum, 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 cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), og meginumbrotaferlarnir samanstanda af mono- og dihydroxy tengingu og N-methylsviptingu á ýmsum stöðum á sameindinni. Öll umbrotsefni sem skilgreind hafa verið fram að þessu innihalda óbreytta peptíðbyggingu upprunalega lyfsins; sum hafa væga ónæmisbælandi verkun (allt að einum tíunda af því sem óbreytta lyfið hefur).

### Brotthvarf

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

Fyrirliggjandi upplýsingar greina frá mjög breytilegum lokahelmingunartíma ciclosporins, háð þeirri mæliaðferð sem er notuð og markhópnum. Lokahelmingunartími var frá 6,3 klst. hjá heilbrigðum sjálfbodaliðum upp í 20,4 klst. hjá sjúklingum með alvarlegan lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.2 og 4.4). Helmingunartími brotthvarfs hjá nýrnaþegum var um það bil 11 klst., á bilinu 4 til 25 klst.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi*

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

#### *Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi*

Um það bil 2 til 3 föld aukning á útsetningu fyrir ciclosporini getur komið fram hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi. 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 sjálfbodaliðum.

### 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±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 kanínum allt að 30 mg/kg/sólarhring). Við eiturskammta (hjá rottum 30 mg/kg/sólarhring og kanínum 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 kanínum sem voru útsettar fyrir ciclosporini á fósturskeiði (10 mg/kg/dag undir húð) kom fram að þær höfðu færri nýrunga, stækkuð nýru, háþrýsting og stöðugt versnandi nýrnastarfsemi allt fram að 35 vikna aldri. Hjá fósturum unगाfullra 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 erfðaeefni 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 tölfærðilega marktæka tilhneingingu 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

Alfa-tocoferol  
Etanól, vatnsfrítt  
Própýlenglýkól  
Ein-tví-þríglýceríð úr maísolíu  
Macrogolglýseról hýdroxýstearat / polyoxyl 40 hert laxerolía

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geyma skal Sandimmun Neoral mixtúru, lausn við 15 til 30°C, en helst ekki við lægri hita en 20°C lengur en 1 mánuð því hún inniheldur fituefni af náttúrulegum uppruna sem hafa tilhneingingu til að

harðna við lágan hita. Hlaupkenndar myndanir geta komið fram við lægri hita en 20°C, sem ganga til baka við hita allt að 30°C. Minniháttar flögur eða lítilsháttar botnfall getur samt komið fram. Þessi fyrirbæri hafa ekki áhrif á verkun og öryggi lyfsins og skömmtun með pípettu er áfram nákvæm. Eftir opnun skal nota Sandimmun Neoral mixtúru, lausn innan 2 mánaða.

## 6.5 Gerð fláts 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 Neoral 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 Neoral mixtúru, lausnar

1. Lyftið flípanum sem er í miðjum málm-innsigliðringnum.



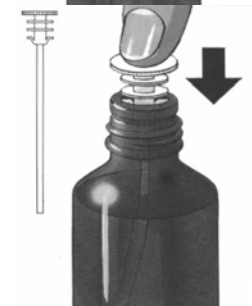
2. Rífið innsigliðringinn alveg af.



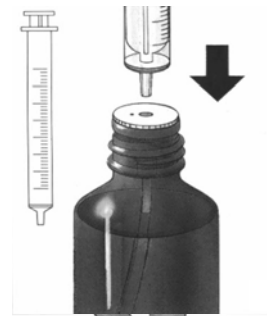
3. Fjarlægjið svarta gúmmítappann og fargið honum.



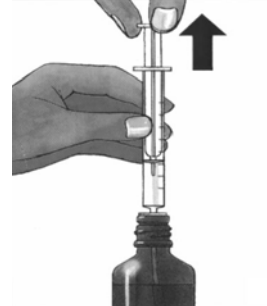
4. Þrýstið slöngunni með hvíta tappanum vel niður í flöskuhálsinn.



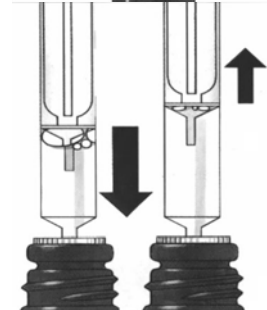
5. Veljið sprautu með tilliti til rúmmáls skammtsins sem á að nota. Ef skammturinn er 1 ml eða minni á að nota 1 ml sprautuna. Ef skammturinn er stærri en 1 ml á að nota 4 ml sprautuna. Setjið oddinn á sprautunni ofan í hvíta tappann.



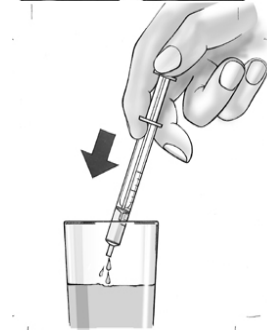
6. Dragðið upp tilskilið magn af lausninni (þannig að neðsti hluti stimpilsins nemi við tilskilið magn á kvarðanum á sprautunni).



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 þerra ytra byrði mælisprautunnar með þurri bréfpurrku og koma henni síðan að nýju fyrir í umbúðunum. Hvítu 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.

## **ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Sandimmun Neoral og tengd heiti (sjá Viðauka I) 10 mg mjúk hylki  
Sandimmun Neoral og tengd heiti (sjá Viðauka I) 25 mg mjúk hylki  
Sandimmun Neoral og tengd heiti (sjá Viðauka I) 50 mg mjúk hylki  
Sandimmun Neoral 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 EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Sandimmun Neoral og tengd heiti (sjá Viðauka I) 10 mg mjúk hylki  
Sandimmun Neoral og tengd heiti (sjá Viðauka I) 25 mg mjúk hylki  
Sandimmun Neoral og tengd heiti (sjá Viðauka I) 50 mg mjúk hylki  
Sandimmun Neoral 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 Neoral 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. HJÁLPAEFNI**

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 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]

## **FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Sandimmun Neoral 10 mg mjúk hylki

Sandimmun Neoral 25 mg mjúk hylki

Sandimmun Neoral 50 mg mjúk hylki

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

## 1. Upplýsingar um Sandimmun Neoral og við hverju það er notað

### Upplýsingar um Sandimmun Neoral

Lyfið heitir Sandimmun Neoral. 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 Neoral er notað og hvernig Sandimmun Neoral verkar

- **Ef þú hefur gengist undir líffæra-, beinmergs- eða stofnfrumuígræðslu**, hefur Sandimmun Neoral áhrif á ónæmissvörun líkamans. Sandimmun Neoral 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 sjálfsonæmissjúkdóm**, þar sem ónæmissvörun líkamans ræðst á eigin frumur líkamans, stöðvar Sandimmun Neoral 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 Neoral

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

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

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

### **Ekki má nota Sandimmun Neoral:**

- 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 Neoral og **láta lækninn vita**. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækninn áður en þú notar Sandimmun Neoral.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

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

- ef þú ert með einhverju einkenni sýkingar, svo sem hita eða særindi í hálsi. Sandimmun Neoral 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 Neoral hefst eða meðan á meðferðinni stendur, skaltu láta lækninn strax vita.

### **Sólarljós og sólarvörn**

Sandimmun Neoral 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 Neoral:**

- 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 Neoral. Þetta er vegna þess að lyfið inniheldur áfengi (sjá kaflann hér á eftir „Sandimmun Neoral inniheldur etanol“).

### **Eftirlit meðan á meðferð með Sandimmun Neoral 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 Neoral verkar eða af hverju þessu lyfi hefur verið ávísað handa þér, skaltu spyrja lækinn.

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

- 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 lækirinn stöðva meðferðina með Sandimmun Neoral.

Ekki taka Sandimmun Neoral 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 Neoral.

Ef þú ert á meðferð við Behçets æðahjúpsbólgu mun lækirinn 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).

Lækirinn mun hafa náði eftirlit með þér ef þú ert öldruð/aldraður og ert á meðferð við psoriasis eða ofnæmishúðbólgu. Ef Sandimmun Neoral 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 Neoral handa börnum við sjúkdómum sem ekki tengjast líffæraígræðslu, nema til meðferðar við nýrungaheilkenni.

### **Aldraðir (65 ára og eldri)**

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

### **Notkun annarra lyfja samhliða Sandimmun Neoral**

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 Neoral 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 Neoral) í blóði. Lækirinn 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), náttúruulyf 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<sub>2</sub>-viðtakablokka sem hamla myndun magasýru), tacrolimus, verkjalyf (bólguþandi 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 Neoral.

### **Notkun Sandimmun Neoral með mat eða drykk**

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

### **Meðganga og brjóstagiöf**

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

- **Segðu læknum frá því ef þú ert þunguð eða ætlar að verða þunguð.** Reynsla af meðferð með Sandimmun Neoral á meðgöngu er takmörkuð. Almenn ætti ekki að nota Sandimmun Neoral á meðgöngu. Ef það er nauðsynlegt fyrir þig að nota þetta lyf mun læknirinn ræða við þig um ávinning og hugsanlega 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 Neoral 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 Neoral inniheldur áfengi. Þetta getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Sandimmun Neoral inniheldur etanól**

Rúmmálsprósenta etanóls (alkóhóls) í Sandimmun Neoral 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 léttvíns 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 Neoral inniheldur laxerólú**

Sandimmun Neoral inniheldur laxerólú, sem getur valdið magaverkjum og niðurgangi.

### 3. Hvernig nota á Sandimmun Neoral

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 læknum um meðferðina og ræða öll vandamál sem geta komið upp.

#### Hve mikið á að nota af Sandimmun Neoral

Læknirinn mun ákveða rétta skammtinn af Sandimmun Neoral 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.

#### Skift af meðferð með Sandimmun yfir á Sandimmun Neoral

Þú gætir hafa verið fyrir á meðferð með lyfi sem heitir Sandimmun mjúk gelatínuhylki eða Sandimmun mixtúra, lausn. Læknirinn gæti ákveðið að breyta yfir á þetta lyf, Sandimmun Neoral mixtúra, lausn.

- Virka innihaldsefnið í öllum þessum lyfjum er ciclosporin.
- Sandimmun Neoral er öðruvísi, betrubætt samsetning ciclosporins samanborið við Sandimmun. Ciclosporin frásogast betur út í blóðið úr Sandimmun Neoral og ólíklegra er að það að taka lyfið með mat hafi áhrif á frásogið. Þetta þýðir það að magn ciclosporins í blóði verður stöðugra með Sandimmun Neoral en með Sandimmun.

Ef lækurinn skiptir af Sandimmun yfir á Sandimmun Neoral:

- Ekki nota Sandimmun aftur nema lækurinn gefi fyrirmæli um það.
- Eftir að skipt hefur verið frá Sandimmun yfir á Sandimmun Neoral, mun lækurinn hafa nánara eftirlit með þér í skamman tíma. Þetta er vegna þess að ciclosporin frásogast öðruvísi yfir í blóðið. Lækurinn mun gæta þess að þú fái skammt sem hentar þínum einstaklingsbundnu þörfum.
- Þú gætir fengið einhverjar aukaverkanir. Ef það gerist skaltu segja læknum eða lyfjafræðingi frá því. Það gæti þurft að minnka skammtinn. Þú mátt aldrei minnka skammtinn sjálf/sjálfur, nema lækurinn hafi gefið fyrirmæli um það.

### **Ef lækurinn skiptir af einu lyfjaformi ciclosporins til inntöku yfir á annað**

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

- Lækurinn mun hafa náið 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 lækurinn hafi gefið fyrirmæli um það.

### **Hvenær taka á Sandimmun Neoral**

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

### **Hvernig taka á Sandimmun Neoral**

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 Neoral**

Lækurinn mun segja þér hversu lengi þú þarft að nota Sandimmun Neoral. 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 Neoral eins lengi og lækurinn segir til um.

Ef þú hefur spurningar um hversu lengi þú átt að nota Sandimmun Neoral, 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 Neoral**

- 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 Neoral**

Ekki hætta að nota Sandimmun Neoral nema lækurinn segi til um það.

Haltu áfram að nota Sandimmun Neoral jafnvel þótt þér líði vel. Ef þú hættir að nota Sandimmun Neoral 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, vistarfiringu, skertum viðbragðsflýti, persónuleikabreytingum, æsingi, syfju, breytingum á sjón, blindu, dáí, 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 (krampur).
- Lifrarsjúkdómar.
- Hár blóðsykur.
- Þreyta.
- Lystarleysi.
- Ógleði, uppköst, kviðverkir, hægðatregða, niðurgangur.
- Mikill hárvöxtur.
- Þrymlabólur, hitasteypur.
- Híti.
- Fá hvít blóðkorn.
- Dofi eða náladofi.
- Verkir í vöðvum, vöðvakrampar.
- Magasár.
- Ofvöxtur í tannholdi sem getur hulið tennurnar.
- Mikið af þvagsýru og kálíum 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 hreyfifgeta.
- 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 óþekkttri 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 unglimum**

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

## 5. Hvernig geyma á Sandimmun Neoral

- 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 25°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 Neoral inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ciclosporin. Hvert hylki inniheldur 10 mg af ciclosporini.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Innihald hylkis: Alfa-tocoferol, vatnsfrítt etanól, própýlenglýkól, ein-tví-þríglýceríð úr maísolíu, macrogolglýseról hýdroxýstearat / polyoxyl 40 hert laxerolía.
  - Hylkisskel: Títantvíoxíð (E171), glýseról 85%, própýlenglýkól, gelatína.
  - Merkiblek: Carminsýra (E120).
- Virka innihaldsefnið er ciclosporin. Hvert hylki inniheldur 25 mg af ciclosporini.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Innihald hylkis: Alfa-tocoferol, vatnsfrítt etanól, própýlenglýkól, ein-tví-þríglýceríð úr maísolíu, macrogolglýseról hýdroxýstearat / polyoxyl 40 hert laxerolía.
  - Hylkisskel: Svart járnóxið (E172), títantvíoxíð (E171), glýseról 85%, própýlenglýkól, gelatína.
  - Merkiblek: Carminsýra (E120).
- Virka innihaldsefnið er ciclosporin. Hvert hylki inniheldur 50 mg af ciclosporini.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Innihald hylkis: Alfa-tocoferol, vatnsfrítt etanól, própýlenglýkól, ein-tví-þríglýceríð úr maísolíu, macrogolglýseról hýdroxýstearat / polyoxyl 40 hert laxerolía.
  - Hylkisskel: Títantvíoxíð (E171), glýseról 85%, própýlenglýkól, gelatína.
  - Merkiblek: Carminsýra (E120).
- Virka innihaldsefnið er ciclosporin. Hvert hylki inniheldur 100 mg af virka efninu ciclosporini.
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Innihald hylkis: Alfa-tocoferol, etanól, vatnsfrítt, própýlenglýkól, ein-tví-þríglýceríð úr maísolíu, macrogolglýseról hýdroxýstearat / polyoxyl 40 hert laxerolía.
  - Hylkisskel: Svart járnóxið (E172), títantvíoxíð (E171), glýseról 85%, própýlenglýkól, gelatína.
  - Merkiblek: Carminsýra (E120).

### Lýsing á útliti Sandimmun Neoral og pakkningastærðir

Sandimmun Neoral 10 mg mjúk hylki eru gulhvít, sporöskjulaga og auðkennd með „NVR 10“ með rauðu lettri.

Sandimmun Neoral 25 mg mjúk hylki eru blágrá, sporöskjulaga og auðkennd með „NVR 25mg“ með rauðu lettri.

Sandimmun Neoral 50 mg mjúk hylki eru gulhvít, ílöng og auðkennd með „NVR 50mg“ með rauðu lettri.

Sandimmun Neoral 100 mg mjúk hylki eru blágrá, ílöng og auðkennd með „NVR 100mg“ með rauðu lettri.

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

### 1. Upplýsingar um Sandimmun Neoral og við hverju það er notað

#### Upplýsingar um Sandimmun Neoral

Lyfið heitir Sandimmun Neoral. 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 Neoral er notað og hvernig Sandimmun Neoral verkar

- **Ef þú hefur gengist undir líffæra-, beinmergs- eða stofnfrumuígræðslu**, hefur Sandimmun Neoral áhrif á ónæmissvörun líkamans. Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral

Ef þú ert að nota Sandimmun Neoral 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 Neoral:**

- 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 Neoral og **láta lækninn vita**. Ef þú ert ekki viss skaltu ráðfæra þig við lækninn áður en þú notar Sandimmun Neoral.

### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

#### **Áður en meðferð með Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral hefst eða meðan á meðferðinni stendur, skaltu láta lækninn strax vita.

### **Sólarljós og sólarvörn**

Sandimmun Neoral 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 Neoral:**

- 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 Neoral. Þetta er vegna þess að lyfið inniheldur áfengi (sjá kaflann hér á eftir „Sandimmun Neoral inniheldur etanól“).

### **Eftirlit meðan á meðferð með Sandimmun Neoral 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 Neoral verkar eða af hverju þessu lyfi hefur verið ávísað handa þér, skaltu spyrja lækninn.

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

- 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 lækningin stöðva meðferðina með Sandimmun Neoral.

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

Ef þú ert á meðferð við Behçets æðahjúpsbólgu mun lækningurinn 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).

Lækningurinn mun hafa náði eftirlit með þér ef þú ert öldruð/aldraður og ert á meðferð við psoriasis eða ofnæmishúðbólgu. Ef Sandimmun Neoral 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 unglíngar**

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

### **Aldraðir (65 ára og eldri)**

Takmörkuð reynsla er af notkun Sandimmun Neoral hjá öldruðum sjúklingum. Lækningurinn 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 Neoral ef sjúkdómurinn er mjög alvarlegur.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Sandimmun Neoral**

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

Segðu lækningnum eða lyfjafræðingnum sérstaklega frá því ef þú ert að nota eitthvert eftirtalinna lyfja áður en meðferð með Sandimmun Neoral 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 Neoral) í blóði. Lækningurinn 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), náttúruylf 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<sub>2</sub>-viðtakablokka sem hamla myndun magasýru), tacrolimus, verkjalyf (bólguþandi 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 Neoral.

### **Notkun Sandimmun Neoral með mat eða drykk**

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

### **Meðganga og brjóstgjöf**

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

- **Segðu læknum frá því ef þú ert þunguð eða ætlar að verða þunguð.** Reynsla af meðferð með Sandimmun Neoral á meðgöngu er takmörkuð. Almenn ætti ekki að nota Sandimmun Neoral á meðgöngu. Ef það er nauðsynlegt fyrir þig að nota þetta lyf mun læknirinn ræða við þig um ávinning og hugsanlega 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 Neoral 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 Neoral inniheldur áfengi. Þetta getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

### **Sandimmun Neoral inniheldur etanól**

Rúmmálsprósenta etanóls (alkóhóls) í Sandimmun Neoral 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 léttvíns 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 Neoral inniheldur laxerolíu**

Sandimmun Neoral inniheldur laxerolíu, sem getur valdið magaverkjum og niðurgangi.

## **3. Hvernig nota á Sandimmun Neoral**

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 Neoral**

Læknirinn mun ákveða rétta skammtinn af Sandimmun Neoral 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.

### **Skipt af meðferð með Sandimmun yfir á Sandimmun Neoral**

Þú gætir hafa verið fyrir á meðferð með lyfi sem heitir Sandimmun mjúk gelatínuhylki eða Sandimmun mixtúra, lausn. Læknirinn gæti ákveðið að breyta yfir á þetta lyf, Sandimmun Neoral mixtúru, lausn.

- Virka innihaldsefnið í öllum þessum lyfjum er ciclosporin.
- Sandimmun Neoral er öðruvísi, betrubætt samsetning ciclosporins samanborið við Sandimmun. Ciclosporin frásogast betur út í blóðið úr Sandimmun Neoral og ólíklegra er að það að taka lyfið með mat hafi áhrif á frásogið. Þetta þýðir það að magn ciclosporins í blóði verður stöðugra með Sandimmun Neoral en með Sandimmun.

Ef læknirinn skiptir af Sandimmun yfir á Sandimmun Neoral:

- Ekki nota Sandimmun aftur nema læknirinn gefi fyrirmæli um það.
- Eftir að skipt hefur verið frá Sandimmun yfir á Sandimmun Neoral, mun læknirinn hafa nánara eftirlit með þér í skamman tíma. Þetta er vegna þess að ciclosporin frásogast öðruvísi yfir í

blóðið. Læknirinn mun gæta þess að þú fái skammt sem hentar þínum einstaklingsbundnu þörfum.

- Þú gætir fengið einhverjar aukaverkanir. Ef það gerist skaltu segja læknum eða lyfjafræðingi frá því. Það gæti þurft að minnka skammtinn. Þú mátt aldrei minnka skammtinn sjálf/sjálfur, nema læknirinn hafi gefið fyrirmæli um það.

### 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 Neoral

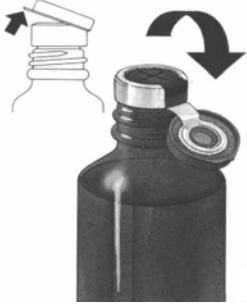


Taktu Sandimmun Neoral **á sama tíma á hverjum degi**. Þetta er mjög mikilvægt ef þú hefur gengist undir líffæraígræðslu.

### Hvernig taka á Sandimmun Neoral

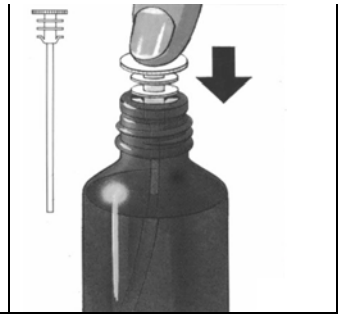
Alltaf á að taka sólarhringsskammtin í 2 aðskildum skömmtum.

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

### Ný flaska af Sandimmun Neoral mixtúru, lausn tekin í notkun

1.	Lyftu flipanum sem er í miðjum málm-innsigliðshringnum.	
2.	Rífdðu innsigliðshringinn alveg af.	
3.	Fjarlægðu svarta gúmmítappann og fleygðu honum.	

4. Þrýstu slöngunni með hvíta tappanum vel niður í flöskuhálsinn.

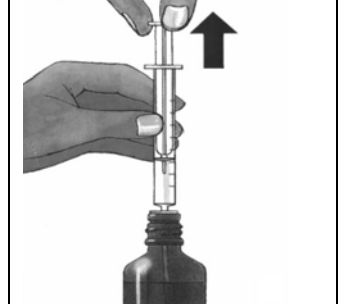


### Skammturinn mældur

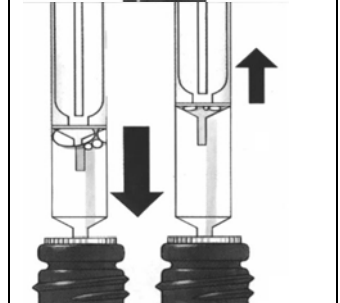
5. Veldu sprautu með tilliti til þess hve stóran skammt þú átt að nota.
- Ef skammturinn er 1 ml eða minni áttu að nota 1 ml sprautuna.
  - Ef skammturinn er stærri en 1 ml áttu að nota 4 ml sprautuna.
- Settu oddinn á sprautunni ofan í hvíta tappann.



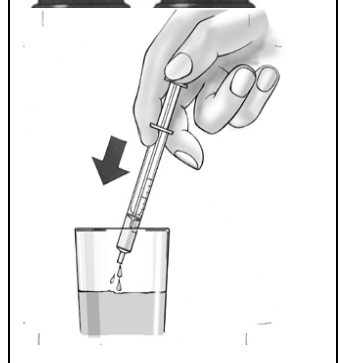
6. Dragðu stimpilinn upp þar til þú hefur dregið upp rétt magn af lyfinu.
- Neðsti hlutinn af hringnum á stimplinum á að vera við strikið á sprautunni sem sýnir magnið af lyfinu.



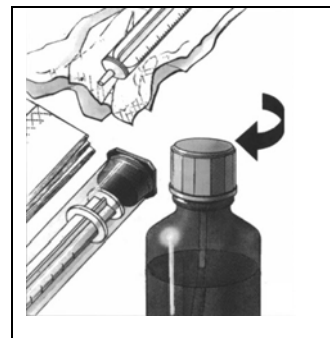
7. Þrýstu stimplinum niður og dragðu hann til baka nokkrum sinnum.
- Þetta er gert til að losna við allar stórar loftbólur. Ekki skiptir máli þótt nokkrar litlar loftbólur séu í sprautunni. Það hefur engin áhrif á skammtinn.
- Gakktu úr skugga um að rétt magn af lyfinu sé í sprautunni. Taktu síðan sprautuna 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 drykknum og drektu strax allt úr glasinu.



9. Eftir notkun skal þurrka af sprautunni að utan með þurri bréþurrku.
- 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 Neoral

Læknirinn mun segja þér hversu lengi þú þarft að nota Sandimmun Neoral. 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 Neoral eins lengi og læknirinn segir til um.

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

### Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

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

### Ef gleymist að nota Sandimmun Neoral

- 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 Neoral

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

Haltu áfram að nota Sandimmun Neoral jafnvel þótt þér líði vel. Ef þú hættir að nota Sandimmun Neoral 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 lækninum 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, dáí, lömun í hluta líkamans eða alls líkamans, stífum hnakka, skorti á samhæfingu með eða án óeðlilegs tals eða augnhreyfinga.

- Protí 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, vistarfíring, 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, vistarfíring, 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.

- Protí 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, protí 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 Neoral

- 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).
- Ekki geyma lyfið í kæli. Geymið ekki við lægri hita en 20°C lengur en 1 mánuð. Það er vegna þess að lyfið inniheldur olíur sem geta harðnað við lágan hita.
- 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 Neoral inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ciclosporin. Hver ml af mixtúru, lausn inniheldur 100 mg af ciclosporini.
- Önnur innihaldsefni eru: DL-alfa-tocoferol, vatnsfrítt etanól, própýlenglýkól, ein-tví-þríglýceríð úr maísolíu, macrogolglycerol hydroxystearat (Ph.Eur.)/polyoxyl 40 hert laxerolía (USP).

### Lýsing á útliti Sandimmun Neoral og pakkningastærðir

Sandimmun Neoral er mixtúra, lausn. Það er tær, fölgulbrúnleitur vökvi.

Það er fánlegt 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]