

### **ANNEX III**

#### **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT, TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

Nota:

Dan is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, tikkettar u fuljett ta' tagħrif huwa l-verżjoni valida fil-ħin tad-Deċiżjoni tal-Kummissjoni.

Wara d-Deċiżjoni tal-Kummissjoni l-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali se jaġġornaw l-informazzjoni tal-prodott kif meħtieġ.

## **SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sandimmun u ismijiet assoċjati (Ara Anness I) 25 mg kapsuli rotob  
Sandimmun u ismijiet assoċjati (Ara Anness I) 50 mg kapsuli rotob  
Sandimmun u ismijiet assoċjati (Ara Anness I) 100 mg kapsuli rotob  
[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiz partikolari]

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 25 mg ciclosporin.  
Eċċipjenti b'effett magħruf:  
Ethanol: 25 mg/kapsula. Sandimmun kapsuli rotob fihom 12.8% v/v ethanol (10.2% m/v).  
Kull kapsula fiha 50 mg ciclosporin.  
Eċċipjenti b'effett magħruf:  
Ethanol: 50 mg/kapsula. Sandimmun kapsuli rotob fihom 12.8% v/v ethanol (10.2% m/v).  
Kull kapsula fiha 100 mg ciclosporin.  
Eċċipjenti b'effett magħruf:  
Ethanol: 100 mg/kapsula. Sandimmun kapsuli rotob fihom 12.8% v/v ethanol (10.2% m/v).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula, ratba

Roża, kapsuli rotob tal-ġelatina ovali  
Sofor lewn il-qamħ, kapsuli rotob tal-ġelatina oblunġi  
Roża mutrab, kapsuli rotob tal-ġelatina oblunġi

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

#### Indikazzjonijiet għal trapjant

*Trapjant ta' organu solidu*

Prevenzjoni ta' riġettar tat-trapjant wara trapjanti alloġeniċi ta' organi solidi.

Trattament ta' trapjant ċellulari riġettat f'pazjenti li kienu jiehdu aġenti immunosuppressivi oħrajn.

*Trapjant tal-mudullun*

Prevenzjoni ta' riġettar ta' trapjant wara trapjant alloġeniku tal-mudullun u taċ-ċellula staminali.

Prevenzjoni jew trattament tal-marda tat-tessut għat-trapjant kontra dak li jirċevih (GVHD).

#### Indikazzjonijiet mhux għal trapjant

*Endogenous uveitis*

Trattament ta' uveitis intermedja jew posterjuri b'theddida għall-vista f'pazjenti b'aetjologija mhux infettiva li fil-każ tagħhom it-terapija konvenzjonali ma mnexxitx jew ikkaġunat effetti sekondarji mhux aċċettabbli.

Trattament ta' uveitis ta' Behçet b'attakki infjammatorji ripetuti li jinvolvu r-retina f'pazjenti mingħajr manifestazzjonijiet newroloġiċi.

*Sindromu nefrotiku*

Sindromu nefrotiku dipendenti fuq steroidi u rezistenti għall-isteroidi, minhabba mard glomerulari primarju bħal nefropatija b'bidla minima, glomerulosklerozi fokali u segmentali, jew glomerulonefrite tal-membrana.

Sandimmun jista' jintuża sabiex ihegġeg remissjonijiet u jzommhom. Jista' jintuża wkoll sabiex iżomm remissjoni indotta bl-isteroidi, u jippermetti l-waqfien iggradat tal-isteroidi.

#### *Artrite rewmatojde*

Trattament ta' artrite rewmatojde gravi u attiva.

#### *Psorjasi*

Trattament ta' psorjasi gravi f'pazjenti li fil-każ tagħhom terapija konvenzjonali ma tapplikax jew mhijiex effettiva.

#### *Dermatite atopika*

Sandimmun hu indikat għal pazjenti b'dermatite atopika gravi meta tenhtieġa terapija sistemika.

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

### Pożoloġija

Il-firxa tad-dożi mogħtija mill-halq hi mahsuba sabiex isservi bhala linja gwida biss.

Id-dożi ta' kuljum ta' Sandimmun għandhom jingħataw f'żewġ dożi separati mqassmin indaq matul il-jum. Hu rrakkomandat li Sandimmun jingħata skont skeda konsistenti fejn jidhol il-hin tal-ġurnata u b'rabta mal-ikliet.

Sandimmun għandu jiġi preskritt biss minn, jew f'kollaborazzjoni mill-viċin ma', tabib b'esperjenza ta' terapija immunosoppressiva u/jew trapjant ta' organi.

### Trapjant

#### *Trapjant ta' organu solidu*

It-trattament b'Sandimmun għandu jinbeda fi żmien 12-il siegħa qabel operazzjoni f'doża ta' bejn 10 u 15 mg/kg mogħtija f'żewġ dożi separati. Id-doża għandha tinżamm bhala d-doża ta' kuljum għall-ewwel ġimgħa ġimagħtejn wara l-operazzjoni, u tibda titnaqqas bil-mod il-mod skont il-livelli tad-demmi fid-dawl tal-protokoll immunosoppressivi lokali sa ma tibdiex tingħata doża rrakkomandata ta' manutenzjoni ta' madwar 2 sa 6 mg/kg mogħtija f'żewġ dożi separati.

Meta Sandimmun jingħata ma' immunosoppressanti oħrajn (eż. ma' kortikosteroidi jew bhala parti minn terapija bi tliet jew erba' prodotti mediċinali), jistgħu jintużaw dożi aktar baxxi (eż. 3 sa 6 mg/kg mogħtija f'żewġ dożi separati għat-trattament inizjali).

#### *Trapjant tal-mudullun*

Id-doża inizjali għandha tingħata dakinhar qabel it-trapjant. F'bosta mill-każijiet, Sandimmun konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni hi ppreferuta għal dan l-għan. Id-doża fil-vina rrakkomandata hi ta' bejn 3 u 5 mg/kg/kuljum. L-infużjoni tibqa' tingħata bl-istess ammont ta' din id-doża matul il-ġimagħtejn eżatti ta' wara t-trapjant, sa ma jkun hemm bidla għal terapija ta' manutenzjoni orali b'Sandimmun f'doża ta' madwar 12.5 mg/kg kuljum mogħtija f'2 dożi separati.

It-trattament ta' manutenzjoni għandu jibqa' għaddej għal mill-inqas 3 xhur (u preferibbilment għal 6 xhur) qabel ma d-doża titnaqqas gradament għal żero sa għeluq is-sena mit-trapjant.

Jekk Sandimmun jintuża sabiex titnieda t-terapija, id-doża rrakkomandata għal kuljum hi ta' bejn 12.5 u 15 mg/kg mogħtija f'2 dożi separati, mibdija dakinhar qabel it-trapjant.

Dożi oġhla ta' Sandimmun, jew l-uża ta' terapija fil-vina b'Sandimmun, jistgħu jkunu meħtieġa jekk ikun hemm disturbi gastrointestinali li jafu jnaqqsu l-assorbiment.

F'xi pazjenti, ikun hemm GVHD wara li jitwaqqaf it-trattament b'ciclosporin, imma normalment jirrispondu tajjeb meta terġa' tibda tintuża t-terapija. F'kazijiet bhal dawn għandha tinghata doża ta' tagħbija orali inizjali ta' bejn 10 u 12.5 mg/kg, segwita bl-ghoti kuljum ta' doża orali tad-doża ta' manutenzjoni li qabel kien instab li kienet sodisfaċenti. Doži baxxi ta' Sandimmun għandhom jintużaw biex jittrattaw GVHD kronika jew hafifa.

#### Indikazzjonijiet mhux għal trapjant

Meta jintuża Sandimmun fi kwalunkwe indikazzjoni stabbilita mhux għal trapjant, wiehed għandu jsegwi r-regoli ġenerali li ġejjin:

Qabel it-tnedija tat-trattament wiehed għandu jistabbilixxi livell li tista' toqghod fuqu tal-funzjoni tal-kliwi fil-linja bażi permezz ta' mill-inqas żewġ sistemi ta' kejl. Tista' tintuża r-rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR) permezz tal-formula MDRD sabiex tittiehed stima tal-funzjoni tal-kliwi fl-adulti u għandha tintuża formula xierqa sabiex issir evalwazzjoni tal-eGFR f'pazjenti pedjatriċi. Minhabba li Sandimmun jista' jimpedixxi l-funzjoni tal-kliwi, hu meħtieġ li ssir evalwazzjoni tal-funzjoni tal-kliwi ta' spiss. Jekk l-eGFR tonqos b'aktar minn 25% taħt il-linja bażi f'aktar minn kejl wiehed, id-doża mogħtija ta' Sandimmun għandha titnaqqas b'25 sa 50%. Jekk it-tnaqqis tal-eGFR mil-linja bażi jaqbeż il-35%, wiehed għandu jqis li jkun hemm aktar tnaqqis tad-doża ta' Sandimmun. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet japplikaw ukoll jekk il-valuri tal-pazjent għadhom fil-medda tan-normalità fil-laboratorju. Jekk it-tnaqqis tad-doża ma jirnexxilux itejjeb l-eGFR fi żmien xahar, it-trattament b'Sandimmun għandu jitwaqqaf. (ara sezzjoni 4.4).

Hu meħtieġ monitoraġġ regolari tal-pressjoni tad-demm.

Id-determinazzjoni ta' bilirubin u l-parametri li jevalwaw il-funzjoni epatika huma meħtieġa qabel ma titnieda t-terapija u hu rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib matul it-trattament. Hu ssuġġerit li jkun hemm determinazzjonijiet tal-lipidi tas-serum, tal-potassju, tal-manjeżju u tal-aċidu uriku.

Monitoraġġ okkazzjonali tal-livelli ta' ciclosporin fid-demm jaf ikun rilevanti għal indikazzjonijiet mhux għal trapjant, eż. Meta Sandimmun jinghata flimkien ma' sustanzji li jistgħu jinterferixu mal-farmakokinetiċi ta' ciclosporin, jew f'każ ta' rispons klinikament mhux tas-soltu (eż. Nuqqas ta' effikaċja jew żieda fl-intolleranza tal-medicina bħalma hi disfunzjoni tal-kliwi).

Ir-rotta normali ta' amministrazzjoni hi l-halq. Jekk jintuża l-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni, wiehed għandu joqghod attent biex tinghata kif jixraq id-doża fil-vina li tkun tikkorrispondi mad-doża orali. Hu rrakkomandat li wiehed għandu jikkonsulta ma' tabib bl-esperjenza fl-użu ta' ciclosporin.

Flief fil-każ ta' pazjenti b'endogenous uveitis b'theddida għall-vista u fi tfal b'sindrome nefrotiku, id-doża totali ta' kuljum m'għandha qatt taqbeż il-5 mg/kg.

Għal trattament ta' manutenzjoni wiehed għandu jiddetermina liema hi l-anqas doża effettiva u ttollerata tajjeb fuq livell individwali.

F'pazjenti li fi żmien stabbilit (għal tagħrif speċifiku ara hawn taħt) ma jinkiseb l-ebda rispons xieraq jew id-doża effettiva ma tkunx kompatibbli mal-linji gwida stabbiliti ta' sigurtà, it-trattament b'Sandimmun għandu jitwaqqaf.

#### *Endogenous uveitis*

Sabiex ikun hemm remissjoni, hija rrakkomandata doża inizjali ta' 5 mg/kg/kuljum mogħtija mill-halq f'2 doži separati sakemm ma jkunx hemm remissjoni tal-infjammazzjoni uveali attiva u titjib fl-akwita' viżiva. F'kazijiet refrattorji, id-doża tista' tiżdied għal 7 mg/kg/kuljum għal perjodu limitat.

Sabiex tinkiseb ir-remissjoni inizjali, jew sabiex jinghelbu l-attakki okulari infjammatorji, jista' jizdied trattament sistemiku bil-kortikosteroidi b'doži ta' bejn 0.2 u 0.6 mg/kg prednisone kuljum jew ekwivalenti jekk Sandimmun wahdu ma jikkontrollax is-sitwazzjoni b'mod effiċjenti. Wara 3 xhur, id-doża ta' kortikosteroidi tista' titnaqqas bil-mod il-mod għall-anqas doża effettiva.

Ghat-trattament ta' manutenzjoni, id-doża għandha titnaqqas bil-mod il-mod sal-inqas livell effettiv. Matul il-fażijiet ta' remissjoni, din m'għandhiex taqbeż il-5 mg/kg/kuljum.

Wiehed għandu jelimina kull kawża infettiva ta' uveitis qabel ma jintużaw l-immunosuppressanti.

#### *Sindrome nefrotiku*

Sabiex ikun hemm remissjoni, id-doża rrakkomandata għal kuljum tingħata f'2 doži orali separati.

Jekk il-funzjoni tal-kliwi (hliet għall-proteinuria) hi normali, id-doża rrakkomandata għal kuljum hi li ġejja:

-adulti: 5 mg/kg

-tfal: 6 mg/kg

F'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-kliwi, id-doża inizjali m'għandhiex taqbeż it-2.5 mg/kuljum.

Hu rrakkomandat l-ghoti flimkien ta' Sandimmun ma' doži orali baxxi ta' kortikosteroidi jekk l-effett ta' Sandimmun wahdu mhuwiex sodisfaċenti, l-aktar f'pazjenti b'reżistenza għall-isteroidi.

Iż-żmien għal titjib ivarja minn 3 sa 6 xhur skont it-tip ta' glomerulopatija. Jekk ma jidher l-ebda titjib wara dan iż-żmien sal-perjodu ta' titjib, it-terapija b'Sandimmun għandha titwaqqaf.

Id-doži jehtieg li jkunu aġġustati fuq livell individwali skont l-effikaċja (proteinuria) u s-sigurtà, imma m'għandhomx jaqbeż il-5 mg/kg/kuljum fl-adulti u s-6 mg/kg/kuljum fit-tfal.

Ghat-trattament ta' manutenzjoni, id-doża għandha titnaqqas bil-mod il-mod sal-inqas livell effettiv.

#### *Artrite rewmatojde*

Għall-ewwel 6 ġimgħat ta' trattament id-doża rrakkomandata hi ta' 3 mg/kg/kuljum mogħtija oralment f'2 doži separati. Jekk l-effett mhuwiex biżżejjed, id-doża ta' kuljum tista' tiżdied bil-mod il-mod sakemm tippermetti t-tollerabbiltà, imma m'għandhiex taqbeż il-5 mg/kg. Sabiex tinkiseb l-effettività shiha, jista' jkun hemm bżonn sa 12-il ġimgħa terapija b'Sandimmun.

Ghat-trattament ta' manutenzjoni id-doża għandha titnaqqas bil-mod il-mod fuq livell individwali sa ma tilhaq l-anqas livell ta' effettività skont it-tollerabbiltà.

Sandimmun jista' jingħata flimkien ma' doża baxxa ta' kortikosteroidi u/jew ma' mediċini antiinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs) (ara sezzjoni 4.4). Sandimmun jista' wkoll jingħata flimkien ma' doża baxxa kull ġimgħa ta' methotrexate f'pazjenti li għandhom rispons insuffiċjenti għal methotrexate wahdu, billi jintużaw għall-ewwel 2.5 mg/kg Sandimmun f'2 doži separati kull ġurnata, bil-possibbiltà li tiżdied id-doża skont kif tippermetti t-tollerabbiltà.

#### *Psorjasi*

It-trattament b'Sandimmun għandu jinbeda minn tobbja b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' psorjasi. Minhabba l-varjabbiltà ta' din il-kundizzjoni, it-trattament għandu jkun individwalizzat. Sabiex ikun hemm remissjoni, id-doża inizjali rrakkomandata hi 2.5 mg/kg/kuljum mogħtija f'2 doži orali separati. Jekk m'hemmx titjib wara l-ewwel xahar, id-doża ta' kuljum tista' tiżdied bil-mod il-mod, imma m'għandhiex taqbeż il-5 mg/kg. It-trattament għandu jitwaqqaf f'pazjenti li ma jistgħux jiksbu rispons suffiċjenti għall-feriti psorjatiċi fi żmien 6 ġimgħat mogħtija 5 mg/kg/kuljum, jew li id-doża effettiva għalihom mhijiex kompatibbli mal-linji gwida stabbiliti ta' sigurtà (ara sezzjoni 4.4).

Id-doži inizjali ta' 5mg/kg/kuljum huma ġustifikati f'pazjenti li l-kundizzjoni tagħhom titlob titjib veloċi. Għadarba jinkiseb rispons sodisfaċenti, Sandimmun jista' jitwaqqaf filwaqt li rikorrenzi sussegwenti jistgħu jiġu indirizzati bl-introduzzjoni mill-ġdid ta' Sandimmun skont id-doża effettiva ta' qabel. F'xi pazjenti, terapija kontinwa ta' manutenzjoni taf tkun meħtieġa.

Għal trattament ta' manutenzjoni, id-doża għandha titnaqqas bil-mod il-mod fuq livell individwali, u m'għandhiex taqbeż il-5 mg/kg/kuljum.

#### *Dermatite atopika*

It-trattament b'Sandimmun għandu jinbeda minn tobbja b'esperjenza fid-dijanżosi u t-trattament ta' psorjasi. Minhabba l-varjabbiltà ta' din il-kundizzjoni, it-trattament għandu jkun individwalizzat. Il-firxa tad-doża rrakkomandata hi ta' bejn 2.5 u 5 mg/kg/kuljum mogħtija f'2 dożi orali separati. Jekk id-doża tal-bidu ta' 2.5 mg/kg/kuljum ma tiksibx rispons sodisfaċenti fi żmien ġimagħtejn, id-doża ta' kuljum tista' tiżdied b'heffa sa massimu ta' 5 mg/kg. F'każijiet mill-aktar gravi, jista' jkun hemm kontroll rapidu u xieraq tal-marda b'doża inizjali ta' 5mg/kg/kuljum. Għadarba jinkiseb rispons sodisfaċenti, id-doża għandha titnaqqas bil-mod il-mod u, jekk possibbli, Sandimmun għandu jitwaqqaf. Rikaduti sussegwenti jistgħu jkunu mmanigġjati b'kors ieħor ta' Sandimmun.

Minkejja li kors ta' 8 ġimgħat terapija jaf ikun biżżejjed sabiex ikun hemm fejqan, intwera li sa sena terapija kienet effettiva u ttolerata tajjeb, kemm-il darba wiehed jimxi mal-linji gwida ta' monitoraġġ.

#### *Qlib minn Sandimmun għal Sandimmun*

Id-data disponibbli tindika li wara qlib minn wiehed għall-ieħor jiġifieri minn Sandimmun għal Sandimmun, l-aktar konċentrazzjonijiet baxxi ta' ciclosporin fid-demm shih huma komparabbli. F'bosta pazjenti, madanakollu, jista' jkun li l-ogħla konċentrazzjonijiet ( $C_{max}$ ) jiżdiedu u jkun hemm aktar espożizzjoni għas-sustanza attiva (AUC). F'perċentwali żgħira ta' pazjenti dawn it-tibdiliet jidhru aktar u jistgħu jkunu klinikament qawwija. Barra minn hekk l-assorbiment ta' ciclosporin minn Sandimmun hu anqas varjabbli u l-korrelazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet baxxi u l-espożizzjoni ta' ciclosporin (f'termini ta' AUC) hi aktar qawwija milli hi b'Sandimmun.

Minhabba li l-bidla minn Sandimmun għal Sandimmun tista' twassal għal żieda fl-espożizzjoni għal ciclosporin wiehed għandu jimxi mar-regoli li ġejjin.

F'pazjenti bi trapjant, Sandimmun għandu jinbeda bl-istess doża ta' kuljum li kienet tittiehed qabel b'Sandimmun. Għall-ewwel, il-konċentrazzjonijiet baxxi ta' ciclosporin fid-demm shih għandha tibqa' tkun immonitorata matul l-4 u 7t ijiem wara l-bidla għal Sandimmun. Barra minn hekk, il-parametri dwar is-sigurtà klinika bħalma huma l-funzjoni tal-kliwi u l-pressjoni tad-demm għandhom ikunu mmonitorati matul l-ewwel xahrejn wara l-bidla. Jekk il-livelli baxxi ta' ciclosporin fid-demm ikunu aktar mill-medda terapewtika, u/jew il-parametri tas-sigurtà klinika jmorru għall-agħar, id-doża għandha titbiddel skont kif jixraq.

F'pazjenti ttrattati għal indikazzjonijiet mhux għal trapjant, Sandimmun għandu jinbeda bl-istess doża ta' kuljum li kienet tintuża għal Sandimmun. Għandu jkun hemm monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi u l-pressjoni tad-demm matul il-ġimagħtejn, l-erba' u t-tmien ġimgħat ta' wara l-bidla. Jekk il-pressjoni tad-demm taqbeż b'mod qawwi l-livell ta' qabel il-bidla jew jekk l-eGFR tonqos b'aktar minn 25% taht il-valur imkejjel qabel it-terapija b'Sandimmun f'aktar minn wiehed mis-sistemi ta' kejl, id-doża għandha tintaqas (ara wkoll 'Prekawzjonijiet oħrajn' f'sezzjoni 4.4). F'każ ta' tossiċità mhux mistennija jew nuqqas ta' effikaċja ta' ciclosporin, il-livelli baxxi fid-demm iridu jkunu mmonitorati wkoll.

#### *Bidla bejn formulazzjonijiet orali ta' ciclosporin*

Il-bidla minn formulazzjoni orali waħda ta' ciclosporin għal oħra għandha ssir taht is-supervizjoni ta' tabib, inkluż monitoraġġ tal-livelli ta' ciclosporin fid-demm għal pazjenti li kellhom trapjant.

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

##### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi*

L-indikazzjonijiet kollha

Ciclosporin f'tit li xejn jiġi eliminat mill-kliwi u l-farmokokinetiċi tiegħu mhumiex affettwati bil-bosta b'indeboliment tal-kliwi. Madanakollu, minhabba l-potenzjal nefrotossiku (ara sezzjoni

4.8), huwa rrakkomandat li jkun hemm monitoraġġ xieraq tal-funzjoni tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4).

*Indikazzjonijiet mhux għal trapjant*

Bl-eċċezzjoni ta' pazjenti li qed jingħataw trattament għas-sindrome nefrotiku, pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-kliwi m'għandhomx jingħataw ciclosporin (ara s-sottosezzjoni dwar il-prekawzjonijiet miżjuda għal indikazzjonijiet mhux għal trapjant f'sezzjoni 4.4). F'pazjenti b'sindrome nefrotiku b'indeboliment tal-funzjoni tal-kliwi, id-doża inizjali m'għandhiex taqbeż it-2.5 mg/kuljum.

*Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

Ciclosporin jiġi mmetabolizzat b'mod estensiv mill-fwied. Jista' jkun hemm zieda fl-espożizzjoni ta' ciclosporin f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ta' madwar darbtejn jew tliet darbiet aktar. Jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis tad-doża f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-fwied sabiex jinżammu l-livelli tad-demmi skont il-firxa maħsuba rrakkomandata (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2) u huwa rrakkomandat li l-livelli ta' ciclosporin fid-demmi ikunu mmonitorati sakemm ma jintlahqux livelli stabbli.

*Popolazzjoni pedjatrika*

Studji kliniċi inkludew tfal minn sena. F'bosta studji, il-pazjenti pedjatriċi kellhom bżonn u ttolleraw dozi oġġla ta' ciclosporin għal kull kg tal-piż tal-ġisem minn daww użati fl-adulti.

Ma jistax ikun irrakkomandat l-użu ta' Sandimmun fit-tfal għal indikazzjonijiet mhux għal trapjant hlief għal sindrome nefrotiku (ara sezzjoni 4.4).

*Popolazzjoni anzjana (minn 65 sena 'l fuq)*

L-esperjenza b'Sandimmun fl-anzjani hi limitata.

Waqt provi kliniċi f'pazjenti b'artrite reumatojde, pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar kellhom aktar possibbiltà li jiżviluppaw pressjoni għolja sistolika waqt it-terapija, u għandhom aktar possibbiltà li juru żidiet tal-kreatinina tas-serum ta'  $\geq 50\%$  'il fuq mil-linja bażi wara 3 sa 4 xhur ta' terapija.

L-għażla tad-doża għal pazjent anzjan għandha ssir b'kawtela, normalment tibda b'ammont żgħir mill-firxa ta' dozi, li jirrifletti l-frekwenza akbar tal-funzjoni epatika, renali jew kardijaka mnaqqa, u tatlqqigh flimkien tal-marda jew il-medikazzjoni u zieda fis-suxxettibbiltà ta' infezzjonijiet.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

Il-kapsuli Sandimmun għandhom jinbelghu shaħ.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

L-użu flimkien ma' prodotti li fihom *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) (ara sezzjoni 4.5).

L-użu flimkien ma' mediċini li huma sottostrati għat-trasportatur tal-effluss tal-multimedjina P-glikoproteina u tal-proteini trasportaturi tal-anjon organiku (OATP) u li minhabba f'hekk konċentrazzjonijiet għolja tal-plażma huma assoċjati ma' episodji serji u/jew ta' theddida għall-ħajja, eż. bosentan, dabigatran etexilate u aliskiren (ara sezzjoni 4.5).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Supervizjoni medika

Sandimmun għandu jingħata biss minn tobba bl-esperjenza f'terapija immunosuppressiva u li jistgħu joffru attenzjoni xierqa, inkluż eżami tal-ġisem shiħ b'mod regolari, kejl tal-pressjoni tad-demmi u kontroll tal-parametri ta' sigurtà fil-laboratorju. Pazjenti li kellhom trapjant u li qed jingħataw dan il-

prodott mediċinali għandhom jittiehdu f'ċentri mgħammra b'laboratorju xieraq u b'riżorsi ta' support mediku. It-tobba responsabbli minn terapija ta' manutenzjoni għandhom jingħataw tagħrif shiħ dwar kif għandhom jibqgħu jsegwu lill-pazjent.

#### Linfomi u tumuri malinni oħrajn

Bħal immunosuppressanti oħrajn, ciclosporin iżid ir-riskju li wiehed jiżviluppa limfomi u tumuri malinni oħrajn, b'mod partikulari dawk tal-ġilda. Iż-zieda fir-riskju tidher li hi marbuta mal-livell u d-dewmien tal-immunosuppressjoni aktar milli mal-użu ta' agenti speċifiċi.

Għaldaqstant għandha tintuża b'kawtela doża ta' trattament li fiha bosta immunosuppressanti (inkluż iċ-ciclosporin) minhabba li din tista' twassal għal disturbji limfoproliferattivi u tumuri tal-organi solidi, uħud b'rapporti ta' mwiet.

Fid-dawl tar-riskju li jista' jkun hemm ta' tumuri malinni tal-ġilda, pazjenti li qed jiehdu Sandimmun, b'mod partikulari dawk ittrattati għal psorjasi jew dermatite atopika, għandhom ikunu mwissija sabiex jevitaw li joqogħdu fix-xemx iżżejjed mingħajr protezzjoni u m'għandhomx jingħataw fl-istess hin irradjazzjoni bl-ultravjola B jew fotokemoterapija PUVA.

#### Infezzjonijiet

Bħal immunosuppressanti oħrajn, ciclosporin iwassal lill-pazjenti biex jiżviluppaw varjetà ta' infezzjonijiet batteriċi, fungali, parasiċi u virali, ħafna drabi b'patogeni opportunistiċi. F'pazjenti mogħtija ciclosporin kienu osservati attivazzjonijiet ta' infezzjonijiet tat-tip poliomavirus riekda li jistgħu jwasslu għal nefropatija assoċjata ma' poliomavirus (PVAN), b'mod speċjali ma' nefropatija bil-virus BK (BKVN), jew għall-virus JC assoċjat ma' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML). Dawn il-kundizzjonijiet ħafna drabi huma marbuta ma' piż immunosuppressiv totali għoli u għandhom jitqiesu waqt id-dijanjozi differenzjali f'pazjenti immunosuppressati b'funzjoni tal-kliwi jew b'sintomi newroloġiċi diġenerattivi. Kienu rrapportati riżultati serji u/jew fatali. Għandhom jithaddmu strateġiji preventivi u terapewtiċi effettivi, b'mod partikulari f'pazjenti fuq terapija immunosuppressiva multipla fit-tul.

#### Tossiċità renali

Jista' jkun hemm kumplikazzjoni serja frekwenti u potenzjali, jiġifieri zieda fil-kreatinina tas-serum u urea, matul it-terapija b'Sandimmun. Dawn it-tibdiliet funzjonali jiddependu mid-doża u għall-ewwel huma reversibbli, u normalment iwieġbu għal tnaqqis fid-doża. Matul perjodu twil ta' trattament, xi pazjenti jistgħu jiżviluppaw tibdiliet strutturali fil-fwied (eż. fibrozi interstizzjali) li, f'pazjenti bi trapjant tal-kliwi, iridu jitqiesu differenti minn tibdiliet minhabba riġett kroniku. Għaldaqstant huwa meħtieġ li jkun hemm monitoraġġ spiss tal-funzjoni tal-kliwi skont il-linji gwida lokali għall-indikazzjoni inkwistjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

#### Epatossiċità

Sandimmun jista' wkoll jikkawża żidiet reversibbli dipendenti fuq id-doża fil-bilirubin tas-serum u fl-enzimi tal-fwied (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm rapporti mitluba u spontani dwar epatossiċità u ħsara fil-fwied inkluż kolestasi, suffejra, epatite u disfunzjoni tal-fwied f'pazjenti ttrattati b'ciclosporin. Bosta mir-rapporti inkludew pazjenti b'komorbidite qawwija, imsejsa fuq kundizzjonijiet u fatturi mhawdin oħrajn inkluż kumplikazzjonijiet infettivi u lkomedikazzjonijiet b'potenzjal epatotossiku. F'xi każijiet, l-aktar f'pazjenti bi trapjant, kienu rrapportati riżultati fatali (ara sezzjoni 4.8). Hu meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-parametri li jevalwaw il-funzjoni epatika u jista' jkun hemm bżonn li valuri mhux normali jirrikjedu tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

#### Popolazzjoni anzjana (minn 65 sena 'l fuq)

F'pazjenti anzjani, il-funzjoni tal-kliwi għandha tkun evalwata b'mod xieraq.

#### Monitoraġġ tal-livelli ta' ciclosporin (ara sezzjoni 4.2)

Meta Sandimmun jintuża f'pazjenti bi trapjant, monitoraġġ ta' rutina tal-livelli ta' ciclosporin fid-demmi jgħid li miżura importanti ta' sigurtà. Għall-monitoraġġ tal-livelli ta' ciclosporin fid-demmi shiħ, hu ppreferut antikorp monoklonali speċifiku (kejl tal-kompost ewlieni); jista' jintuża wkoll metodo kromatografiku likwidu bi prestazzjoni għolja (HPLC), li jkellel ukoll il-kompost ewlieni. Jekk jintuża

l-plażma jew is-serum, wiehed għandu jimxi ma' protokoll ta' separazzjoni standard (hin u temperatura). Fil-każ tal-monitoraġġ inizjali ta' pazjenti bi trappant tal-fwied, għandu jintuża jew l-antikorp monoklonali speċifiku, jew għandhom jittiehdu miżuri paralleli li jużaw kemm l-antikorp monoklonali speċifiku u l-antikorp monoklonali mhux speċifiku, biex tkun żgurata doża li ttipprovdi immunosuppressjoni xierqa.

F'pazjenti mhux għal trappant, monitoraġġ kultant tal-livelli ta' ciclosporin fid-demem huwa rrakkomandat, eż. Meta Sandimmun jingħata flimkien ma' sustanzi li jistgħu jinterferixxu mal-farmakokinetiċi ta' ciclosporin, jew f'każ ta' rispons klinikament mhux tas-soltu (eż. nuqqas ta' effikaċja jew żieda fl-intolleranza tal-medicina bħalma hi d-disfunzjoni renali).

Wiehed għandu jiftakar li l-konċentrazzjoni ta' ciclosporin fid-demem, fil-plażma, jew fis-serum hi biss fattur wiehed mill-hafna li jikkontribwixxu għall-istat kliniku tal-pazjent. Ir-riżultati għaldaqstant għandhom iservu biss bħala gwida għad-doża b'rabta ma' parametri kliniċi u tal-laboratorju oħrajn.

#### Pressjoni għolja

Monitoraġġ regolari tal-pressjoni tad-demem hu meħtieġ matul it-terapija b'Sandimmun. Jekk tiżviluppa pressjoni għolja, għandek tuża trattament xieraq għal kontra l-pressjoni għolja. Għandha tingħata preferenza lil aġent għal kontra l-pressjoni għolja li ma jinterferixx mal-farmakokinetiċi ta' ciclosporin, eż. isradipine (ara sezzjoni 4.5).

#### Żieda tal-lipidi fid-demem

Minhabba li Sandimmun gie rrapportat li jwassal għal żieda hafifa reversibbli tal-lipidi fid-demem, hu ssuġġerit li jsiru determinazzjonijiet tal-lipidi qabel it-trattament u wara l-ewwel xahar ta' terapija. Fil-każ li jinstab li hemm żieda tal-lipidi, wiehed għandu jqis restrizzjoni ta' xaham fid-dieta u, jekk hemm bżonn, tnaqqis tad-doża.

#### Iperkalemija

Ciclosporin isahhah ir-riskju ta' iperkalemija, b'mod speċjali f'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliwi. Wiehed jeħtieġ joqgħod attent meta ciclosporin jingħata flimkien ma' mediċini b'potassju meqjus (eż. diuretici b'potassju meqjus, inibituri tal-enzima li tikkonverti l-angiotensini (ACE), antagonisti tar-riċetturi tal-angiotensin II) jew prodotti mediċinali li fihom il-potassju, kif ukoll f'pazjenti b'dieta rikka fil-potassju. Nissuġġerixxu kontroll tal-livelli tal-potassju f'dawn is-sitwazzjonijiet.

#### Ipomagneżemija

Ciclosporin isahhah it-tnehhija tal-manjeżju. Dan jista' jwassal għal ipomagneżemija sintomatika, b'mod speċjali fil-perjodu ta' madwar it-trappant. Għaldaqstant hu rrakkomandat kontroll tal-livelli ta' manjeżju fis-serum waqt il-perjodu ta' madwar it-trappant, b'mod partikulari fil-preżenza ta' sintomi/sinjali newroloġiċi. Jekk meqjus meħtieġ, għandu jingħata suppliment ta' manjeżju.

#### Iperurikemija

Wiehed għandu joqgħod attent meta jittratta pazjenti b'iperurikemija.

#### Tilqim haġ immitigat

Matul it-trattament b'ciclosporin, it-tilqim jista' jkun anqas effettiv. L-użu ta' tilqim haġ immitigat għandu jkun evitat (ara sezzjoni 4.5).

#### Interazzjonijiet

Wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti ciclosporin flimkien ma' mediċini li jżidu jew inaqqsu sostanzjalment il-konċentrazzjonijiet tal-plażma, permezz ta' inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP3A4 u/jew glikoproteina-P (ara sezzjoni 4.5).

It-tossicità renali għandha tkun evalwata malli jibda jintuża ciclosporin flimkien ma' sustanzi attivi li jgħollu l-livelli ta' ciclosporin jew ma' sustanzi li joħorġu sinerġija nefrotossika (ara sezzjoni 4.5).

L-użu flimkien ta' ciclosporin u tacrolimus għandu jkun evitat (ara sezzjoni 4.5).

Ciclosporin hu inibitur ta' CYP3A4, it-trasportatur tal-efluss tal-multimedjina glikoproteina-P u l-proteini trasportaturi tal-anjon organiku (OATP) u jistghu jgħollu l-livelli tal-plazma meta jingħataw mediċini flimkien li huma sottostrati u/jew trasportaturi ta' din l-enzima. Wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti ciclosporin flimkien ma' dawn il-mediċini jew wiehed għandu jevita l-użu konkomitanti (ara sezzjonijiet 4.5). Ciclosporin iżid l-espożizzjoni għall-inibituri reduttivi ta' HMG-CoA (statini). Meta jingħataw flimkien ma' ciclosporin, id-dożagġ tal-istatini għandu jitnaqqas u l-użu konkomitanti ta' ċerti statini għandu jkun evitat skont ir-rakkomandazzjonijiet imnizzla fit-tikketta tagħhom. It-terapija bi statin tenhtieg li titwaqqaf momentarjament jew għal kollox f'pazjenti b'sinjali u sintomi ta' mijopatija jew daww b'fatturi ta' riskju li jippreddisponu hsara gravi lill-kliwi, inkluż kollass tal-kliwi, sekondarja għal rabdomjoliżi (ara sezzjoni 4.5).

Wara l-ghoti flimkien ta' ciclosporin u *lercanidipine*, l-AUC ta' lercanidipine żdied bi tliet darbiet u l-AUC ta' ciclosporin żdied b'21%. Għaldaqstant l-ghoti flimkien fl-istess hin ta' ciclosporin u lercanidipine għandu jkun evitat. L-ghoti ta' ciclosporin wara 3 sigħat wara lercanidipine ma għab l-ebda bidla tal-AUC ta' lercanidipine, imma l-AUC ta' ciclosporin żdied b'27%. Dan l-ghoti flimkien għaldaqstant għandu jsehh b'għaqal b'intervall ta' mill-inqas 3 sigħat.

#### Eċċipjenti speċjali: Żejt ir-riġnu idroġenat polyoxyl 40

Sandimmun fih żejt ir-riġnu u idroġenat polyoxyl 40, li jista' jikkawża dwejjajq fl-istonku u dijarrea.

#### Eċċipjenti speċjali: Ethanol

Sandimmun fih madwar 12% vol. ethanol. Doża ta' 500 mg Sandimmun fih 500 mg ethanol, ekwivalenti għal madwar 15 ml birra jew 5 ml nbid. Dan jista' jkun ta' hsara f'pazjenti alkoħoliċi u wiehed għandu jikkunsidra dan f'nisa tqal jew li qed iredgħu, f'pazjenti li għandhom mard tal-fwied jew epilessija, jew jekk il-pazjent hu żgħir.

#### Eċċipjenti speċjali: Sorbitol

Jekk għandek intolleranza għall-fructose, għarraf lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-mediċina, minhabba li fiha sorbitol.

#### Prekawzzjonijiet oħrajn f'indikazzjonijiet mhux għal trapjant

Pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi (hlief pazjenti b'sindrome nefrotiku b'livell permissibbli ta' indeboliment tal-kliwi), bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata, b'infezzjonijiet mhux ikkontrollati, jew b'tumuri malinni ta' kull tip m'għandhomx jingħataw ciclosporin.

Qabel ma jitnieda t-trattament wiehed irid jistabbilixxi evalwazzjoni soda tal-linja bażi tal-funzjoni tal-kliwi permezz ta' mill-inqas żewġ miżuri tal-eGFR. Il-funzjoni tal-kliwi għandha titkejjel spiss tul it-terapija biex ikun jista' jsir aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 4.2).

#### Prekawzzjonijiet oħrajn fil-każ ta' endogenous uveitis

Sandimmun għandu jingħata b'kawtela f'pazjenti bis-sindrome newroloġiku ta' Behcet. L-istat newroloġiku ta' dawn il-pazjenti għandu jkun iċċekkjat kif jixraq.

Teżisti biss esperjenza limitata bl-użu ta' Sandimmun fi tfal b'endogenous uveitis.

#### Prekawzzjonijiet oħrajn fil-każ ta' sindromu nefrotiku

Pazjenti bil-funzjoni tal-kliwi mhux normali fil-linja bażi għandhom għall-ewwel ikunu ttrattati bi 2.5 mg/kg/kuljum u għandhom ikunu mmonitorati b'attenzjoni kbira.

F'xi pazjenti, jista' jkun diffiċli li tinduna li hemm indeboliment tal-kliwi b'Sandimmun minhabba tibdiliet fil-funzjoni tal-kliwi b'rabta mas-sindrome nefrotiku nnifsu. Dan jispjega għala, f'kazijiet rari, kien hemm alterazzjonijiet strutturali fil-kliwi b'rabta ma' Sandimmun mingħajr żidiet fil-kreatinina tas-serum. Wiehed għandu jikkunsidra bijopsija mill-kliwi f'pazjenti b'nefropatija b'tidbil minimu minhabba steroidi li baqgħu għaddejnin b'terapija b'Sandimmun għal aktar minn sena.

F'pazjenti b'sindrome nefrotiku ttrattati b'immunosuppressanti (inkluż ciclosporin), deheru xi drabi tumuri malinni (inkluż tal-limfoma ta' Hodgkin).

#### Prekawzjonijiet addizzjoni fil-każ ta' artrite rewmatojde

Wara 6 xhur ta' terapija, il-funzjoni tal-kliewi għandha tkun evalwata kull 4 sa 8 ġimgħat skont l-istabbiltà tal-marda, il-komedikazzjoni tagħha, u l-mard konkomitanti. Jehtieg li jkun hemm aktar kontrolli spissi meta d-doża ta' Sandimmun tiżdied, jew jinbada trattament konkomitanti b'x'i NSAID jew tiżdied id-doża tiegħu. It-twaqqif ta' Sandimmun jista' jkun ukoll mehtieg jekk il-pessjoni għolja li tiżviluppa matul it-trattament ma tistax tkun ikkontrollata b'terapija xierqa.

L-istess bhal fil-każ ta' trattamenti immunosuppressivi oħrajn fit-tul, wiehed għandu jzomm f'moħħu ż-żieda fir-riskju ta' disturbi limfoproliferattivi. Wiehed għandu joqghod hafna attent jekk Sandimmun jintuża ma' methotrexate minhabba sinerġija nefrotossika.

#### Prekawzjonijiet oħrajn fil-każ ta' psorjasi

It-twaqqif ta' Sandimmun hu rrakkomandat jekk il-pessjoni għolja li tiżviluppa matul it-trattament ma tistax tkun ikkontrollata b'terapija xierqa.

Pazjenti anzjani għandhom ikunu ttrattati biss meta hemm psorjasi li tohloq diżabbiltà, u għandu jkun hemm monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi b'mod xieraq.

Teżisti biss esperjenza limitata bl-użu ta' Sandimmun fi tfal bi psorjasi.

F'pazjenti bi psorjasi fuq ciclosporin, l-istess bhal dawk fuq terapija immunosuppressiva konvenzjonali, kienu rrapportati żviluppi ta' tumuri malinni (b'mod partikulari tal-ġilda). Feriti fil-ġilda mhux tipiċi ta' psorjasi, imma ssuspettati li huma tumuri malinni jew pretumuri malinni għandha tittihdilhom bijopsija qabel ma jinbada t-trattament b'Sandimmun. Pazjenti b'alterazzjonijiet minhabba tumuri malinni jew pretumuri malinni tal-ġilda għandhom jingħataw trattament b'Sandimmun biss wara trattament xieraq ta' dawn il-feriti, u jekk ma teżisti l-ebda għażla oħra ta' terapija ta' suċċess.

Kien hemm disturbi limfoproliferattivi f'xi pazjenti bi psorjasi ttrattati b'Sandimmun. Dawn irreagixxew meta twaqqfet il-medicina minnufih.

Pazjenti fuq Sandimmun m'għandhomx jingħataw fl-istess hin irradjazzjoni bl-ultravjola B jew fotokemoterapija PUVA.

#### Prekawzjonijiet oħra f'każ ta' dermatite atopika

It-twaqqif ta' Sandimmun hu rrakkomandat jekk il-pessjoni għolja li tiżviluppa matul it-trattament ma tistax tkun ikkontrollata b'terapija xierqa.

L-esperjenza b'Sandimmun fit-tfal b'dermatite atopika hi limitata.

Pazjenti anzjani għandhom ikunu ttrattati biss meta hemm dermatite atopika li tohloq diżabbiltà, u għandu jkun hemm monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi b'mod xieraq.

Limfadenopatija beninna hi normalment assoċjata ma' rikorrenzi ta' dermatite atopika u hafna drabi titlaq wahedha jew kif ikun hemm titjib ġenerali tal-marda.

Jekk hemm limfadenopatija waqt it-trattament b'ciclosprin din għandha tkun immonitorata b'mod regolari.

F'każ li l-limfadenopatija tippersisti minkejja t-titjib fl-attività tal-marda għandu jsir eżami b'bijopsija bhala miżura preventiva biex tassigura l-assenza ta' limfoma.

Infezzjonijiet b'erpite simplex attiva għandhom jithallew jgħaddu qabel ma jitnieda t-trattament b'Sandimmun, imma mhumiex neċessarjament ir-raġuni biex jitwaqqaf it-trattament jekk isehħu matul it-terapija sakemm l-infezzjoni mhijiex gravi.

Infezzjonijiet fil-gilda b'*Staphylococcus aureus* mhumix kontraindikazzjoni assoluta għal terapija b'Sandimmun, imma għandhom ikunu kkontrollati b'agenti antibatterici xierqa. Erythromycin orali, magħruf li għandu l-potenzjal li jżid il-konċentrazzjoni ta' ciclosporin fid-demm (ara sezzjoni 4.5), għandu jkun evitat. Jekk m'hemmx alternattiva, hu rrakkomandat li tevalwa mill-qrib il-livelli ta' ciclosporin fid-demm, il-funzjoni tal-kliwi, u l-effetti sekondarji ta' ciclosporin.

Pazjenti fuq Sandimmun m'għandhomx jingħataw fl-istess hin irradjazzjoni b'ultravjola B jew fotokemoterapija PUVA.

#### Użu pedjatriku f'każ ta' indikazzjonijiet mhux għal trapjant

Ħlief fil-każ ta' trattament tas-sindrome nefrotiku, m'hemmx esperjenza xierqa disponibbli b'Sandimmun. L-użu tiegħu fi tfal taht is-16-il sena għal indikazzjonijiet mhux għal trapjant ma jistax ikun irrakkomandat ħlief fil-każ tas-sindrome nefrotiku.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

#### Interazzjonijiet tal-mediċini

Fost il-bosta mediċini rrapportati li jinteraġixxu ma' ciclosporin, hawn taht qed jidhru dawk li fil-każ tagħhom l-interazzjonijiet huma sostnuti b'mod xieraq u li jitqiesu li għandhom implikazzjonijiet kliniċi.

Bosta agenti huma magħrufa jew li jżidu jew inaqqsu l-livelli ta' ciclosporin fil-plażma jew fid-demm shih jew li jwasslu għal induzzjoni tal-enzimi involuti fil-metaboliżmu ta' ciclosporin, b'mod partikulari ta' CYP3A4.

Ciclosporin hu wkoll inibitur ta' CYP3A4, it-trasportatur tal-effluss tal-multimedjina P-glikoproteina u tal-proteini trasportaturi tal-anjon organiku (OATP) u jista' jżid il-livelli tal-plażma tal-komediċini li huma sottostrati ta' din l-enzima u/jew tat-trasportaturi.

Prodotti mediċinali magħrufin li jnaqqsu jew jgħollu l-bijodisponibbiltà ta' ciclosporin: F'pazjenti bi trapjant hu mehtieg kejl frekwenti tal-livelli ta' ciclosporin u, jekk hemm bżonn, aġġustament tad-doża ta' ciclosporin, b'mod partikulari matul it-tnedija jew it-twaqqif tal-ġoti flimkien tal-mediċini. F'pazjenti mhux bi trapjant ir-relazzjoni bejn il-livell tad-demm u l-effetti kliniċi hi anqas stabbilita sew. Jekk il-prodotti mediċinali magħrufina li jgħollu l-livelli ta' ciclosporin jingħataw flimkien, jista' jkun aktar xieraq li ssir evalwazzjoni frekwenti tal-funzjoni tal-kliwi u li jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-effetti sekondarji minhabba ciclosporin milli li jitkejjel il-livell tad-demm.

#### Mediċini li jnaqqsu l-livelli ta' ciclosporin

L-indutturi kollha ta' CYP3A4 u/jew tal-glikoproteina-P huma mistennija li jnaqqsu l-livelli ta' ciclosporin. Xi eżempji ta' mediċini li jnaqqsu l-livelli ta' ciclosporin huma:

*Barbiturates, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin; nafcillin, sulfadimidine fil-vini, probucol, orlistat, hypericum perforatum (St. John's wort), ticlopidine, sulfonpyrazone, terbinafine, bosentan.*

Prodotti li fihom *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) m'għandhomx jintużaw flimkien ma' Sandimmun minhabba r-riskju li ciclosporin inizzel il-livelli tad-demm u allura jonqos l-effett (ara sezzjoni 4.3).

*Rifampicin* jinduċi l-metaboliżmu ta' ciclosporin fl-imsaren u l-fwied. Jista' jkun hemm bżonn li d-doża ta' ciclosporin jiżdiedu bejn 3 u 5 darbiet matul l-ġoti flimkien tal-mediċini.

*Octreotide* inaqqas l-assorbiment orali ta' ciclosporin u jista' jkun hemm bżonn li d-doża ta' ciclosporin tiżdied b'50% jew li wiehed jgħadd għall-ġoti tal-mediċini mill-vina.

#### Mediċini li jżidu l-livelli ta' ciclosporin

L-indutturi kollha ta' CYP3A4 u/jew tal-glikoproteina-P huma mistennija li jnaqqsu l-livelli ta' ciclosporin. Xi eżempji huma: *Nicardipine, metoclopramide, kontraċettivi orali, methylprednisolone*

(doża kbira), allopurinolo, aċidu koliku u derivattivi, inibituri tal-protease, imatinib, colchicine, nefazodone.

*Antibjotiċi macrolide:* Erythromycin jista' jżid l-espożizzjoni ta' ciclosporin minn 4 għal 7 darbiet, kultant iwassal għal nefrotossicità. Clarithromycin kien irrappurtat li jirdoppja l-espożizzjoni ta' ciclosporin. Azitromycin iżid il-livelli ta' ciclosporin b'madwar 20%.

*Antibjotiċi azole:* Ketoconazole, fluconazole, itraconazole u voriconazole jistgħu aktar milli jirduppjaw l-espożizzjoni ta' ciclosporin.

Verapamil iżid il-koncentrazzjonijiet ta' ciclosporin fid-demm b'darbtejn sa tliet darbiet.

L-ghoti flimkien ta' telaprevir wassal għal żieda ta' mawdar 4.64 fl-espożizzjoni ta' ciclosporin b'doża normalizzata (AUC).

Amiodarone iżid sostanzjament il-koncentrazzjoni ta' ciclosporin fil-plażma flimkien ma' żieda fil-kreatinina tas-serum. Din l-interazzjoni tista' ssehh għal żmien twil wara t-twaqqif ta' amiodarone, minhabba l-half-life tiegħu stess (madwar 50 jum).

Danazol gie rrapportat li jgħolli l-koncentrazzjonijiet ta' ciclosporin fid-demm b'madwar 50%.

Diltiazem (f'doži ta' 90 mg/kuljum) jista' jżid il-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' ciclosporin sa 50%.

Imatinib jista' jżid l-espożizzjoni ta' ciclosporin u  $s-C_{max}$  b'madwar 20%.

#### Tibdil tal-effett farmaċewtiku tal-prodott minhabba l-ikel

Kien irrappurtat li t-tehid fl-istess hin ma' tronga jew meraq tat-tronga zied il-bijodisponibilità ta' ciclosporin.

#### Kombinazzjonijiet b'żieda fir-riskju ta' nefrotossicità

Wiehed għandu joqghod attent meta qed juża ciclosporin flimkien ma' sustanzi attivi oħrajn li jesebixxu sinerġija nefrotossika, bħal: aminoglycosides (inkluż gentamycin, tobramycin), amphotericin B, ciprofloxacin, vancomycin, trimethoprim (+ sulfamethoxazole); derivattivi tal-aċidu fibriku (eż. bezafibrate, fenofibrate); NSAIDs (inkluż diclofenac, naproxen, sulindac); melphalan antagonisti tar-riċettur tal-istamina  $H_2$  (eż. cimetidine, ranitidine); methotrexate (ara sezzjoni 4.4).

Waqf l-użu flimkien ta' medicina li tista' turi sinerġija nefrotossika, għandu jsir monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi. Jekk ikun hemm indeboliment qawwi tal-funzjoni tal-kliwi, id-doża tal-prodott medicinali mogħti fl-istess hin għandha titnaqqas jew jitqies trattament alternattiv.

L-użu flimkien ta' ciclosporin ma' tacrolimus għandu jkun evitat minhabba r-riskju ta' nefrotossicità u ta' interazzjoni farmakokinetika permezz ta' CYP3A4 u/jew P-gp (ara sezzjoni 4.4).

#### Effetti ta' ciclosporin fuq medicini oħrajn

Ciclosporin hu inibitur ta' CYP3A4, it-trasportatur tal-efluss tal-multimedica glikoproteina-P (P-gp) u l-proteini trasportaturi tal-anjon organiku (OATP). L-ghoti flimkien ta' medicini li huma sottostrati ta' CYP3A4, P-gp u OATP ma' ciclosporin jistgħu jgħollu l-livelli tal-plażma meta jingħataw medicini flimkien li huma sottostrati u/jew trasportaturi ta' din l-enzima.

Xi eżempji jinsabu mnizzla hawn taħt:

Ciclosporin jista' jnaqqas it-tnehhija ta' digoxin, colchicine, inibituri ta' HMG-CoA reductase (statini) u etoposide. Jekk kwalunkwe waħda minn dawn il-medicini tintuża flimkien ma' ciclosporin, osservazzjoni klinika mill-qrib tkun meħtieġa sabiex wiehed ikun jista' jinnota manifestazzjonijiet tossiċi bikrija tal-prodotti medicinali, u wara jkun hemm tnaqqis tad-doża mogħtija jew titwaqqaf. Meta dawn jingħataw flimkien ma' ciclosporin, id-doża tas-satins għandha titnaqqas u l-użu flimkien ta' ċerti statini għandu jkun evitat skont ir-rakkomandazzjonijiet fuq it-tikketta tagħhom. Qed jingħataw sommarju tat-tibdiliet fl-espożizzjoni ta' statini użati komunament ma' ciclosporin f'Tabella 1. Ikun

mehtieg li titwaqqaf momentarjament jew għal kollox it-terapija b' statin f' pazjenti b' sinjali u sintomi ta' mijopatija jew dawk b' fatturi riskjużi li jippreddisponu hsara gravi lill-kliwi, inkluż kollass renali, u aktar gravi rabdomijolisi.

Tabella 1 Sommarju tat-tibdiliet fl-espożizzjoni ta' statini użati b' mod komuni ma' ciclosporin

| Statin       | Doži disponibbli | Bidla fl-ammont ta' drabi fl-espożizzjoni ma' ciklosporin |
|--------------|------------------|-----------------------------------------------------------|
| Atorvastatin | 10-80 mg         | 8-10                                                      |
| Simvastatin  | 10-80 mg         | 6-8                                                       |
| Fluvastatin  | 20-80 mg         | 2-4                                                       |
| Lovastatin   | 20-40 mg         | 5-8                                                       |
| Pravastatin  | 20-80 mg         | 5-10                                                      |
| Rosuvastatin | 5-40 mg          | 5-10                                                      |
| Pitavastatin | 1-4 mg           | 4-6                                                       |

Hu rrakkomandat li wiehed joqghod attent meta jaghti flimkien ciclosporin ma' lercanidipine (ara sezzjoni 4.4).

Wara l-ghoti flimkien ta' ciclosporin u *aliskiren*, sottostrat ta' P-gp, is- $C_{max}$  ta' aliskiren żdied b' madwar 2.5 drabi u l-AUC b' madwar 5 drabi. Madanakollu, il-profil farmakokinetiku ta' ciclosporin ma tibiddilx b' mod qawwi. Mhuwiex irrakkomandat l-ghoti flimkien ta' ciclosporin u aliskiren (ara sezzjoni 4.3).

L-ghoti flimkien ta' dabigatran extexilate mhuwiex irrakkomandat minhabba l-attività inibitorja tal-P-gp ta' ciclosporin (ara sezzjoni 4.3).

L-ghoti flimkien ta' *nifedipine* ma' ciclosporin jista' jwassal għal zieda fir-rata ta' iperplasja gingivali mqabbal ma' dik osservata meta ciclosporin ingħata wahdu.

Instab li l-użu flimkien ta' *diclofenac* u ciclosporin iwassal għal zieda qawwiya fil-bijodisponibbiltà ta' diclofenac, li jista' jwassal għal indeboliment reversibbli tal-funzjoni tal-kliwi. Hemm probabbiltà kbira li ż-zieda fil-bijodisponibbiltà ta' diclofenac ġejja minn tnaqqis fl-effett qawwi tiegħu tal-ewwel mogħdija. Jekk l-*NSAIDs* b'effett baxx tal-ewwel mogħdija (eż. acetylsalicylic acid) jingħataw flimkien ma' ciclosporin, mhux mistenni li jkun hemm zieda fil-bijodisponibbiltà tagħhom.

Kien hemm żidiet fil-kreatinina tas-serum waqt studji li użaw *everolimus* jew *sirolimus* flimkien ma' doża shiħa ta' ciclosporin għal mikroemulsjoni. Dan l-effett hafna drabi hu reversibbli bi tnaqqis fid-doża ta' ciclosporin. Everolimus u sirolimus kellhom biss influwenza minima fuq il-farmakokinetiċi ta' ciclosporin. L-ghoti flimkien ta' ciclosporin iżid b' mod qawwi il-livelli tad-demem ta' everolimus u sirolimus.

Wiehed għandu joqghod attent meta juża flimkien prodotti mediċinali b'livell meqjus ta' *potassju* (eż. *dijuretiċi b'livell meqjus ta' potassju*, *inibituri ACE*, *antagonisti tar-riċetturi tal-angiotensin II*) jew *prodotti mediċinali li fihom il-potassju* minhabba li jistgħu jwasslu għal żidiet qawwiya tal-potassju fis-serum (ara sezzjoni 4.4).

Ciclosporin jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' *repaglinide* fil-plasma u għaldaqstant iżid ir-riskju ta' ipoglicemija.

L-ghoti flimkien ta' *bosentan* u ciclosporin f' voluntiera b' saħħithom zied l-espożizzjoni ta' bosentan għal bosta drabi u kien hemm tnaqqis ta' 35% fl-espożizzjoni ta' ciclosporin. L-ghoti flimkien ta' ciclosporin ma' bosentan mhuwiex irrakkomandat (ara s-sottosezzjoni "Mediċini li jnaqqsu l-livelli ta' ciclosporin" u sezzjoni 4.3).

L-ghoti ta' bosta doża ta' *ambrisentan* u ciclosporin f'voluntiera b'saħħithom wassal għal zieda kważi doppja fl-espożizzjoni ta' ambrisentan, filwaqt li l-espożizzjoni ta' ciclosporin żdiedet kemm kemm (b'madwar 10%).

Kien hemm zieda qawwija fl-espożizzjoni għall-*antibjotiċi anthracycline* (eż. *doxorubicine*, *mitoxanthrone*, *daunorubicine*) f'pazjenti tal-onkoloġija bl-ghoti flimkien ta' antibjotiċi anthracycline fil-vini u ta' doži qawwija ħafna ta' ciclosporin.

Matul it-trattament b'ciclosporin, it-tilqim jista' jkun anqas effettiv. L-użu ta' tilqim ħaj immitigat għandu jkun evitat.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek.

L-esperjenza ta' Sandimmun f'nisa tqal hi limitata. Nisa tqal mogħtija terapija immunosuppressivi wara trapjant, inkluż ciclosporin u trattamenti mediċi li fihom ciclosporin, huma f'riskju li jehilsu minn qabel (<37 ġimgħa).

Numru limitat ta' osservazzjonijiet fi tfal esposti għal ciclosporin *in utero* huwa disponibbli, sal-età ta' madwar 7 snin. Il-funzjoni tal-kliwi u l-pressjoni tad-demm f'dawn it-tfal kienu normali. Madanakollu, m'hemmx studji xierqa u kkontrollati sew f'nisa tqal u għalhekk Sandimmun m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju li jista' jkun hemm għall-omm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu. Il-kontenut ta' ethanol fil-formulazzjonijiet ta' Sandimmun għandu jitqies ukoll fil-każ ta' nisa tqal (ara s-sezzjoni 4.4).

#### Treddigh

Ciclosporin jgħaddi fil-ħalib tas-sider. Il-kontenut ta' ethanol fil-formulazzjonijiet ta' Sandimmun għandu jitqies ukoll fil-każ ta' nisa li qed iredgħu (ara s-sezzjoni 4.4). Ommijiet li qed jingħataw Sandimmun m'għandhomx iredgħu minħabbi li Sandimmun jista' jikkawża reazzjonijiet avversi serji minħabba l-medicina fi trabi/tfal żgħar imreddgħin. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament bil-medicina, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

#### Fertilità

Teżisti dejta limitata dwar l-effetti ta' Sandimmun fuq il-fertilità fost il-bnedmin (ara s-sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma teżistix informazzjoni dwar l-effetti ta' Sandimmun fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi prinċipali osservati waqt il-provi kliniċi u assoċjati mal-ghoti ta' ciclosporin jinkludu disfunzjoni tal-kliwi, tregħid, irsutizmu, pressjoni għolja, dijarrea, anoressija, dardir u rimettar.

Bosta effetti sekondarji huma assoċjati ma' terapija b'ciclosporin u jiddependu fuq id-doża u jirrispondu għal tnaqqis fid-doża. Fil-bosta indikazzjonijiet il-firxa shiħa tal-effetti sekondarji hi fil-biċċa l-kbira tagħha l-istess; hemm, madanakollu, differenzi fl-inċidenza u l-gravità. Bħala

konsegwenza ta' dozi inizjali oghla u ta' terapija ta' manutenzjoni itwal mehtiega wara t-trapjant, l-effetti sekondarji huma aktar spissi u normalment aktar gravi f'pazjenti bi trapjant milli f'pazjenti ttrattati għal indikazzjonijiet oħrajn.

Kien hemm reazzjonijiet tat-tip anafilaktojde wara l-ghoti tal-medicina mill-vina (ara sezzjoni 4.4).

#### Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Pazjenti mogħtija terapiji immunosuppressivi, inkluż ciclosporin u trattament mediku li fihom iċ-ciclosporin, jinsabu f'riskju akbar ta' infezzjonijiet (virali, batteriċi, fungali, parasittiči) (ara sezzjoni 4.4). Jista' jkun hemm kemm infezzjonijiet ġenerali u wkoll lokalizzati. Infezzjonijiet eżistenti diġà jistgħu wkoll jaggravaw u riattivazzjoni ta' infezzjonijiet poliomavirus jistgħu jwasslu għal nefropatija assoċjata ma' poliomavirus (PVAN) jew għal lewkopatija multifokali progressiva assoċjata mal-virus JC (PML). Kienu rrapportati riżultati serji u/jew fatali.

#### Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)

Pazjenti mogħtija terapiji immunosuppressivi, inkluż ciclosporin u trattamenti mediċi li fihom iċ-ciclosporin jinsabu f'riskju akbar li jiżviluppaw limfomi jew disturbi limfoproliferattivi u tumuri malinni oħrajn, b'mod partikulari tal-ġilda. Il-frekwenza tat-tumuri malinni tiżdied mal-intensità u d-dewmien tat-terapija (ara sezzjoni 4.4). Xi tumuri malinni jistgħu jkun fatali.

#### Sommarju ttabulat ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina minn provi kliniċi

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina minn provi kliniċi (Tabella 1) huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi. F'kull sistema tal-klassifika tal-organu, l-effetti mhux mixtieqa tal-medicina qed jidhru skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti jidhru l-ewwel. F'kull ġabra ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel. Barra minn hekk, il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa tal-medicina tissejjes fuq il-konvenzjoni li ġejja (CIOMS III): komuni (ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$ ,  $1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi tal-medicina minn provi kliniċi**

#### **Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika**

|               |                                                                  |
|---------------|------------------------------------------------------------------|
| Komuni        | Lewkopenija                                                      |
| Mhux komuni   | Tromboċitopenija, anemija                                        |
| Rari          | Sindrome emolitiku-uremika, anemija emolitika mikroangjopatika   |
| Mhux magħruf* | Mikroangjopatika trombotika, purpura tromboċitopenika trombotika |

#### **Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni**

|              |                                                                        |
|--------------|------------------------------------------------------------------------|
| Komuni ħafna | Iperlipidemija                                                         |
| Komuni       | Iperglicemija, anoressija, iperurikemija, iperkalemija, ipomagneżemija |

#### **Disturbi fis-sistema nervuża**

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Komuni ħafna  | Tregħid, uġiġħ ta' ras                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Komuni        | Konvulżjonijiet, parestesija                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Mhux komuni   | Enċefalopatija inkluż Sindrome Enċefalopatika Posterjuri <i>Riversibbli</i> (PRES), sinjali u sintomi bħalma huma konvulżjonijiet, konfużjoni, disorjentazzjoni, reazzjoni mnaqqsa, aġitazzjoni, nuqqas ta' rqad, disturbi fil-vista, għama kortikali, koma, pareži u ataksja ċerebrali |
| Rari          | Polinewropatija motorika                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Rari ħafna    | Edima tad-disk ottiku, inkluż papilloedema, bi probabbiltà ta' indeboliment viziv bħala riżultat ta' pressjoni għolja intrakranjali beninna                                                                                                                                             |
| Mhux magħruf* | Emikranja                                                                                                                                                                                                                                                                               |

#### **Disturbi vaskulari**

|              |                  |
|--------------|------------------|
| Komuni ħafna | Pressjoni għolja |
| Komuni       | Fwawar           |

#### **Disturbi gastrointestinali**

|        |                                                                                              |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Komuni | Dardir, rimettar, skumdità/uġigh addominali, dijarrea, iperplasija ġengivali, ulċera peptika |
| Rari   | Pankreatite                                                                                  |

#### **Disturbi fil-fwied u fil-marrara**

|               |                                                                                                                                       |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Komuni        | Funzjoni epatika anormali (ara sezzjoni 4.4)                                                                                          |
| Mhux magħruf* | Epatotossicità u ħsara fil-fwied inkluż kolestazi, suffeġra, epatite u disfunzjoni tal-fwied b'xi riżultati fatali (ara sezzjoni 4.4) |

#### **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda**

|              |                     |
|--------------|---------------------|
| Komuni ħafna | Irsutiżmu           |
| Komuni       | Akne, ipertrikozi   |
| Mhux komuni  | Raxxijiet allergiċi |

#### **Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi**

|        |                                   |
|--------|-----------------------------------|
| Komuni | Mijaġġija, indeboliment muskolari |
| Rari   | Dgħufija muskolari, mijopatija    |

#### **Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja**

|              |                                        |
|--------------|----------------------------------------|
| Komuni ħafna | Disfunzjoni renali (ara sezzjoni 4.4). |
|--------------|----------------------------------------|

#### **Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider**

|      |                                    |
|------|------------------------------------|
| Rari | Disturbi menstrwali, ginekomastija |
|------|------------------------------------|

#### **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata**

|             |                      |
|-------------|----------------------|
| Komuni      | Piressija, gheja     |
| Mhux komuni | Edema, žieda fil-piż |

\* Episodji avversi rrapportati minn esperjenza wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq fejn il-frekwenza tal-ADR mhijiex magħrufa minhabba nuqqas ta' denominatur reali.

#### Reazzjonijiet avversi oħrajn minhabba l-medicina minn esperjenza wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq

Kien hemm rapporti mitluba u spontani dwar epatotossicità u ħsara fil-fwied inkluż kolestasi, suffeġra, epatite u disfunzjoni tal-fwied f'pazjenti trattati b'ciklosporin. Bosta mir-rapporti inkludew pazjenti b'komorbidite qawwija, imsejsa fuq kundizzjonijiet u fatturi mhawdin oħrajn inkluż kumplikazzjonijiet infettivi u komedikazzjonijiet b'potenzjal epatotossiku. F'xi każijiet, l-aktar f'pazjenti bi trapjant, kienu rrapportati riżultati fatali (ara sezzjoni 4.4).

#### Nefrotossicità akuta u kronika

Pazjenti mogħtija terapija bi-inibitur calcineurin (CNI), inkluż ciklosporin u trattamenti mediċi li fihom iċ-ciklosporin, jinsabu f'riskju aktar ta' nefrotossicità akuta jew kronika. Kien hemm rapporti minn provi kliniċi u minn kundizzjonijiet wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq assoċjati mal-użu ta' Sandimmun. Każijiet ta' nefrotossicità rrapportaw disturbi ta' omeostasi jonika, bħal iperkalemija, ipomagneżemija, u iperurikemija. Każijiet li rrapportaw tibdiliet morfologiċi kroniċi inkludew jalinosi arterjali, atrofiya tubulari u fibrozi interstizzjali (ara sezzjoni 4.4).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studji kliniċi inkludew tfal minn sena li jużaw doża standard ta' ciklosporin bi profil ta' sigurtà komparabbli għall-adulti.

### **4.9 Doża eċċessiva**

L-LD<sub>50</sub> orali ta' ciklosporin hu ta' 2,329 mg/kg fil-ġrieden, 1,480 mg/kg fil-firien u >1,000 mg/kg fil-fniek. L-LD<sub>50</sub> mill-vina ta' ciklosporin hu ta' 148 mg/kg fil-ġrieden, 104 mg/kg fil-firien u 46 mg/kg fil-fniek.

#### Sintomi

L-esperjenza b'doża eċċessiva akuta ta' ciklosporin hi limitata. Doži orali ta' ciklosporin sa 10 g (madwar 150 mg/kg) kienu ttollerati b'konsegwenzi kliniċi relattivament żgħar, bħal rimettar, sturdament, uġigh ta' ras, takikardija u fi ftit pazjenti indeboliment ftit li xejn gravi imma reversibbli tal-funzjoni tal-kliwi. Madanakollu, kienu rrapportati sintomi serji ta' intossikazzjoni wara doża eċċessiva parenterali aċċidentali b'ciklosporin fi trabi tat-twelid prematuri.

#### Kura

Fil-każijiet kollha ta' doża eċċessiva, wiehed għandu jipprovdi miżuri supportivi ġenerali u jkun hemm trattament sintomatiku. Emeżi sfurzata u tindif tal-istonku jistgħu jkunu ta' għajjnuna jekk isehħu fl-ewwel fit sığhat wara li l-mediċina tittiehed mill-halq. Ciclosporin fil-biċċa l-kbira tiegħu mhuwiex dijalisabbli, lanqas ma jitneħħa sew b'emoperfuzjoni bil-faħam.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti immunosuppressivi, inibituri ta' calcineurin, Kodiċi ATC: L04AD01

Ciclosporin (magħruf ukoll bħala ciclosporin A) hu polipeptide ċikliku li fih 11-il aċċu aminiku. Hu aġent immunosuppressiv qawwi, li fl-animali jtaqqas is-sopravivenza ta' trapjanti alloġeniċi tal-ġilda, il-qalb, il-kliwi, il-frixa, il-mudullun, il-musrana ż-żgħira jew il-pulmun. L-istudji jissuġġerixxu li ciclosporin jinibixxi l-iżvilupp ta' reazzjonijiet medjati b'ċellola, inkluż immunità alloġrafika, sensitività eċċessiva kutanea tardiva, enċefalomjelite allergika sperimentali, artrite adjuvanti ta' Freund, marda tat-trapjant kontra r-riċevitur (GVHD), u wkoll l-produzzjoni ta' antikorpi dipendenti fuq iċ-ċellula T. Fuq livell ċellulari jinibixxi l-produzzjoni u l-helsien ta' limfokini inkluż ta' interleukin 2 (fattur ta' tkabbir taċ-ċellula T, TCGF). Jidher li ciclosporin jimblokka s-serħan tal-limfoċiti fil-fażi  $G_0$  u  $G_1$  taċ-ċiklu taċ-ċellula, u jinibixxi l-helsien ta' limfokini minhabba antigen bl-attivazzjoni taċ-ċelloli T.

L-evidenzi kollha disponibbli jissuġġerixxu li ciclosporin jaġixxi b'mod speċifiku u reversibbli fuq il-limfoċiti. Għall-kuntrarju ta' aġenti ċitostatiċi, ma jiddipressax l-emopojesi u ma għandux effett fuq il-funzjoni taċ-ċelluli fagoċitiċi.

Twettqu b'suċċess trapjanti ta' organi solidi u tal-mudullun f'raġel li kien qed juża ciclosporin sabieħ jipprevjeni u jitratta r-riġettar u l-GVHD. Ciclosporin intuża b'suċċess kemm ma' riċevituri ta' trapjant tal-fwied pożittivi għall-virus tal-epatite C (HCV) u negattivi għal HCV. Dehru wkoll il-benefiċċji tat-terapija b'ciclosporin f'varjetà ta' kundizzjonijiet magħrufa, jew li jistgħu jitqiesu li huma ta' oriġini awtoimmuna.

Popolazzjoni pedjatrika: Intwera li ciclosporin hu effikaċċi fil-każ ta' sindrome nefrotika dipendenti fuq steroidi.

### **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

#### Assorbiment

Wara li Sandimmun ingħata mill-halq il-quċċata tal-konċentrazzjonijiet fid-demmi tintlaħaq fi żmien siegħa sa 6 sığhat. Il-bijodisponibbiltà orali assoluta wara l-ġħoti ta' Sandimmun hi ta' bejn 20 u 50%. L-assorbiment ta' ciclosporin hu varjabbli u jista' jkun influwenzat mill-ikel li jittiehed. Madwar 37% żieda fl-AUC  $C_{max}$  dehret meta Sandimmun ingħata ma' ikla b'livell għoli ta' xaham. Fil-limiti tal-medda tad-doża terapewtika l-quċċata tal-konċentrazzjoni tal-plażma u ż-żona ta' taħt il-kurvatura tal-konċentrazzjoni tal-plażma/hin huma proporzjonali għad-doża; għad-demmi shiħ, madanakollu, ir-relazzjoni mhijiex lineari. Sandimmun soluzzjoni orali u l-kapsuli rotob tal-ġelatina huma bijoekwivalenti. Il-meded ta' varjabbiltà inter- u intrasuġġettali huma ta' bejn 18 u 74%.

#### Distribuzzjoni

Ciclosporin jinfirx fil-biċċa l-kbira tiegħu barra mill-volum tad-demmi, b'medja apparenti tal-volum tad-distribuzzjoni ta' 3.5l/kg. Fid-demmi, 33 sa 47% jinsab fil-plasma, 4 sa 9% fil-limfoċiti, 5 sa 12% fil-granuloċiti, u 41 sa 58% fl-eritroċiti. Fil-plasma, madwar 90% jehel mal-proteini, l-aktar mal-lipoproteini.

#### Bijotrasformazzjoni

Ciclosporin hu fil-biċċa l-kbira tiegħu metabolizzat f' madwar 15-il metabolit. Il-metabolizmu jsehh l-aktar fil-fwied permezz taċ-ċitokromu P450 3A4 (CYP3A4), u l-mogħdijiet ewlenin tal-metabolizmu jikkonsistu f' mono- u di-idroksilazzjoni u N-demetilazzjoni f'pożizzjonijiet varji tal-molekula. Il-metaboliti kollha identifikati s'issa fihom l-istruttura peptide intatta tal-komponenti parentali; uħud għandhom attività immunosuppressiva dghajfa (sa wiehed minn kull għaxra tal-medicina mhux mibdula).

#### Eliminazzjoni

Hemm varjabbiltà qawwija fid-dejta rrapportata dwar l-eliminazzjoni tal-*half-life* terminali ta' ciclosporin, u dan jiddependi mill-eżami applikat u l-popolazzjoni mmirata. Il-*half-life* terminali tvarja minn 6.3 sigħat f' voluntiera b'saħħithom sa 20.4 sigħat f' pazjenti b'mard gravi tal-fwied. L-eskrezzjoni hi primarjament bilari, b'6% biss tad-doża meħuda mill-ħalq tghaddi mal-awrina, u b'anqas minn 1% f' forma mhux mibdula (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). L-eliminazzjoni tal-*half-life* f' pazjenti bi trapjant tal-kliwi kienet ta' madwar 11-il siegħa, b'medda ta' bejn 4 u 25 siegħa.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi*

Fi studju mwettaq fost pazjenti b'insuffiċjenza renali terminali, it-tneħħija sistemika kienet ta' madwar żewġ terzi tal-medja tat-tneħħija sistemika f' pazjenti bi kliwi jaħdmu b'mod normali. Anqas minn 1% tad-doża mogħtija titneħħa b'dijalisi.

##### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

Jista' jkun hemm żieda ta' madwar darbtejn għal tliet darbiet fl-espożizzjoni ta' ciclosporin f' pazjenti b'disfunzjoni epatika. Fi studju mwettaq fost pazjenti b'mard tal-fwied gravi b'ċirrozi ppruvata b'bijopsija, il-*half life* terminali kien ta' 20.4 sigħat (medda ta' bejn 10.8 u 48.0 sigħat) imqabbel mas-7.4 sa 11.0 sigħat f'suġġetti b'saħħithom.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Hemm ftit dejta farmakokinetika minn pazjenti pedjatriċi mogħtija Sandimmun Neoral jew Sandimmun. Fi 15-il pazjenti bi trapjant tal-kliwi li għandhom bejn tliet snin u sittax-il sena, it-tneħħija ta' ciclosporin mid-demmi shiħ wara l-ġħoti ta' Sandimmun fil-vina kien ta'  $10.6 \pm 3.7$  ml/min/kg (test kimiku: Cyclo-trac speċifiku RIA). Fi studju ta' 7 pazjenti bi trapjant li għandhom bejn sentejn u sittax-il sena, it-tneħħija ta' ciclosporin kienet minn 9.8-15.5 ml/min/kg. F'9 pazjenti bi trapjant li għandhom bejn 0.6 u 5.6 snin, it-tneħħija kienet ta'  $9.3 \pm 5.4$  ml/min/kg (test kimiku: HPLC). Imqabbel ma' popolazzjonijiet adulti bi trapjant, id-differenzi fil-bijodisponibbiltà bejn Sandimmun Neoral u Sandimmun f' pazjenti pedjatriċi jikkumparaw ma' daww osservati fl-adulti.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ciclosporin ma' wera l-ebda evidenza ta' effetti mutageniċi jew teratoġeniċi f'sistemi ta' testijiet standard b'applikazzjoni orali (il-firien sa 17 mg/kg/kuljum u l-fniek sa 30 mg/kg/kuljum oralment). F'dożi tossiċi (il-firien sa 30 mg/kg/kuljum u l-fniek sa 100 mg/kg/kuljum oralment), ciclosporin kien tossiku għall-embrijun u l-fetu kif deher permezz ta' żieda fil-mortalità ta' qabel u wara t-twelid, u naqqas il-piż tal-fetu flimkien ma' difetti skelettriċi relatati.

F'żewġ studji ta' riċerka ppubblikati, l-espożizzjoni tal-fniek għal ciclosporin *in utero* (10 mg/kg/kuljum minn taħt il-ġilda) wrew għadd imnaqqas ta' nefroni, ipertrofija renali, pressjoni għolja sistemika, u insuffiċjenza renali progressiva sa 35 ġimgħa ta' età. Firien tqal mogħtija 12 mg/kg/kuljum ciclosporin mill-vina (darbtejn id-doża rrakkomandata għall-bnedmin mill-vina) kellhom feti b'incidenza miżjuda ta' diffett septali ventrikulari. Dawn is-sejbiet ma' deħrux fi speċi oħrajn u r-relevanza tagħhom għall-bnedmin mhijiex magħrufa. Fi studji fuq firien irġiel u nisa ma' ntweriex li kien hemm indebiliment fil-fertilità.

Ciclosporin kien ittestjat waqt numru ta' testijiet *in vitro* u *in vivo* dwar il-ġenotossicità mingħajr ma' ntweri li kien hemm potenzjal mutageniku rilevanti klinikament.

Twettqu studji karċinogenetiċi fost firien u ġrieden irġiel u nisa. Fi studju fuq il-ġrieden li dam għaddej 78 ġimgħa, b'dożi ta' 1, 4, u 16 mg/kg/kuljum, instab li kien hemm evidenza ta' tendenza sinjifikanti statistikament ta' limfomi limfoċiti fin-nisa, u l-inċidenza ta' karċinomi epatoċellulari fl-irġiel mogħtija nofs id-doża qabżet b'qawwa il-valur ta' kontroll. Fl-istudju fost il-firien li dam għaddej 24 xahar b'doża ta' 0.5, 2, u 8 mg/kg/kuljum, l-adenoma taċ-ċelloli pankreatiċi islet qabżet b'qawwa r-rata ta' kontroll fil-livell baxx tad-doża. Il-karċinomi epatoċellulari u l-adenomi taċ-ċelluli pankreatiċi islet ma kenux relatati mad-doża.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Il-kontenut tal-kapsula

Ethanol anhydrous  
Maize oil interesterified  
Maize oil refined

#### Il-kisja tal-kapsula

Iron oxide red (E172)  
Titanium dioxide (E 171)  
Glycerol 85%  
Sorbitol syrup special  
Gelatin

#### Il-kontenut tal-kapsula

Ethanol anhydrous  
Maize oil interesterified  
Maize oil refined

#### Il-kisja tal-kapsula

Iron oxide black (E172)  
Titanium dioxide (E171)  
Glycerol 85%  
Sorbitol syrup special  
Gelatin

#### Il-kontenut tal-kapsula

Ethanol anhydrous  
Maize oil interesterified  
Maize oil refined

#### Il-kisja tal-kapsula

Iron oxide red (E172)  
Titanium dioxide (E171)  
Glycerol 85%  
Sorbitol syrup special  
Gelatin

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Il-kapsuli għandhom jithallew fil-folja sakemm ma jintużawx u għandhom jinħażnu f'temperatura li ma taqbiżx it-30°C. Meta tinfetaħ il-folja, tinxtamm riħa partikolari. Dan hu normali u ma jfissirx li hemm xi ħaġa ħażina fil-kapsuli.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Pakketti b'folji miksija b'aluminju doppju li jinkludu kisja tal-aluminju n-naħa ta' isfel u kisja tal-aluminju n-naħa ta' fuq.

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor**

L-ebda htigijiet speċjali.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### **7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}  
{telefon}  
{fax}  
{e-mail}

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

### **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku {isem tal-Istat Membru/Aġenzija}

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sandimmun u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 100 mg/ml soluzzjoni orali  
[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

ml 1 ta' soluzzjoni orali fiha 100 mg ciclosporin.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Ethanol: 100 mg/ml. Sandimmun soluzzjoni orali fiha 12.6% v/v ethanol (10.0% m/v ethanol).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali

Soluzzjoni likwida u ċara, safra għal safra fil-kannella, b'ammont żgħir ta' frak mill-aktar fin.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Indikazzjonijiet għal trapjant

*Trapjant ta' organu solidu*

Prevenzjoni ta' riġettar tat-trapjant wara trapjanti alloġeniċi ta' organi solidi.

Trattament ta' trapjant ċellulari riġettat f'pazjenti li kienu jiehdu aġenti immunosuppressivi oħrajn.

*Trapjant tal-mudullun*

Prevenzjoni ta' riġettar ta' trapjant wara trapjant alloġeniku tal-mudullun u taċ-ċellula staminali.

Prevenzjoni jew trattament tal-marda tat-tessut għat-trapjant kontra dak li jirċevih (GVHD).

Indikazzjonijiet mhux għal trapjant

*Endogenous uveitis*

Trattament ta' uveitis intermedja jew posterjuri b'theddida għall-vista f'pazjenti b'aetjoloġija mhux infettiva li fil-każ tagħhom it-terapija konvenzjonali ma mnexxitx jew ikkaġunat effetti sekondarji mhux aċċettabbli.

Trattament ta' uveitis ta' Behçet b'attakki infjammatorji ripetuti li jinvolvu r-retina f'pazjenti mingħajr manifestazzjonijiet newroloġiċi.

*Sindromu nefrotiku*

Sindromu nefrotiku dipendenti fuq steroidi u rezistenti għall-isteroidi, minhabba mard glomerulari primarju bħal nefropatija b'bidla minima, glomerulosklerozi fokali u segmentali, jew glomerulonefrite tal-membrana.

Sandimmun jista' jintuża sabiex ihegġeġ remissjonijiet u jzommhom. Jista' jintuża wkoll sabiex iżomm remissjoni indotta bl-isteroidi, u jippermetti l-waqfien iggradat tal-isteroidi.

*Artrite rewmatojde*

Trattament ta' artrite rewmatojde gravi u attiva.

### *Psorajsi*

Trattament ta' psorajsi gravi f'pazjenti li fil-każ tagħhom terapija konvenzjonali ma tapplikax jew mhijiex effettiva.

### *Dermatite atopika*

Sandimmun hu indikat għal pazjenti b'dermatite atopika gravi meta tenhtieġa terapija sistemika.

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata**

### Pożoloġija

Il-firxa tad-dożi mogħtija mill-halq hi mahsuba sabiex isservi bhala linja gwida biss.

Id-dożi ta' kuljum ta' Sandimmun għandhom jinghataw f'żewġ dożi separati mqassmin indaqs matul il-jum. Hu rrakkomandat li Sandimmun jinghata skont skeda konsistenti fejn jidhol il-hin tal-ġurnata u b'rabta mal-ikliet.

Sandimmun għandu jiġi preskritt biss minn, jew f'kollaborazzjoni mill-viċin ma', tabib b'esperjenza ta' terapija immunosoppressiva u/jew trapjant ta' organi.

### Trapjant

#### *Trapjant ta' organu solidu*

It-trattament b'Sandimmun għandu jinbeda fi żmien 12-il siegħa qabel operazzjoni f'doża ta' bejn 10 u 15 mg/kg mogħtija f'żewġ dożi separati. Id-doża għandha tinżamm bhala d-doża ta' kuljum għall-ewwel ġimgħa ġimagħtejn wara l-operazzjoni, u tibda titnaqqas bil-mod il-mod skont il-livelli tad-demmi fid-dawl tal-protokoll immunosoppressivi lokali sa ma tibdiex tinghata doża rrakkomandata ta' manutenzjoni ta' madwar 2 sa 6 mg/kg mogħtija f'żewġ dożi separati.

Meta Sandimmun jinghata ma' immunosoppressanti oħrajn (eż. ma' kortikosteroidi jew bhala parti minn terapija bi tliet jew erba' prodotti mediċinali), jistgħu jintużaw dożi aktar baxxi (eż. 3 sa 6 mg/kg mogħtija f'żewġ dożi separati għat-trattament inizjali).

#### *Trapjant tal-mudullun*

Id-doża inizjali għandha tinghata dakinhar qabel it-trapjant. F'bosta mill-każijiet, Sandimmun konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni hi ppreferuta għal dan l-għan. Id-doża fil-vina rrakkomandata hi ta' bejn 3 u 5 mg/kg/kuljum. L-infużjoni tibqa' tinghata bl-istess ammont ta' din id-doża matul il-ġimagħtejn eżatti ta' wara t-trapjant, sa ma jkun hemm bidla għal terapija ta' manutenzjoni orali b'Sandimmun f'dożi ta' madwar 12.5 mg/kg kuljum mogħtija f'2 dożi separati.

It-trattament ta' manutenzjoni għandu jibqa' għaddej għal mill-inqas 3 xhur (u preferibbilment għal 6 xhur) qabel ma d-doża titnaqqas gradament għal zero sa għeluq is-sena mit-trapjant.

Jekk Sandimmun jintuża sabiex titnieda t-terapija, id-doża rrakkomandata għal kuljum hi ta' bejn 12.5 u 15 mg/kg mogħtija f'2 dożi separati, mibdija dakinhar qabel it-trapjant.

Dożi oġhla ta' Sandimmun, jew l-uża ta' terapija fil-vina b'Sandimmun, jistgħu jkunu meħtieġa jekk ikun hemm disturbi gastrointestinali li jafu jnaqqsu l-assorbiment.

F'xi pazjenti, ikun hemm GVHD wara li jitwaqqaf it-trattament b'ciklosporin, imma normalment jirrispondu tajjeb meta terġa' tibda tintuża t-terapija. F'każijiet bħal dawn għandha tinghata doża ta' tagħbija orali inizjali ta' bejn 10 u 12.5 mg/kg, segwita bl-ghoti kuljum ta' doża orali tad-doża ta' manutenzjoni li qabel kien instab li kienet sodisfaċenti. Dożi baxxi ta' Sandimmun għandhom jintużaw biex jittrattaw GVHD kronika jew hafifa.

### Indikazzjonijiet mhux għal trapjant

Meta jintuża Sandimmun fi kwalunkwe indikazzjoni stabbilita mhux għal trapjant, wieħed għandu jsegwi r-regoli generali li ġejjin:

Qabel it-tnedija tat-trattament wiehed għandu jistabbilixxi livell li tista' toqghod fuqu tal-funzjoni tal-kliwi fil-linja bażi permezz ta' mill-inqas żewġ sistemi ta' kejl. Tista' tintuża r-rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR) permezz tal-formula MDRD sabiex tittiehed stima tal-funzjoni tal-kliwi fl-adulti u għandha tintuża formula xierqa sabiex issir evalwazzjoni tal-eGFR f'pazjenti pedjatriċi. Minhabba li Sandimmun jista' jimpedixxi l-funzjoni tal-kliwi, hu meħtieġ li ssir evalwazzjoni tal-funzjoni tal-kliwi ta' spiss. Jekk l-eGFR tonqos b'aktar minn 25% taħt il-linja bażi f'aktar minn kejl wiehed, id-doża mogħtija ta' Sandimmun għandha titnaqqas b'25 sa 50%. Jekk it-tnaqqis tal-eGFR mil-linja bażi jaqbeż il-35%, wiehed għandu jqis li jkun hemm aktar tnaqqis tad-doża ta' Sandimmun. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet japplikaw ukoll jekk il-valuri tal-pazjent għadhom fil-medda tan-normalità fil-laboratorju. Jekk it-tnaqqis tad-doża ma jirnexxilux itejjeb l-eGFR fi żmien xahar, it-trattament b'Sandimmun għandu jitwaqqaf. (ara sezzjoni 4.4).

Hu meħtieġ monitoraġġ regolari tal-pressjoni tad-demmi.

Id-determinazzjoni ta' bilirubin u l-parametri li jevalwaw il-funzjoni epatika huma meħtieġa qabel ma titnieda t-terapija u hu rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib matul it-trattament. Hu ssuġġerit li jkun hemm determinazzjonijiet tal-lipidi tas-serum, tal-potassju, tal-manjeżju u tal-aċidu uriku.

Monitoraġġ okkażjonali tal-livelli ta' ciclosporin fid-demmi jaf ikun rilevanti għal indikazzjonijiet mhux għal trapjant, eż. Meta Sandimmun jingħata flimkien ma' sustanzji li jistgħu jinterferixu mal-farmakokinetiċi ta' ciclosporin, jew f'każ ta' rispons klinikament mhux tas-soltu (eż. Nuqqas ta' effikaċja jew żieda fl-intolleranza tal-medicina bħalma hi disfunzjoni tal-kliwi).

Ir-rotta normali ta' amministrazzjoni hi l-halq. Jekk jintuża l-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni, wiehed għandu joqghod attent biex tingħata kif jixraq id-doża fil-vina li tkun tikkorrispondi mad-doża orali. Hu rrakkomandat li wiehed għandu jikkonsulta ma' tabib bl-esperjenza fl-użu ta' ciclosporin.

Flief fil-każ ta' pazjenti b'endogenous uveitis b'theddida għall-vista u fi tfal b'sindrome nefrotiku, id-doża totali ta' kuljum m'għandha qatt taqbeż il-5 mg/kg.

Għal trattament ta' manutenzjoni wiehed għandu jiddetermina liema hi l-anqas doża effettiva u ttollerata tajjeb fuq livell individwali.

F'pazjenti li fi żmien stabbilit (għal tagħrif speċifiku ara hawn taħt) ma jinkiseb l-ebda rispons xieraq jew id-doża effettiva ma tkunx kompatibbli mal-linji gwida stabbiliti ta' sigurtà, it-trattament b'Sandimmun għandu jitwaqqaf.

#### *Endogenous uveitis*

Sabiex ikun hemm remissjoni, hija rrakkomandata doża inizjali ta' 5 mg/kg/kuljum mogħtija mill-halq f'2 dozi separati sakemm ma jkunx hemm remissjoni tal-infjammazzjoni uveali attiva u titjib fl-akwità viżiva. F'każijiet refrattorji, id-doża tista' tiżdied għal 7 mg/kg/kuljum għal perjodu limitat.

Sabiex tinkiseb ir-remissjoni inizjali, jew sabiex jingħelbu l-attakki okulari infjammatorji, jista' jizdied trattament sistemiku bil-kortikosteroidi b'dozi ta' bejn 0.2 u 0.6 mg/kg prednisone kuljum jew ekwivalenti jekk Sandimmun wahdu ma jikkontrollax is-sitwazzjoni b'mod effiċjenti. Wara 3 xhur, id-doża ta' kortikosteroidi tista' titnaqqas bil-mod il-mod għall-anqas doża effettiva.

Għat-trattament ta' manutenzjoni, id-doża għandha titnaqqas bil-mod il-mod sal-inqas livell effettiv. Matul il-fażijiet ta' remissjoni, din m'għandhiex taqbeż il-5 mg/kg/kuljum.

Wiehed għandu jelimina kull kawża infettiva ta' uveitis qabel ma jintużaw l-immunosuppressanti.

#### *Sindrome nefrotiku*

Sabiex ikun hemm remissjoni, id-doża rrakkomandata għal kuljum tingħata f'2 dozi orali separati.

Jekk il-funzjoni tal-kliewi (hlief għall-proteinuria) hi normali, id-doża rrakkomandata għal kuljum hi li ġejja:

-adulti: 5 mg/kg

-tfal: 6 mg/kg

F'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi, id-doża inizjali m'għandhiex taqbeż it-2.5 mg/kuljum.

Hu rrakkomandat l-ġhoti flimkien ta' Sandimmun ma' doži orali baxxi ta' kortikosteroidi jekk l-effett ta' Sandimmun wahdu mhuwiex sodisfaċenti, l-aktar f'pazjenti b'reżistenza għall-isteroidi.

Iż-żmien għal titjib ivarja minn 3 sa 6 xhur skont it-tip ta' glomerulopatija. Jekk ma jidher l-ebda titjib wara dan iż-żmien sal-perjodu ta' titjib, it-terapija b'Sandimmun għandha titwaqqaf.

Id-doži jehtieg li jkunu aġġustati fuq livell individwali skont l-effikaċja (proteinuria) u s-sigurtà, imma m'għandhomx jaqbeżu l-5 mg/kg/kuljum fl-adulti u s-6 mg/kg/kuljum fit-tfal.

Għat-trattament ta' manutenzjoni, id-doża għandha titnaqqas bil-mod il-mod sal-inqas livell effettiv.

#### *Artrite rewmatojde*

Għall-ewwel 6 ġimgħat ta' trattament id-doża rrakkomandata hi ta' 3 mg/kg/kuljum mogħtija oralment f'2 doži separati. Jekk l-effett mhuwiex biżżejjed, id-doża ta' kuljum tista' tiżdied bil-mod il-mod sakemm tippermetti t-tollerabbiltà, imma m'għandhiex taqbeż il-5 mg/kg. Sabiex tinkiseb l-effettività shiha, jista' jkun hemm bżonn sa 12-il ġimgħa terapija b'Sandimmun.

Għat-trattament ta' manutenzjoni d-doża għandha titnaqqas bil-mod il-mod fuq livell individwali sa ma tilhaq l-anqas livell ta' effettività skont it-tollerabbiltà.

Sandimmun jista' jingħata flimkien ma' doża baxxa ta' kortikosteroidi u/jew ma' mediċini antiinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs) (ara sezzjoni 4.4). Sandimmun jista' wkoll jingħata flimkien ma' doża baxxa kull ġimgħa ta' methotrexate f'pazjenti li għandhom rispons insuffiċjenti għal methotrexate wahdu, billi jintużaw għall-ewwel 2.5 mg/kg Sandimmun f'2 doži separati kull ġurnata, bil-possibbiltà li tiżdied id-doża skont kif tippermetti t-tollerabbiltà.

#### *Psorjasi*

It-trattament b'Sandimmun għandu jinbeda minn tobbja b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' psorjasi. Minhabba l-varjabbiltà ta' din il-kundizzjoni, it-trattament għandu jkun individwalizzat. Sabiex ikun hemm remissjoni, id-doża inizjali rrakkomandata hi 2.5 mg/kg/kuljum mogħtija f'2 doži orali separati. Jekk m'hemmx titjib wara l-ewwel xahar, id-doża ta' kuljum tista' tiżdied bil-mod il-mod, imma m'għandhiex taqbeż il-5 mg/kg. It-trattament għandu jitwaqqaf f'pazjenti li ma jistgħux jiksibu rispons suffiċjenti għall-feriti psorjatiċi fi żmien 6 ġimgħat mogħtija 5 mg/kg/kuljum, jew li d-doża effettiva għalihom mhijiex kompatibbli mal-linji gwida stabbiliti ta' sigurtà (ara sezzjoni 4.4).

Id-doži inizjali ta' 5mg/kg/kuljum huma ġustifikati f'pazjenti li l-kundizzjoni tagħhom titlob titjib veloċi. Għaladarba jinkiseb rispons sodisfaċenti, Sandimmun jista' jitwaqqaf filwaqt li rikorrenzi sussegwenti jistgħu jiġu indirizzati bl-introduzzjoni mill-ġdid ta' Sandimmun skont id-doża effettiva ta' qabel. F'xi pazjenti, terapija kontinwa ta' manutenzjoni taf tkun meħtieġa.

Għal trattament ta' manutenzjoni, id-doża għandha titnaqqas bil-mod il-mod fuq livell individwali, u m'għandhiex taqbeż il-5 mg/kg/kuljum.

#### *Dermatite atopika*

It-trattament b'Sandimmun għandu jinbeda minn tobbja b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' psorjasi. Minhabba l-varjabbiltà ta' din il-kundizzjoni, it-trattament għandu jkun individwalizzat. Il-firxa tad-doża rrakkomandata hi ta' bejn 2.5 u 5 mg/kg/kuljum mogħtija f'2 doži orali separati. Jekk id-doża tal-bidu ta' 2.5 mg/kg/kuljum ma tiksibx rispons sodisfaċenti fi żmien ġimgħatejn, id-doża ta'

kuljum tista' tizzied b'heffa sa massimu ta' 5 mg/kg. F'kazijiet mill-aktar gravi, jista' jkun hemm kontroll rapidu u xieraq tal-marda b'doza inizjali ta' 5mg/kg/kuljum. Galadarba jinkiseb rispons sodisfacenti, id-doza ghandha titnaqqas bil-mod il-mod u, jekk possibbli, Sandimmun ghandu jitwaqqaf. Rikaduti sussegwenti jistghu jkunu mmanigggjati b'kors iehor ta' Sandimmun.

Minkejja li kors ta' 8 gimghat terapija jaf ikun bizzejjed sabiex ikun hemm fejqan, intwera li sa sena terapija kienet effettiva u ttolerata tajjeb, kemm-il darba wiehed jimxi mal-linji gwida ta' monitoragg.

#### Olib minn Sandimmun ghal Sandimmun

Id-data disponibbli tindika li wara qlib minn wiehed ghall-iehor jigifieri minn Sandimmun ghal Sandimmun, l-aktar konċentrazzjonijiet baxxi ta' ciclosporin fid-demm shih huma komparabbli. F'bosta pazjenti, madanakollu, jista' jkun li l-oghla konċentrazzjonijiet ( $C_{max}$ ) jizziedu u jkun hemm aktar espożizzjoni ghas-sustanza attiva (AUC). F'percentwali zghira ta' pazjenti dawn it-tibdiliet jidhru aktar u jistghu jkunu klinikament qawwija. Barra minn hekk l-assorbiment ta' ciclosporin minn Sandimmun hu anqas varjabbli u l-korrelazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet baxxi u l-espożizzjoni ta' ciclosporin (f'termini ta' AUC) hi aktar qawwija milli hi b'Sandimmun.

Minhabba li l-bidla minn Sandimmun ghal Sandimmun tista' twassal ghal zieda fl-espożizzjoni ghal ciclosporin wiehed ghandu jimxi mar-regoli li gejjin.

F'pazjenti bi trapjant, Sandimmun ghandu jinbeda bl-istess doza ta' kuljum li kienet tittiehed qabel b'Sandimmun. Ghall-ewwel, il-konċentrazzjonijiet baxxi ta' ciclosporin fid-demm shih ghandha tibqa' tkun immonitorata matul l-4 u 7t ijiem wara l-bidla ghal Sandimmun. Barra minn hekk, il-parametri dwar is-sigurtà klinika bhalma huma l-funzjoni tal-kliewi u l-pressjoni tad-demmm ghandhom ikunu mmonitorati matul l-ewwel xahrejn wara l-bidla. Jekk il-livelli baxxi ta' ciclosporin fid-demmm ikunu aktar mill-medda terapewtika, u/jew il-parametri tas-sigurtà klinika jmorru ghall-aghar, id-doza ghandha titbiddel skont kif jixraq.

F'pazjenti ttrattati ghal indikazzjonijiet mhux ghal trapjant, Sandimmun ghandu jinbeda bl-istess doza ta' kuljum li kienet tintuza ghal Sandimmun. Ghandu jkun hemm monitoragg tal-funzjoni tal-kliewi u l-pressjoni tad-demmm matul il-gimaghatejn, l-erba' u t-tmien gimghat ta' wara l-bidla. Jekk il-pressjoni tad-demmm taqbez b'mod qawwi l-livell ta' qabel il-bidla jew jekk l-eGFR tonqos b'aktar minn 25% taht il-valur imkejjel qabel it-terapija b'Sandimmun f'aktar minn wiehed mis-sistemi ta' kejl, id-doza ghandha tintaqas (ara wkoll 'Prekawzzjonijiet ohrajn' f'sezzjoni 4.4). F'kaz ta' tossicità mhux mistennija jew nuqqas ta' effikaċja ta' ciclosporin, il-livelli baxxi fid-demmm iridu jkunu mmonitorati wkoll.

#### Bidla bejn formulazzjonijiet orali ta' ciclosporin

Il-bidla minn formulazzjoni orali wahda ta' ciclosporin ghal ohra ghandha ssir taht is-supervizjoni ta' tabib, inkluz monitoragg tal-livelli ta' ciclosporin fid-demmm ghal pazjenti li kellhom trapjant.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi

L-indikazzjonijiet kollha

Ciclosporin ftit li xejn jigi eliminat mill-kliewi u l-farmokokinetiċi tieghu mhumieq affettwati bil-bosta b'indeboliment tal-kliewi. Madanakollu, minhabba l-potenzjal nefrotossiku (ara sezzjoni 4.8), huwa rrakkomandat li jkun hemm monitoragg xieraq tal-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Indikazzjonijiet mhux ghal trapjant

Bl-eċċezzjoni ta' pazjenti li qed jinghataw trattament ghas-sindrome nefrotiku, pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi m'ghandhomx jinghataw ciclosporin (ara s-sottosezzjoni dwar il-prekawzzjonijiet mizjuda ghal indikazzjonijiet mhux ghal trapjant f'sezzjoni 4.4). F'pazjenti b'sindrome nefrotiku b'indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi, id-doza inizjali m'ghandhiex taqbez it-2.5 mg/kuljum.

#### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

Ciclosporin jiġi mmetabolizzat b'mod estensiv mill-fwied. Jista' jkun hemm żieda fl-espożizzjoni ta' ciclosporin f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ta' madwar darbtejn jew tliet darbiet aktar. Jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis tad-doża f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-fwied sabiex jinżammu l-livelli tad-demmi skont il-firxa maħsuba rrakkomandata (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2) u huwa rrakkomandat li l-livelli ta' ciclosporin fid-demmi ikunu mmonitorati sakemm ma jintlaħqux livelli stabbli.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Studji kliniċi inkludew tfal minn sena. F'bosta studji, il-pazjenti pedjatriċi kellhom bżonn u ttolleraw dozi oġġla ta' ciclosporin għal kull kg tal-piż tal-ġisem minn dawg użati fl-adulti.

Ma jistax ikun irrakkomandat l-użu ta' Sandimmun fit-tfal għal indikazzjonijiet mhux għal trapijant hlief għal sindrome nefrotiku (ara sezzjoni 4.4).

#### *Popolazzjoni anzjana (minn 65 sena 'l fuq)*

L-esperjenza b'Sandimmun fl-anzjani hi limitata.

Waqgħat provi kliniċi f'pazjenti b'artrite reumatojda, pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar kellhom aktar possibbiltà li jiżviluppaw pressjoni għolja sistolika waqt it-terapija, u għandhom aktar possibbiltà li juru żidiet tal-kreatinina tas-serum ta'  $\geq 50\%$  'il fuq mil-linja bażi wara 3 sa 4 xhur ta' terapija.

L-għażla tad-doża għal pazjent anzjan għandha ssir b'kawtela, normalment tibda b'ammont żgħir mill-firxa ta' dozi, li jirrifletti l-frekwenza akbar tal-funzjoni epatika, renali jew kardijaka mnaqqsa, u tatlalqigh flimkien tal-marda jew il-medikazzjoni u żieda fis-suxxettibbiltà ta' infezzjonijiet.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

##### Użu orali

Sandimmun soluzzjoni orali għandha tithallat f'kontenitur tal-ħġieġ (mhux tal-plastik) ma' xarba kiesha taċ-ċikkulata, ħalib, meraq tal-frott jew ma' kola minnufih qabel ma tittiehed, tithawwad sewwa u tinxtorob mill-ewwel. Minħabba l-interferenza li jista' jkun hemm mas-sistema tal-enzimi taċ-ċitokromu P450, wiehed għandu jevita li jhallatha ma' meraq tat-tronġa (ara sezzjoni 4.5). Is-seringa m'għandhiex tiġi f'kontatt mat-tahlita. Il-ħġieġ għandu jitlaħlaħ sew bi f'it aktar tahlita biex dak li jkun ikun ċert li ha d-doża kollha. Is-seringa m'għandhiex titlaħlaħ, imma tintmesaħ minn barra b'tixju xotta biex jitnehhew it-taqiriet li jibqgħu mis-soluzzjoni (ara sezzjoni 6.6).

#### *Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali*

Għal struzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

L-użu flimkien ma' prodotti li fihom *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) (ara sezzjoni 4.5).

L-użu flimkien ma' mediċini li huma sottostrati għat-trasportatur tal-effluss tal-multimedika P-glikoproteina u tal-proteini trasportaturi tal-anjon organiku (OATP) u li minħabba f'hekk konċentrazzjonijiet għolja tal-plażma huma assoċjati ma' episodji serji u/jew ta' theddida għall-ħajja, eż. bosentan, dabigatran etexilate u aliskiren (ara sezzjoni 4.5).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Supervizjoni medika

Sandimmun għandu jingħata biss minn tobbi bl-esperjenza f'terapija immunosuppressiva u li jistgħu joffru attenzjoni xierqa, inkluz eżami tal-ġisem shih b'mod regolari, kejl tal-pressjoni tad-demmi u

kontroll tal-parametri ta' sigurtà fil-laboratorju. Pazjenti li kellhom trapjant u li qed jinghataw dan il-prodott medicinali għandhom jittiehdu f'centri mgħammra b'laboratorju xieraq u b'riżorsi ta' support mediku. It-tobba responsabbli minn terapija ta' manutenzjoni għandhom jinghataw tagħrif shih dwar kif għandhom jibqgħu jsegwu lill-pazjent.

#### Limfomi u tumuri malinni oħrajn

Bħal immunosuppressanti oħrajn, ciclosporin iżid ir-riskju li wiehed jiżviluppa limfomi u tumuri malinni oħrajn, b'mod partikulari daww tal-ġilda. Iż-żieda fir-riskju tidher li hi marbuta mal-livell u d-dewmien tal-immunosuppressjoni aktar milli mal-użu ta' aġenti speċifiċi.

Għaldaqstant għandha tintuża b'kawtela doża ta' trattament li fiha bosta immunosuppressanti (inkluż iċ-ciclosporin) minhabba li din tista' twassal għal disturbi limfoproliferattivi u tumuri tal-organi solidi, uħud b'rapporti ta' mwiet.

Fid-dawl tar-riskju li jista' jkun hemm ta' tumuri malinni tal-ġilda, pazjenti li qed jiehdu Sandimmun, b'mod partikulari daww ittrattati għal psorjasi jew dermatite atopika, għandhom ikunu mwissija sabiex jevitaw li joqogħdu fix-xemx iżżejjed mingħajr protezzjoni u m'għandhomx jinghataw fl-istess hin irradjazzjoni bl-ultravjola B jew fotokemoterapija PUVA.

#### Infezzjonijiet

Bħal immunosuppressanti oħrajn, ciclosporin iwassal lill-pazjenti biex jiżviluppaw varjetà ta' infezzjonijiet batteriċi, fungali, parasiċi u virali, hafna drabi b'patogeni opportunistiċi. F'pazjenti mogħtija ciclosporin kienu osservati attivazzjonijiet ta' infezzjonijiet tat-tip poliomavirus riekda li jistgħu jwasslu għal nefropatija assoċjata ma' poliomavirus (PVAN), b'mod speċjali ma' nefropatija bil-virus BK (BKVN), jew għall-virus JC assoċjat ma' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML). Dawn il-kundizzjonijiet hafna drabi huma marbuta ma' piż immunosuppressiv totali għoli u għandhom jitqiesu waqt id-dijanjozi differenzjali f'pazjenti immunosuppressati b'funzjoni tal-kliewi jew b'sintomi newroloġiċi diġenerattivi. Kienu rrapportati riżultati serji u/jew fatali. Għandhom jiġihaddmu strateġiji preventivi u terapewtiċi effettivi, b'mod partikulari f'pazjenti fuq terapija immunosuppressiva multipla fit-tul.

#### Tossiċità renali

Jista' jkun hemm kumplikazzjoni serja frekwenti u potenzjali, jiġifieri żieda fil-kreatinina tas-serum u urea, matul it-terapija b'Sandimmun. Dawn it-tibdiliet funzjonali jiddependu mid-doża u għall-ewwel huma reversibbli, u normalment iwieġbu għal tnaqqis fid-doża. Matul perjodu twil ta' trattament, xi pazjenti jistgħu jiżviluppaw tibdiliet strutturali fil-fwied (eż. fibrozi interstizzjali) li, f'pazjenti bi trapjant tal-kliewi, iridu jitqiesu differenti minn tibdiliet minhabba riġett kroniku. Għaldaqstant huwa meħtieġ li jkun hemm monitoraġġ spiss tal-funzjoni tal-kliewi skont il-linji gwida lokali għall-indikazzjoni inkwistjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

#### Epatossiċità

Sandimmun jista' wkoll jikkawża żidiet reversibbli dipendenti fuq id-doża fil-bilirubin tas-serum u fl-enzimi tal-fwied (ara sezzjoni 4.8). Kien hemm rapporti mitluba u spontanji dwar epatossiċità u hsara fil-fwied inkluż kolestasi, suffejra, epatite u disfunzjoni tal-fwied f'pazjenti ttrattati b'ciclosporin. Bosta mir-rapporti inkludew pazjenti b'komorbidite qawwija, imsejsa fuq kundizzjonijiet u fatturi mhawdin oħrajn inkluż kumplikazzjonijiet infettivi u lkomedikazzjonijiet b'potenzjal epatotossiku. F'xi każijiet, l-aktar f'pazjenti bi trapjant, kienu rrapportati riżultati fatali (ara sezzjoni 4.8). Hu meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-parametri li jevalwaw il-funzjoni epatika u jista' jkun hemm bżonn li valuri mhux normali jirrikjedu tnaqqis fid-doża (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

#### Popolazzjoni anzjana (minn 65 sena 'l fuq)

F'pazjenti anzjani, il-funzjoni tal-kliewi għandha tkun evalwata b'mod xieraq.

#### Monitoraġġ tal-livelli ta' ciclosporin (ara sezzjoni 4.2)

Meta Sandimmun jintuża f'pazjenti bi trapjant, monitoraġġ ta' rutina tal-livelli ta' ciclosporin fid-demmi jitqies miżura importanti ta' sigurtà. Għall-monitoraġġ tal-livelli ta' ciclosporin fid-demmi shih, hu ppreferut antikorp monoklonali speċifiku (kejl tal-kompost ewlieni); jista' jintuża wkoll metodo

kromatografiku likwidu bi prestazzjoni għolja (HPLC), li jkellel ukoll il-kompost ewlieni. Jekk jintuża l-plażma jew is-serum, wiehed għandu jimxi ma' protokoll ta' separazzjoni standard (hin u temperatura). Fil-każ tal-monitoraġġ inizjali ta' pazjenti bi trapjant tal-fwied, għandu jintuża jew l-antikorp monoklonali speċifiku, jew għandhom jittiehdu miżuri paralleli li jużaw kemm l-antikorp monoklonali speċifiku u l-antikorp monoklonali mhux speċifiku, biex tkun żgurata doża li ttipprovdi immunosuppressjoni xierqa.

F'pazjenti mhux għal trapjant, monitoraġġ kultant tal-livelli ta' ciclosporin fid-demmm huwa rrakkomandat, eż. Meta Sandimmun jingħata flimkien ma' sustanzi li jistgħu jinterferixxu mal-farmakokinetiċi ta' ciclosporin, jew f'każ ta' rispons klinikament mhux tas-soltu (eż. nuqqas ta' effikaċja jew żieda fl-intolleranza tal-medicina bħalma hi d-disfunzjoni renali).

Wiehed għandu jiftakar li l-koncentrazzjoni ta' ciclosporin fid-demmm, fil-plażma, jew fis-serum hi biss fattur wiehed mill-hafna li jikkontribwixxu għall-istat kliniku tal-pazjent. Ir-riżultati għaldaqstant għandhom iservu biss bħala gwida għad-doża b'rabta ma' parametri kliniċi u tal-laboratorju oħrajn.

#### Pressjoni għolja

Monitoraġġ regolari tal-pressjoni tad-demmm hu meħtieġ matul it-terapija b'Sandimmun. Jekk tiżviluppa pressjoni għolja, għandek tuża trattament xieraq għal kontra l-pressjoni għolja. Għandha tingħata preferenza lil aġent għal kontra l-pressjoni għolja li ma jinterferixxix mal-farmakokinetiċi ta' ciclosporin, eż. isradipine (ara sezzjoni 4.5).

#### Żieda tal-lipidi fid-demmm

Minhabba li Sandimmun gie rrapportat li jwassal għal żieda hafifa reversibbli tal-lipidi fid-demmm, hu ssuġġerit li jsiru determinazzjonijiet tal-lipidi qabel it-trattament u wara l-ewwel xahar ta' terapija. Fil-każ li jinstab li hemm żieda tal-lipidi, wiehed għandu jqis restrizzjoni ta' xaham fid-dieta u, jekk hemm bżonn, tnaqqis tad-doża.

#### Iperkalemija

Ciclosporin isahhah ir-riskju ta' iperkalemija, b'mod speċjali f'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliwi. Wiehed jeħtieġ joqgħod attent meta ciclosporin jingħata flimkien ma' medicini b'potassju meqjus (eż. diuretici b'potassju meqjus, inibituri tal-enzima li tikkonverti l-angiotensini (ACE), antagonisti tar-riċetturi tal-angiotensin II) jew prodotti medicinali li fihom il-potassju, kif ukoll f'pazjenti b'dieta rikka fil-potassju. Nissuġġerixxu kontroll tal-livelli tal-potassju f'dawn is-sitwazzjonijiet.

#### Ipomagneżemija

Ciclosporin isahhah it-tnehhija tal-manjeżju. Dan jista' jwassal għal ipomagneżemija sintomatika, b'mod speċjali fil-perjodu ta' madwar it-trapjant. Għaldaqstant hu rrakkomandat kontroll tal-livelli ta' manjeżju fis-serum waqt il-perjodu ta' madwar it-trapjant, b'mod partikulari fil-preżenza ta' sintomi/sinjali newroloġiċi. Jekk meqjus meħtieġ, għandu jingħata suppliment ta' manjeżju.

#### Iperurikemija

Wiehed għandu joqgħod attent meta jittratta pazjenti b'iperurikemija.

#### Tilqim ħaj immitigat

Matul it-trattament b'ciclosporin, it-tilqim jista' jkun anqas effettiv. L-użu ta' tilqim ħaj immitigat għandu jkun evitat (ara sezzjoni 4.5).

#### Interazzjonijiet

Wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti ciclosporin flimkien ma' medicini li jżidu jew inaqqsu sostanzjalment il-koncentrazzjonijiet tal-plażma, permezz ta' inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP3A4 u/jew glikoproteina-P (ara sezzjoni 4.5).

It-tossicità renali għandha tkun evalwata malli jibda jintuża ciclosporin flimkien ma' sustanzi attivi li jgħollu l-livelli ta' ciclosporin jew ma' sustanzi li joħorġu sinerġija nefrotossika (ara sezzjoni 4.5).

L-użu flimkien ta' ciclosporin u tacrolimus għandu jkun evitat (ara sezzjoni 4.5).

Ciclosporin hu inibitur ta' CYP3A4, it-trasportatur tal-efluss tal-multimedicina glikoproteina-P u l-proteini trasportaturi tal-anjon organiku (OATP) u jistghu jghollu l-livelli tal-plazma meta jinghataw medicini flimkien li huma sottostrati u/jew trasportaturi ta' din l-enzima. Wiehed ghandu joqghod attent meta jaghti ciclosporin flimkien ma' dawn il-medicini jew wiehed ghandu jevita l-użu konkomitanti (ara sezzjonijiet 4.5). Ciclosporin iżid l-espożizzjoni għall-inibituri reduttivi ta' HMG-CoA (statini). Meta jinghataw flimkien ma' ciclosporin, id-dożagġ tal-istatini għandu jitnaqqas u l-użu konkomitanti ta' ċerti statini għandu jkun evitat skont ir-rakkomandazzjonijiet imnizzla fit-tikketta tagħhom. It-terapija bi statin tenhtieg li titwaqqaf momentarjament jew għal kollox f'pazjenti b'sinjali u sintomi ta' mijopatija jew dawk b'fatturi ta' riskju li jippreddisponu hsara gravi lill-kliwi, inkluż kollass tal-kliwi, sekondarja għal rabdomjolisi (ara sezzjoni 4.5).

Wara l-ghoti flimkien ta' ciclosporin u *lercanidipine*, l-AUC ta' lercanidipine żdied bi tliet darbiet u l-AUC ta' ciclosporin żdied b'21%. Għaldaqstant l-ghoti flimkien fl-istess hin ta' ciclosporin u lercanidipine għandu jkun evitat. L-ghoti ta' ciclosporin wara 3 sigħat wara lercanidipine ma' gab l-ebda bidla tal-AUC ta' lercanidipine, imma l-AUC ta' ciclosporin żdied b'27%. Dan l-ghoti flimkien għaldaqstant għandu jsehh b'għaqal b'intervall ta' mill-inqas 3 sigħat.

#### Eċċipjenti speċjali: Żejt ir-riġnu idroġenat polyoxyl 40

Sandimmun fih żejt ir-riġnu u idroġenat polyoxyl 40, li jista' jikkawża dwejjajq fl-istonku u dijarrea.

#### Eċċipjenti speċjali: Ethanol

Sandimmun fih madwar 12% vol. ethanol. Doża ta' 500 mg Sandimmun fih 500 mg ethanol, ekwivalenti għal madwar 15 ml birra jew 5 ml nbid. Dan jista' jkun ta' hsara f'pazjenti alkoħoliċi u wiehed għandu jikkunsidra dan f'nisa tqal jew li qed iredgħu, f'pazjenti li għandhom mard tal-fwied jew epilessija, jew jekk il-pazjent hu żgħir.

#### Prekawzzjonijiet oħrajn f'indikazzjonijiet mhux għal trapjant

Pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi (hlief pazjenti b'sindrome nefrotiku b'livell permissibbli ta' indeboliment tal-kliwi), bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata, b'infezzjonijiet mhux ikkontrollati, jew b'tumuri malinni ta' kull tip m'għandhomx jinghataw ciclosporin.

Qabel ma jitnieda t-trattament wiehed irid jistabbilixxi evalwazzjoni soda tal-linja bazi tal-funzjoni tal-kliwi permezz ta' mill-inqas żewġ miżuri tal-eGFR. Il-funzjoni tal-kliwi għandha titkejjel spiss tul it-terapija biex ikun jista' jsir aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 4.2).

#### Prekawzzjonijiet oħrajn fil-każ ta' endogenous uveitis

Sandimmun għandu jinghata b'kawtela f'pazjenti bis-sindrome newroloġiku ta' Behcet. L-istat newroloġiku ta' dawn il-pazjenti għandu jkun iċċekkjat kif jixraq.

Tezisti biss esperjenza limitata bl-użu ta' Sandimmun fi tfal b'endogenous uveitis.

#### Prekawzzjonijiet oħrajn fil-każ ta' sindromu nefrotiku

Pazjenti bil-funzjoni tal-kliwi mhux normali fil-linja bazi għandhom għall-ewwel ikunu ttrattati bi 2.5 mg/kg/kuljum u għandhom ikunu mmonitorati b'attenzjoni kbira.

F'xi pazjenti, jista' jkun diffiċli li tinduna li hemm indeboliment tal-kliwi b'Sandimmun minhabba tibdiliet fil-funzjoni tal-kliwi b'rabta mas-sindrome nefrotiku nnifsu. Dan jispjega għala, f'kazijiet rari, kien hemm alterazzjonijiet strutturali fil-kliwi b'rabta ma' Sandimmun mingħajr żidiet fil-kreatinina tas-serum. Wiehed għandu jikkunsidra bijopsija mill-kliwi f'pazjenti b'nefropatija b'tidbil minimu minhabba steroidi li baqgħu għaddejnin b'terapija b'Sandimmun għal aktar minn sena.

F'pazjenti b'sindrome nefrotiku ttrattati b'immunosuppressanti (inkluż ciclosporin), deheru xi drabi tumuri malinni (inkluż tal-limfoma ta' Hodgkin).

#### Prekawzzjonijiet addizzjonali fil-każ ta' artrite rewmatojde

Wara 6 xhur ta' terapija, il-funzjoni tal-kliwi għandha tkun evalwata kull 4 sa 8 ġimgħat skont l-istabbiltà tal-marda, il-komedikazzjoni tagħha, u l-mard konkomitanti. Jehtieg li jkun hemm aktar kontrolli spissi meta d-doża ta' Sandimmun tiżdied, jew jinbada trattament konkomitanti b'x'i NSAID jew tiżdied id-doża tiegħu. It-twaqqif ta' Sandimmun jista' jkun ukoll mehtieg jekk il-pessjoni għolja li tiżviluppa matul it-trattament ma tistax tkun ikkontrollata b'terapija xierqa.

L-istess bħal fil-każ ta' trattamenti immunosuppressivi oħrajn fit-tul, wiehed għandu jzomm f'moħħu ż-żieda fir-riskju ta' disturbi limfoproliferattivi. Wiehed għandu joqgħod hafna attent jekk Sandimmun jintuża ma' methotrexate minhabba sinergija nefrotossika.

#### Prekawzjonijiet oħrajn fil-każ ta' psorjasi

It-twaqqif ta' Sandimmun hu rrakkomandat jekk il-pessjoni għolja li tiżviluppa matul it-trattament ma tistax tkun ikkontrollata b'terapija xierqa.

Pazjenti anzjani għandhom ikunu ttrattati biss meta hemm psorjasi li toħloq diżabbiltà, u għandu jkun hemm monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi b'mod xieraq.

Tezisti biss esperjenza limitata bl-użu ta' Sandimmun fi tfal bi psorjasi.

F'pazjenti bi psorjasi fuq ciclosporin, l-istess bħal dawk fuq terapija immunosuppressiva konvenzjonali, kienu rrapportati żviluppi ta' tumuri malinni (b'mod partikulari tal-ġilda). Feriti fil-ġilda mhux tipiċi ta' psorjasi, imma ssuspettati li huma tumuri malinni jew pretumuri malinni għandha tittihdilhom bijopsija qabel ma jinbada t-trattament b'Sandimmun. Pazjenti b'alterazzjonijiet minhabba tumuri malinni jew pretumuri malinni tal-ġilda għandhom jingħataw trattament b'Sandimmun biss wara trattament xieraq ta' dawn il-feriti, u jekk ma tezisti l-ebda għażla oħra ta' terapija ta' suċċess.

Kien hemm disturbi limfoproliferattivi f'xi pazjenti bi psorjasi ttrattati b'Sandimmun. Dawn irreaġixxew meta twaqqfet il-medicina minnufih.

Pazjenti fuq Sandimmun m'għandhomx jingħataw fl-istess hin irradijazzjoni bl-ultravjola B jew fotokemoterapija PUVA.

#### Prekawzjonijiet oħra f'każ ta' dermatite atopika

It-twaqqif ta' Sandimmun hu rrakkomandat jekk il-pessjoni għolja li tiżviluppa matul it-trattament ma tistax tkun ikkontrollata b'terapija xierqa.

L-esperjenza b'Sandimmun fit-tfal b'dermatite atopika hi limitata.

Pazjenti anzjani għandhom ikunu ttrattati biss meta hemm dermatite atopika li toħloq diżabbiltà, u għandu jkun hemm monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi b'mod xieraq.

Linfadenopatija beninna hi normalment assoċjata ma' rikorrenzi ta' dermatite atopika u hafna drabi titlaq wahedha jew kif ikun hemm titjib ġenerali tal-marda.

Jekk hemm limfadenopatija waqt it-trattament b'ciclosprin din għandha tkun immonitorata b'mod regolari.

F'każ li l-linfadenopatija tippersisti minkejja t-titjib fl-attività tal-marda għandu jsir eżami b'bijopsija bħala mizura preventiva biex tassigura l-assenza ta' limfoma.

Infezzjonijiet b'erpite simplex attiva għandhom jithallew jgħaddu qabel ma jitnieda t-trattament b'Sandimmun, imma mhumex neċessarjament ir-raġuni biex jitwaqqaf it-trattament jekk isehhu matul it-terapija sakemm l-infezzjoni mhijiex gravi.

Infezzjonijiet fil-ġilda b'*Staphylococcus aureus* mhumex kontraindikazzjoni assoluta għal terapija b'Sandimmun, imma għandhom ikunu kkontrollati b'agenti antibatterici xierqa. Erythromycin orali,

magħruf li għandu l-potenzjal li jżid il-konċentrazzjoni ta' ciclosporin fid-demm (ara sezzjoni 4.5), għandu jkun evitat. Jekk m'hemmx alternattiva, hu rrakkomandat li tevalwa mill-qrib il-livelli ta' ciclosporin fid-demm, il-funzjoni tal-kliwi, u l-effetti sekondarji ta' ciclosporin.

Pazjenti fuq Sandimmun m'għandhomx jingħataw fl-istess hin irradjazzjoni b'ultravjola B jew fotokemoterapija PUVA.

#### Użu pedjatriku f'każ ta' indikazzjonijiet mhux għal trapjant

Hlief fil-każ ta' trattament tas-sindrome nefrotiku, m'hemmx esperjenza xierqa disponibbli b'Sandimmun. L-użu tiegħu fi tfal taht is-16-il sena għal indikazzjonijiet mhux għal trapjant ma jistax ikun irrakkomandat hlief fil-każ tas-sindrome nefrotiku.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

#### Interazzjonijiet tal-mediċini

Fost il-bosta mediċini rrapportati li jinteraġixxu ma' ciclosporin, hawn taht qed jidhru dawk li fil-każ tagħhom l-interazzjonijiet huma sostnuti b'mod xieraq u li jitqiesu li għandhom implikazzjonijiet kliniċi.

Bosta aġenti huma magħrufa jew li jżidu jew inaqqsu l-livelli ta' ciclosporin fil-plażma jew fid-demm shiħ jew li jwasslu għal induzzjoni tal-enzimi involuti fil-metabolizmu ta' ciclosporin, b'mod partikulari ta' CYP3A4.

Ciclosporin hu wkoll inibitur ta' CYP3A4, it-trasportatur tal-effluss tal-multimedjina P-glikoproteina u tal-proteini trasportaturi tal-anjon organiku (OATP) u jista' jżid il-livelli tal-plażma tal-komediċini li huma sottostrati ta' din l-enzima u/jew tat-trasportaturi.

Prodotti mediċinali magħrufin li jnaqqsu jew jgħollu l-bijodisponibbiltà ta' ciclosporin: F'pazjenti bi trapjant hu meħtieġ kejl frekwenti tal-livelli ta' ciclosporin u, jekk hemm bżonn, aġġustament tad-doża ta' ciclosporin, b'mod partikulari matul it-tnejja jew it-twaqqif tal-ghoti flimkien tal-mediċini. F'pazjenti mhux bi trapjant ir-relazzjoni bejn il-livell tad-demm u l-effetti kliniċi hi anqas stabbilita sew. Jekk il-prodotti mediċinali magħrufina li jgħollu l-livelli ta' ciclosporin jingħataw flimkien, jista' jkun aktar xieraq li ssir evalwazzjoni frekwenti tal-funzjoni tal-kliwi u li jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-effetti sekondarji minhabba ciclosporin milli li jitkejjel il-livell tad-demm.

#### Mediċini li jnaqqsu l-livelli ta' ciclosporin

L-indutturi kollha ta' CYP3A4 u/jew tal-glikoproteina-P huma mistennija li jnaqqsu l-livelli ta' ciclosporin. Xi eżempji ta' mediċini li jnaqqsu l-livelli ta' ciclosporin huma:

*Barbiturates, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin; nafcillin, sulfadimidine fil-vini, probucol, orlistat, hypericum perforatum (St. John's wort), ticlopidine, sulfonpyrazole, terbinafine, bosentan.*

Prodotti li fihom *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) m'għandhomx jintużaw flimkien ma' Sandimmun minhabba r-riskju li ciclosporin inizzel il-livelli tad-demm u allura jonqos l-effett (ara sezzjoni 4.3).

*Rifampicin* jinduċi l-metabolizmu ta' ciclosporin fl-imsaren u l-fwied. Jista' jkun hemm bżonn li d-doża ta' ciclosporin jiżdiedu bejn 3 u 5 darbiet matul l-ghoti flimkien tal-mediċini.

*Octreotide* inaqqas l-assorbiment orali ta' ciclosporin u jista' jkun hemm bżonn li d-doża ta' ciclosporin tiżdied b'50% jew li wiehed jgħadd għall-ghoti tal-mediċini mill-vina.

#### Mediċini li jżidu l-livelli ta' ciclosporin

L-indutturi kollha ta' CYP3A4 u/jew tal-glikoproteina-P huma mistennija li jnaqqsu l-livelli ta' ciclosporin. Xi eżempji huma: *Nicardipine, metoclopramide, kontraċettivi orali, methylprednisolone (doża kbira), allopurinolo, aċidu koliku u derivattivi, inibituri tal-protease, imatinib, colchicine, nefazodone.*

*Antibjotiċi macrolide: Erythromycin* jista' jżid l-espożizzjoni ta' ciclosporin minn 4 għal 7 darbiet, kultant iwassal għal nefrotossicità. *Clarithromycin* kien irrappurtat li jirdoppja l-espożizzjoni ta' ciclosporin. *Azithromycin* iżid il-livelli ta' ciclosporin b'madwar 20%.

*Antibjotiċi azole: Ketoconazole, fluconazole, itraconazole u voriconazole* jistgħu aktar milli jirdoppjaw l-espożizzjoni ta' ciclosporin.

*Verapamil* iżid il-konċentrazzjonijiet ta' ciclosporin fid-demem b'darbtejn sa tliet darbiet.

L-ghoti flimkien ta' *telaprevir* wassal għal żieda ta' mawdar 4.64 fl-espożizzjoni ta' ciclosporin b'doża normalizzata (AUC).

*Amiodarone* iżid sostanzjament il-konċentrazzjoni ta' ciclosporin fil-plażma flimkien ma' żieda fil-kreatinina tas-serum. Din l-interazzjoni tista' ssehh għal żmien twil wara t-twaqqif ta' amiodarone, minhabba l-half-life tiegħu stess (madwar 50 jum).

*Danazol* gie rrapportat li jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' ciclosporin fid-demem b'madwar 50%.

*Diltiazem* (f' doži ta' 90 mg/kuljum) jista' jżid il-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' ciclosporin sa 50%.

*Imatinib* jista' jżid l-espożizzjoni ta' ciclosporin u  $s-C_{max}$  b'madwar 20%.

#### Tibdil tal-effett farmaċewtiku tal-prodott minhabba l-ikel

Kien irrappurtat li t-tehid fl-istess hin ma' tronga jew meraq tat-tronga żied il-bijodisponibbiltà ta' ciclosporin.

#### Kombinazzjonijiet b'żieda fir-riskju ta' nefrotossicità

Wiehed għandu joqgħod attent meta qed juża ciclosporin flimkien ma' sustanzi attivi oħrajn li jesebixxu sinerġija nefrotossika, bħal: *aminoglycosides* (inkluż *gentamycin, tobramycin*), *amphotericin B, ciprofloxacin, vancomycin, trimethoprim* (+ *sulfamethoxazole*); *derivattivi tal-aċdu fibriku* (eż. *bezafibrate, fenofibrate*); *NSAIDs* (inkluż *diclofenac, naproxen, sulindac*); *melfalan* antagonist ta' riċettur tal-istamina  $H_2$  (eż. *cimetidine, ranitidine*); *methotrexate* (ara sezzjoni 4.4).

Waqt l-użu flimkien ta' medicina li tista' turi sinerġija nefrotossika, għandu jsir monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi. Jekk ikun hemm indeboliment qawwi tal-funzjoni tal-kliwi, id-doża tal-prodott mediċinali mogħti fl-istess hin għandha titnaqqas jew jitqies trattament alternattiv.

L-użu flimkien ta' ciclosporin ma' tacrolimus għandu jkun evitat minhabba r-riskju ta' nefrotossicità u ta' interazzjoni farmakokinetika permezz ta' CYP3A4 u/jew P-gp (ara sezzjoni 4.4).

#### Effetti ta' ciclosporin fuq mediċini oħrajn

Ciclosporin hu inibitur ta' CYP3A4, it-trasportatur tal-efluss tal-multimediċina glikoproteina-P (P-gp) u l-proteini trasportaturi tal-anjon organiku (OATP). L-ghoti flimkien ta' mediċini li huma sottostrati ta' CYP3A4, P-gp u OATP ma' ciclosporin jistgħu jgħollu l-livelli tal-plażma meta jingħataw mediċini flimkien li huma sottostrati u/jew trasportaturi ta' din l-enzima.

Xi eżempji jinsabu mnizzla hawn taht:

Ciclosporin jista' jnaqqas it-tnehhija ta' *digoxin, colchicine, inibituri ta' HMG-CoA reductase* (statini) u etoposide. Jekk kwalunkwe wahda minn dawn il-mediċini tintuża flimkien ma' ciclosporin, osservazzjoni klinika mill-qrib tkun meħtieġa sabiex wiehed ikun jista' jinnota manifestazzjonijiet tossiċi bikrija tal-prodotti mediċinali, u wara jkun hemm tnaqqis tad-doża mogħtija jew titwaqqaf. Meta dawn jingħataw flimkien ma' ciclosporin, id-doża tas-satins għandha titnaqqas u l-użu flimkien ta' ċerti statini għandu jkun evitat skont ir-rakkomandazzjonijiet fuq it-tikketta tagħhom. Qed jingħataw sommarju tat-tibdiliet fl-espożizzjoni ta' statini użati komunament ma' ciclosporin f'Tabella 1. Ikun meħtieġ li titwaqqaf momentarjament jew għal kollox it-terapija b'statin f'pazienti b'sinjali u sintomi ta' mijopatija jew dawk b'fatturi riskjużi li jippreddisponu hsara gravi lill-kliwi, inkluż kollass renali, u aktar gravi rabdomijolisi.

Tabella 1 Sommarju tat-tibdiliet fl-espożizzjoni ta' statini użati b'mod komuni ma' ciclosporin

| Statin       | Doži disponibbli | Bidla fl-ammont ta' drabi fl-espożizzjoni ma' ċiklosporin |
|--------------|------------------|-----------------------------------------------------------|
| Atorvastatin | 10-80 mg         | 8-10                                                      |
| Simvastatin  | 10-80 mg         | 6-8                                                       |
| Fluvastatin  | 20-80 mg         | 2-4                                                       |
| Lovastatin   | 20-40 mg         | 5-8                                                       |
| Pravastatin  | 20-80 mg         | 5-10                                                      |
| Rosuvastatin | 5-40 mg          | 5-10                                                      |
| Pitavastatin | 1-4 mg           | 4-6                                                       |

Hu rrakkomandat li wiehed joqghod attent meta jaghti flimkien ciclosporin ma' lercanidipine (ara sezzjoni 4.4).

Wara l-ghoti flimkien ta' ciclosporin u *aliskiren*, sottostrat ta' P-gp, is- $C_{max}$  ta' aliskiren żdied b'madwar 2.5 drabi u l-AUC b'madwar 5 drabi. Madanakollu, il-profil farmakokinetiku ta' ciclosporin ma tibiddilx b'mod qawwi. Mhuwiex irrakkomandat l-ghoti flimkien ta' ciclosporin u aliskiren (ara sezzjoni 4.3).

L-ghoti flimkien ta' dabigatran extexilate mhuwiex irrakkomandat minhabba l-attività inibitorja tal-P-gp ta' ciclosporin (ara sezzjoni 4.3).

L-ghoti flimkien ta' *nifedipine* ma' ciclosporin jista' jwassal għal zieda fir-rata ta' iperplasja gingivali mqabbel ma' dik osservata meta ciclosporin ingħata wahdu.

Instab li l-użu flimkien ta' *diclofenac* u ciclosporin iwassal għal zieda qawwija fil-bijodisponibbiltà ta' diclofenac, li jista' jwassal għal indeboliment reversibbli tal-funzjoni tal-kliewi. Hemm probabbiltà kbira li ż-żieda fil-bijodisponibbiltà ta' diclofenac ġejja minn tnaqqis fl-effett qawwi tiegħu tal-ewwel mogħdija. Jekk l-*NSAIDs* b'effett baxx tal-ewwel mogħdija (eż. acetylsalicylic acid) jingħataw flimkien ma' ciclosporin, mhux mistenni li jkun hemm zieda fil-bijodisponibbiltà tagħhom.

Kien hemm żidiet fil-kreatinina tas-serum waqt studji li użaw *everolimus* jew *sirolimus* flimkien ma' doża shiha ta' ciclosporin għal mikroemulsjoni. Dan l-effett hafna drabi hu reversibbli bi tnaqqis fid-doża ta' ciclosporin. Everolimus u sirolimus kellhom biss influwenza minima fuq il-farmakokinetiki ta' ciclosporin. L-ghoti flimkien ta' ciclosporin iżid b'mod qawwi il-livelli tad-demm ta' everolimus u sirolimus.

Wiehed għandu joqghod attent meta juża flimkien prodotti mediċinali b'livell meqjus ta' *potassju* (eż. *dijuretiċi b'livell meqjus ta' potassju*, *inibituri ACE*, *antagonisti tar-riċetturi tal-angiotensin II*) jew *prodotti mediċinali li fihom il-potassju* minhabba li jistgħu jwasslu għal żidiet qawwija tal-potassju fis-serum (ara sezzjoni 4.4).

Ciclosporin jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' *repaglinide* fil-plasma u għaldaqstant iżid ir-riskju ta' ipoglicemija.

L-ghoti flimkien ta' *bosentan* u ciclosporin f'voluntiera b'saħħithom zied l-espożizzjoni ta' bosentan għal bosta drabi u kien hemm tnaqqis ta' 35% fl-espożizzjoni ta' ciclosporin. L-ghoti flimkien ta' ciclosporin ma' bosentan mhuwiex irrakkomandat (ara s-sottosezzjoni "Mediċini li jnaqqsu l-livelli ta' ciclosporin" u sezzjoni 4.3).

L-ghoti ta' bosta doża ta' *ambrisentan* u ciclosporin f'voluntiera b'saħħithom wassal għal zieda kwazi doppja fl-espożizzjoni ta' ambrisentan, filwaqt li l-espożizzjoni ta' ciclosporin żdiedet kemm kemm (b'madwar 10%).

Kien hemm zieda qawwija fl-espożizzjoni għall-*antibjotiċi anthracycline* (eż. *doxorubicine*, *mitoxanthrone*, *daunorubicine*) f'pazjenti tal-onkoloġija bl-ghoti flimkien ta' antibjotiċi anthracycline fil-vini u ta' doži qawwija ħafna ta' ciclosporin.

Matul it-trattament b'ciclosporin, it-tilqim jista' jkun anqas effettiv. L-użu ta' tilqim ħaj immitigat għandu jkun evitat.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Tqala

Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek.

L-esperjenza ta' Sandimmun f'nisa tqal hi limitata. Nisa tqal mogħtija terapiji immunosuppressivi wara trapjant, inkluż ciclosporin u trattamenti mediċi li fihom ciclosporin, huma f'riskju li jehilsu minn qabel (<37 ġimgħa).

Numru limitat ta' osservazzjonijiet fi tfal esposti għal ciclosporin *in utero* huwa disponibbli, sal-eż ta' madwar 7 snin. Il-funzjoni tal-kliwi u l-pressjoni tad-demm f'dawn it-tfal kienu normali. Madanakollu, m'hemmx studji xierqa u kkontrollati sew f'nisa tqal u għalhekk Sandimmun m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju li jista' jkun hemm għall-omm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu. Il-kontenut ta' ethanol fil-formulazzjonijiet ta' Sandimmun għandu jitqies ukoll fil-każ ta' nisa tqal (ara s-sezzjoni 4.4).

#### Treddigh

Ciclosporin jgħaddi fil-ħalib tas-sider. Il-kontenut ta' ethanol fil-formulazzjonijiet ta' Sandimmun għandu jitqies ukoll fil-każ ta' nisa li qed iredgħu (ara s-sezzjoni 4.4). Ommijiet li qed jingħataw Sandimmun m'għandhomx iredgħu minħabbi li Sandimmun jista' jikkawża reazzjonijiet avversi serji minħabba l-mediċina fi trabi/tfal żgħar imreddgħin. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament bil-mediċina, wara li jigi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

#### Fertilità

Teżisti dejta limitata dwar l-effetti ta' Sandimmun fuq il-fertilità fost il-bnedmin (ara s-sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma teżistix informazzjoni dwar l-effetti ta' Sandimmun fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi prinċipali osservati waqt il-provi kliniċi u assoċjati mal-ghoti ta' ciclosporin jinkludu disfunzjoni tal-kliwi, tregħid, irsutizmu, pressjoni għolja, dijarrea, anoressija, dardir u rimettar.

Bosta effetti sekondarji huma assoċjati ma' terapija b'ciclosporin u jiddependu fuq id-doża u jirrispondu għal tnaqqis fid-doża. Fil-bosta indikazzjonijiet il-firxa shiħa tal-effetti sekondarji hi fil-biċċa l-kbira tagħha l-istess; hemm, madanakollu, differenzi fl-inċidenza u l-gravità. Bħala konsegwenza ta' doži inizjali oġħla u ta' terapija ta' manutenzjoni itwal meħtieġa wara t-trapjant, l-

effetti sekondarji huma aktar spissi u normalment aktar gravi f'pazjenti bi trapjant milli f'pazjenti ttrattati għal indikazzjonijiet oħrajn.

Kien hemm reazzjonijiet tat-tip anafilaktojde wara l-ghoti tal-medicina mill-vina (ara sezzjoni 4.4).

#### Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Pazjenti mogħtija terapiji immunosuppressivi, inkluż ciclosporin u trattament mediku li fihom iċ-ciclosporin, jinsabu f'riskju akbar ta' infezzjonijiet (virali, batteriċi, fungali, parasittici) (ara sezzjoni 4.4). Jista' jkun hemm kemm infezzjonijiet ġenerali u wkoll lokalizzati. Infezzjonijiet eżistenti diġà jistgħu wkoll jaggravaw u riattivazzjoni ta' infezzjonijiet poliomavirus jistgħu jwasslu għal nefropatija assoċjata ma' poliomavirus (PVAN) jew għal lewkopatija multifokali progressiva assoċjata mal-virus JC (PML). Kienu rrapportati riżultati serji u/jew fatali.

#### Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)

Pazjenti mogħtija terapiji immunosuppressivi, inkluż ciclosporin u trattamenti mediċi li fihom iċ-ciclosporin jinsabu f'riskju akbar li jiżviluppaw limfomi jew disturbi limfoproliferattivi u tumuri malinni oħrajn, b'mod partikulari tal-ġilda. Il-frekwenza tat-tumuri malinni tiżdied mal-intensità u d-dewmien tat-terapija (ara sezzjoni 4.4). Xi tumuri malinni jistgħu jkunu fatali.

#### Sommarju ttabulat ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina minn provi kliniċi

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina minn provi kliniċi (Tabella 1) huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi. F'kull sistema tal-klassifika tal-organu, l-effetti mhux mixtieqa tal-medicina qed jidhru skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti jidhru l-ewwel. F'kull ġabra ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel. Barra minn hekk, il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti għal kull reazzjoni avversa tal-medicina tissejjes fuq il-konvenzjoni li ġejja (CIOMS III): komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$ ,  $1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi tal-medicina minn provi kliniċi**

#### **Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika**

|               |                                                                  |
|---------------|------------------------------------------------------------------|
| Komuni        | Lewkopenija                                                      |
| Mhux komuni   | Tromboċitopenija, anemija                                        |
| Rari          | Sindrome emolitiku-uremika, anemija emolitika mikroangjopatika   |
| Mhux magħruf* | Mikroangjopatika trombotika, purpura tromboċitopenika trombotika |

#### **Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni**

|              |                                                                        |
|--------------|------------------------------------------------------------------------|
| Komuni hafna | Iperlipidemija                                                         |
| Komuni       | Iperglicemija, anoressija, iperurikemija, iperkalemija, ipomagneżemija |

#### **Disturbi fis-sistema nervuża**

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Komuni hafna  | Tregħid, uġiġħ ta' ras                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Komuni        | Konvulżjonijiet, parestesija                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Mhux komuni   | Enċefalopatija inkluż Sindrome Enċefalopatika Posterjuri <i>Riversibbli</i> (PRES), sinjali u sintomi bħalma huma konvulżjonijiet, konfużjoni, disorjentazzjoni, reazzjoni mnaqqsa, aġitazzjoni, nuqqas ta' rqad, disturbi fil-vista, għama kortikali, koma, pareži u ataksja ċerebrali |
| Rari          | Polinewropatija motorika                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Rari hafna    | Edima tad-disk ottiku, inkluż papilloedema, bi probabbiltà ta' indeboliment viziv bħala riżultat ta' pressjoni għolja intrakranjali beninna                                                                                                                                             |
| Mhux magħruf* | Emikranja                                                                                                                                                                                                                                                                               |

#### **Disturbi vaskulari**

|              |                  |
|--------------|------------------|
| Komuni hafna | Pressjoni għolja |
| Komuni       | Fwawar           |

#### **Disturbi gastrointestinali**

|        |                                                                                              |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Komuni | Dardir, rimettar, skumdità/uġiġħ addominali, dijarrea, iperplasija ġengivali, ulċera peptika |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------|

Rari Pankreatite

**Disturbi fil-fwied u fil-marrara**

Komuni Funzjoni epatika anormali (ara sezzjoni 4.4)

Mhux Epatotossicità u hsara fil-fwied inkluż kolestazi, suffejra, epatite u disfunzjoni tal-fwied  
maghruf\* b'xi riżultati fatali (ara sezzjoni 4.4)

**Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda**

Komuni ħafna Irsutiżmu

Komuni Akne, ipertrikozi

Mhux komuni Raxxijiet allergiċi

**Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi**

Komuni Mijalgija, indeboliment muskolari

Rari Dgħufija muskolari, mijopatija

**Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja**

Komuni ħafna Disfunzjoni renali (ara sezzjoni 4.4).

**Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider**

Rari Disturbi menstrwali, ginekomastija

**Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata**

Komuni Piressija, gheja

Mhux komuni Edema, zieda fil-piż

\* Episodji avversi rappurtati minn esperjenza wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq fejn il-frekwenza tal-ADR mhijiex maghrufa minhabba nuqqas ta' denominatur reali.

Reazzjonijiet avversi oħrajn minhabba l-medicina minn esperjenza wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq

Kien hemm rapporti mitluba u spontanji dwar epatotossicità u hsara fil-fwied inkluż kolestasi, suffejra, epatite u disfunzjoni tal-fwied f'pazjenti ttrattati b'ciclosporin. Bosta mir-rapporti inkludew pazjenti b'komorbidite qawwija, imsejsa fuq kundizzjonijiet u fatturi mhawdin oħrajn inkluż kumplikazzjonijiet infettivi u komedikazzjonijiet b'potenzjal epatotossiku. F'xi każijiet, l-aktar f'pazjenti bi trapjant, kienu rappurtati riżultati fatali (ara sezzjoni 4.4).

Nefrotossicità akuta u kronika

Pazjenti mogħtija terapija bl-inibitur calcineurin (CNI), inkluż ciclosporin u trattamenti mediċi li fihom iċ-ciclosporin, jinsabu f'riskju aktar ta' nefrotossicità akuta jew kronika. Kien hemm rapporti minn provi kliniċi u minn kundizzjonijiet wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq assoċjati mal-użu ta' Sandimmun. Każijiet ta' nefrotossicità rappurtaw disturbi ta' omeostasi jonika, bħal iperkalemija, ipomagneżemija, u iperurikemija. Każijiet li rappurtaw tibdiliet morfologiċi kroniċi inkludew jalinosi arterjali, atrofiya tubulari u fibrozi interstizzjali (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji kliniċi inkludew tfal minn sena li jużaw doża standard ta' ciclosporin bi profil ta' sigurtà komparabbli għall-adulti.

**4.9 Doża eċċessiva**

L-LD<sub>50</sub> orali ta' ciclosporin hu ta' 2,329 mg/kg fil-ġrieden, 1,480 mg/kg fil-firien u >1,000 mg/kg fil-fniek. L-LD<sub>50</sub> mill-vina ta' ciclosporin hu ta' 148 mg/kg fil-ġrieden, 104 mg/kg fil-firien u 46 mg/kg fil-fniek.

Sintomi

L-esperjenza b'doża eċċessiva akuta ta' ciclosporin hi limitata. Doži orali ta' ciclosporin sa 10 g (madwar 150 mg/kg) kienu ttollerati b'konsegwenzi kliniċi relattivament żgħar, bħal rimettar, sturdament, uġiġħ ta' ras, takikardija u fi ftit pazjenti indeboliment ftit li xejn gravi imma reversibbli tal-funzjoni tal-kliewi. Madanakollu, kienu rappurtati sintomi serji ta' intossikazzjoni wara doża eċċessiva parenterali aċċidentali b'ciclosporin fi trabi tat-twelid prematuri.

Kura

Fil-każijiet kollha ta' doża eċċessiva, wiehed għandu jipprovdi miżuri supportivi ġenerali u jkun hemm trattament sintomatiku. Emezi sfurzata u tindif tal-istonku jistgħu jkunu ta' għajjnuna jekk

isehhu fl-ewwel ftit sghat wara li l-medicina tittiehed mill-halq. Ciclosporin fil-bieċa l-kbira tiegħu mhuwix dijalisabbli, lanqas ma jitneħħa sew b'emoperfuzjoni bil-faħam.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti immunosuppressivi, inibituri ta' calcineurin, Kodiċi ATC: L04AD01

Ciclosporin (magħruf ukoll bħala ciclosporin A) hu polipeptide ċikliku li fih 11-il aċdu aminiku. Hu aġent immunosuppressiv qawwi, li fl-animali jtaqqas is-sopravivenza ta' trapjanti alloġeniċi tal-ġilda, il-qalb, il-kliwi, il-frixa, il-mudullun, il-musrana ż-żghira jew il-pulmun. L-istudji jissuġġerixxu li ciclosporin jinibixxi l-iżvilupp ta' reazzjonijiet medjati b'ċellola, inkluż immunità allografika, sensitività eċċessiva kutanea tardiva, enċefalomjelite allergika esperimentali, artrite adjuvanti ta' Freund, marda tat-trapjant kontra r-riċevitur (GVHD), u wkoll l-produzzjoni ta' antikorpi dipendenti fuq iċ-ċellula T. Fuq livell ċellulari jinibixxi l-produzzjoni u l-helsien ta' limfokini inkluż ta' interleukin 2 (fattur ta' tkabbir taċ-ċellula T, TCGF). Jidher li ciclosporin jimblokka s-serħan tal-limfoċiti fil-fażi  $G_0$  u  $G_1$  taċ-ċiklu taċ-ċellula, u jinibixxi l-helsien ta' limfokini minħabba antigen bl-attivazzjoni taċ-ċelloli T.

L-evidenzi kollha disponibbli jissuġġerixxu li ciclosporin jaġixxi b'mod speċifiku u reversibbli fuq il-limfoċiti. Għall-kuntrarju ta' aġenti ċitostatiċi, ma jiddipressax l-emopojesi u ma għandux effett fuq il-funzjoni taċ-ċelluli fagoċitiċi.

Twettqu b'suċċess trapjanti ta' organi solidi u tal-mudullun f'raġel li kien qed juża ciclosporin sabiex jipprevjeni u jitratta r-riġettar u l-GVHD. Ciclosporin intuża b'suċċess kemm ma' riċevituri ta' trapjant tal-fwied pożittivi għall-virus tal-epatite C (HCV) u negattivi għal HCV. Dehru wkoll il-benefiċċji tat-terapija b'ciclosporin f'varjetà ta' kundizzjonijiet magħrufa, jew li jistgħu jitqiesu li huma ta' oriġini awtoimmuna.

Popolazzjoni pedjatrika: Intwera li ciclosporin hu effikaċji fil-każ ta' sindrome nefrotika dipendenti fuq steroidi.

### 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

#### Assorbiment

Wara li Sandimmun ingħata mill-halq il-quċċata tal-konċentrazzjonijiet fid-demmi tintlaħaq fi żmien siegħa sa 6 sghat. Il-bijodisponibbiltà orali assoluta wara l-ghoti ta' Sandimmun hi ta' bejn 20 u 50%. L-assorbiment ta' ciclosporin hu varjabbli u jista' jkun influwenzat mill-ikel li jittiehed. Madwar 37% zieda fl-AUC  $C_{max}$  dehret meta Sandimmun ingħata ma' ikla b'livell għoli ta' xaħam. Fil-limiti tal-medda tad-doża terapewtika l-quċċata tal-konċentrazzjoni tal-plażma u ż-żona ta' taħt il-kurvatura tal-konċentrazzjoni tal-plażma/hin huma proporzjonali għad-doża; għad-demmi sħiħ, madanakollu, ir-relazzjoni mhijiex lineari. Sandimmun soluzzjoni orali u l-kapsuli rotob tal-ġelatina huma bioekwivalenti. Il-medet ta' varjabbiltà inter- u intrasuġġettali huma ta' bejn 18 u 74%.

#### Distribuzzjoni

Ciclosporin jinfirx fil-bieċa l-kbira tiegħu barra mill-volum tad-demmi, b'medja apparenti tal-volum tad-distribuzzjoni ta' 3.5l/kg. Fid-demmi, 33 sa 47% jinsab fil-plasma, 4 sa 9% fil-limfoċiti, 5 sa 12% fil-granuloċiti, u 41 sa 58% fl-eritroċiti. Fil-plasma, madwar 90% jehel mal-proteini, l-aktar mal-lipoproteini.

#### Bijotrasformazzjoni

Ciclosporin hu fil-bieċa l-kbira tiegħu metabolizzat f'madwar 15-il metabolit. Il-metaboliżmu jseħh l-aktar fil-fwied permezz taċ-ċitokromu P450 3A4 (CYP3A4), u l-mogħdijiet ewlenin tal-metaboliżmu jikkonsistu f'mono- u di-idroksilazzjoni u N-demetilazzjoni f'pożizzjonijiet varji tal-molekula. Il-

metaboliti kollha identifikati s'issa fihom l-istruttura peptide intatta tal-komponenti parentali; uħud għandhom attività immunosuppressiva dghajfa (sa wieħed minn kull għaxra tal-medicina mhux mibdula).

#### Eliminazzjoni

Hemm varjabbiltà qawwija fid-dejta rrappurtata dwar l-eliminazzjoni tal-*half-life* terminali ta' ciclosporin, u dan jiddependi mill-eżami applikat u l-popolazzjoni mmirata. Il-*half-life* terminali tvarja minn 6.3 sigħat f'voluntiera b'saħħithom sa 20.4 sigħat f'pazjenti b'mard gravi tal-fwied. L-eskrezzjoni hi primarjament bilari, b'6% biss tad-doża meħuda mill-halq tgħaddi mal-awrina, u b'anqas minn 1% f'forma mhux mibdula (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). L-eliminazzjoni tal-*half-life* f'pazjenti bi trapjant tal-kliwi kienet ta' madwar 11-il siegħa, b'medda ta' bejn 4 u 25 siegħa.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi*

Fi studju mwettaq fost pazjenti b'insuffiċjenza renali terminali, it-tneħħija sistemika kienet ta' madwar żewġ terzi tal-medja tat-tneħħija sistemika f'pazjenti bi kliwi jaħdmu b'mod normali. Anqas minn 1% tad-doża mogħtija titneħħa b'dijalisi.

##### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

Jista' jkun hemm żieda ta' madwar darbtejn għal tliet darbiet fl-espozizzjoni ta' ciclosporin f'pazjenti b'disfunzjoni epatika. Fi studju mwettaq fost pazjenti b'mard tal-fwied gravi b'ċirrozi ppruvata b'bijopsija, il-*half life* terminali kien ta' 20.4 sigħat (medda ta' bejn 10.8 u 48.0 sigħat) imqabbel mas-7.4 sa 11.0 sigħat f'suġġetti b'saħħithom.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Hemm ftit dejta farmakokinetika minn pazjenti pedjatriċi mogħtija Sandimmun Neoral jew Sandimmun. Fi 15-il pazjenti bi trapjant tal-kliwi li għandhom bejn tliet snin u sittax-il sena, it-tneħħija ta' ciclosporin mid-demm shiħ wara l-ġħoti ta' Sandimmun fil-vina kien ta'  $10.6 \pm 3.7$  ml/min/kg (test kimiku: Cyclo-trac speċifiku RIA). Fi studju ta' 7 pazjenti bi trapjant li għandhom bejn sentejn u sittax-il sena, it-tneħħija ta' ciclosporin kienet minn 9.8-15.5 ml/min/kg. F'9 pazjenti bi trapjant li għandhom bejn 0.6 u 5.6 snin, it-tneħħija kienet ta'  $9.3 \pm 5.4$  ml/min/kg (test kimiku: HPLC). Imqabbel ma' popolazzjonijiet adulti bi trapjant, id-differenzi fil-bijodisponibbiltà bejn Sandimmun Neoral u Sandimmun f'pazjenti pedjatriċi jikkumparaw ma' daww osservati fl-adulti.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ciclosporin ma' wera l-ebda evidenza ta' effetti mutageniċi jew teratoġeniċi f'sistemi ta' testijiet standard b'applikazzjoni orali (il-firien sa 17 mg/kg/kuljum u l-fniek sa 30 mg/kg/kuljum oralment). F'dozi tossiċi (il-firien sa 30 mg/kg/kuljum u l-fniek sa 100 mg/kg/kuljum oralment), ciclosporin kien tossiku għall-embrijun u l-fetu kif deher permezz ta' żieda fil-mortalità ta' qabel u wara t-twelid, u naqqas il-piż tal-fetu flimkien ma' difetti skelettriċi relatati.

F'żewġ studji ta' riċerka ppubblikati, l-espozizzjoni tal-fniek għal ciclosporin *in utero* (10 mg/kg/kuljum minn taħt il-ġilda) wrew għadd imnaqqas ta' nefroni, ipertrofija renali, pressjoni għolja sistemika, u insuffiċjenza renali progressiva sa 35 ġimgħa ta' età. Firien tqal mogħtija 12 mg/kg/kuljum ciclosporin mill-vina (darbtejn id-doża rrakkomandata għall-bnedmin mill-vina) kellhom feti b'incidenza miżjuda ta' diffett septali ventrikulari. Dawn is-sejbiet ma' deħrux fi speċi oħrajn u r-relevanza tagħhom għall-bnedmin mhijiex magħrufa. Fi studji fuq firien irġiel u nisa ma' ntweriex li kien hemm indebiliment fil-fertilità.

Ciclosporin kien ittestjat waqt numru ta' testijiet *in vitro* u *in vivo* dwar il-ġenotossicità mingħajr ma' ntweri li kien hemm potenzjal mutageniku rilevanti klinikament.

Twettqu studji karċinogenetiċi fost firien u ġrieden irġiel u nisa. Fi studju fuq il-ġrieden li dam għaddej 78 ġimgħa, b'dozi ta' 1, 4, u 16 mg/kg/kuljum, instab li kien hemm evidenza ta' tendenza sinjifikanti statistikament ta' limfomi limfoċiti fin-nisa, u l-incidenza ta' karċinomi epatoċellulari fl-irġiel mogħtija nofs id-doża qabżet b'qawwa il-valur ta' kontroll. Fl-istudju fost il-firien li dam

ghaddej 24 xahar b' doża ta' 0.5, 2, u 8 mg/kg/kuljum, l-adenoma taċ-ċelloli pankreatiċi islet qabżet b' qawwa r-rata ta' kontroll fil-livell baxx tad-doża. Il-karċinomi epatoċellulari u l-adenomi taċ-ċelloli pankreatiċi islet ma kenux relatati mad-doża.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Ethanol anhydrous  
Maize oil interesterified  
Maize oil refined

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Is-soluzzjoni orali m'għandhiex tinżamm fil-frigġ. Tista' tinħażen f'temperatura ambjentali li ma taqbiżx it-30°C. Jekk waqt il-ħażna t-temperatura titbaxxa ħarira m'għandux jaffettwa l-effikaċja u s-sigurtà tal-mediċina. Għadarba l-flixxun jinfetħ, il-kontenut irid jintuża fi żmien xahrejn.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

50 ml fliexken tal-ħġieg ta' lewn l-ambra b'tapp tal-aluminju u b'iehor tal-lastiku. Jeżisti wkoll bħala dispenser.

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

Sandimmun soluzzjoni orali jiġi b'żewġ siringi sabiex jitkejlu d-dożi. Is-seringa ta' ml 1 tintuża biex jitkejlu d-dożi ta' anqas minn jew daqs ml 1 (kull gradwazzjoni ta' 0.05 ml tikkorrispondi għal 5 mg ciclosporin). Is-seringa ta' 4 ml tintuża biex jitkejlu d-dożi ta' aktar minn ml 1 u sa 4 ml (kull gradwazzjoni ta' 0.1 ml tikkorrispondi għal 10 mg ciclosporin).

### **L-ewwel darba li tuża Sandimmun soluzzjoni orali**

- 1 Għolli t-tapp li hemm fiċ-ċentru tal-holqa tal-metall li qed tissigilla l-flixxun.



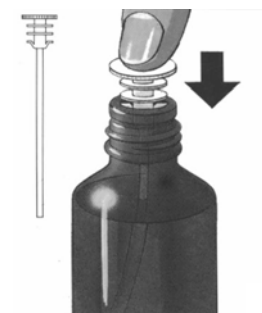
- 2 Aqla' għal kollox il-holqa li qed tissigilla l-flixxun.



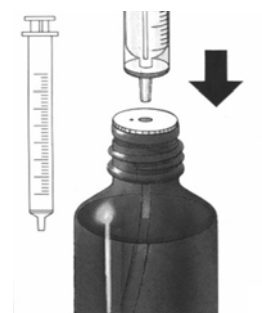
- 3 Nehhi t-tapp l-iswed u armih.



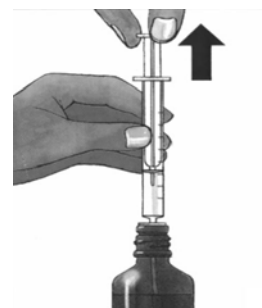
- 4 Dahhal it-tubu bl-apparat bajdani b'saħħtek fl-ghonq tal-flixxun.



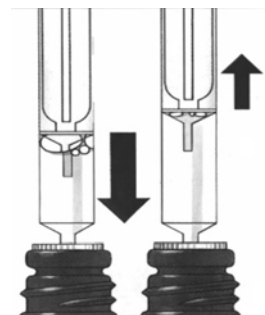
- 5 Aghżel is-seringa skont il-volum preskritt. Għal volum ta' anqas minn ml 1 jew daqs ml 1, użu s-seringa ta' ml 1. Għal volum akbar minn ml 1, uża s-seringa tal-4 ml. Dahhal iż-żennuna tas-seringa għol-apparat bajdani.



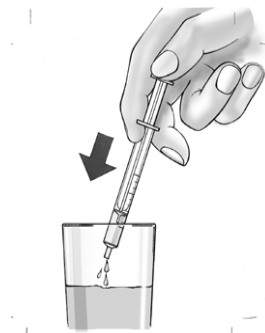
- 6 Iġbed il-volum preskritt ta' soluzzjoni (qiegħed il-parti ta' isfel tal-plaġer quddiem il-gradwazzjoni korrispondenti mal-volum preskritt).



- 7 Ohroġ kull bużżieqa kbira billi tagħfas u tiġbed il-plaġer għal xi drabi qabel ma taqla' s-seringa li fiha d-doża preskritta mill-flixxun. Jekk ikun hemm xi bżieġaq żgħar mhuwiex importanti u mhu se jaffettwaw id-doża bl-ebda mod.



8. Imbotta l-mediċina 'l barra mis-seringa f' tazza żgħira b'xi likwidu (mhux meraq tat-tronġa). Evida li tmiss bejn is-seringa u l-likwidu fit-tazza. Il-mediċina tista' tithallat eżatt qabel ma tittiehed. Hawwad u ixrob it-taħlita shiha minnufih. Ġaladarba thalltet għandha tittiehed immedjatament wara t-thejjija.



9. Wara l-użu, imsah is-seringa minn fuq barra darba b'tixju xotta u erga' dahhalha fit-tokka tagħha. L-apparat bajdani u t-tubu għandhom jibqgħu fil-flixxun. Aghlaq il-flixxun bit-tapp ipprovdut.



### Użu sussegwenti

Ibda minn punt 5.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## 7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}  
{telefon}  
{fax}  
{e-mail}

## 8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## 9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott medycinali tinsab fuq is-sit elettroniku {isem tal-Istat Membru/Aġenzija}

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Sandimmun u ismijiet assoċjati (ara Annex I) 50 mg/ml konċentrazzjoni għal soluzzjoni għall-infużjoni

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-influżjoni fih 50 mg/ml. Kull kunjett ta' 1 ml fih 50 mg ciclosporin. Kull kunjett ta' 5 ml fih 250 mg ciclosporin.

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Ethanol: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih madwar 34% v/v ethanol (27.8% m/v ethanol).

Polyethoxylated castor oil: 650 mg/ml.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-influżjoni

Konċentrat ċar, żejtni ta' lewn kannella fl-isfar.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Indikazzjonijiet għal trapjant

*Trapjant ta' organu solidu*

Prevenzjoni ta' riġettar tat-trapjant wara trapjanti alloġeniċi ta' organi solidi.

Trattament ta' trapjant ċellulari riġettat f'pazjenti li kienu jiehdu aġenti immunosuppressivi oħrajn.

*Trapjant tal-mudullun*

Prevenzjoni ta' riġettar ta' trapjant wara trapjant alloġeniku tal-mudullun u taċ-ċellula staminali.

Prevenzjoni jew trattament tal-marda tat-tessut għat-trapjant kontra dak li jirċevih (GVHD).

Indikazzjonijiet mhux għal trapjant

*Endogenous uveitis*

Trattament ta' uveitis intermedja jew posterjuri b'theddida għall-vista f'pazjenti b'aetjoloġija mhux infettiva li fil-każ tagħhom it-terapija konvenzjonali ma rnexxitx jew ikkaġunat effetti sekondarji mhux aċċettabbli.

Trattament ta' uveitis ta' Behçet b'attakki infjammatorji ripetuti li jinvolvu r-retina f'pazjenti mingħajr manifestazzjonijiet newroloġiċi.

*Sindromu nefrotiku*

Sindromu nefrotiku dipendenti fuq sterojdi u rezistenti għall-isterojdi, minhabba mard glomerulari primarju bħal nefropatija b'bidla minima, glomerulosklerozi fokali u segmentali, jew glomerulonefrite tal-membrana.

Sandimmun jista' jintuża sabiex ihegġeġ remissjonijiet u jzommhom. Jista' jintuża wkoll sabiex iżomm remissjoni indotta bl-isterojdi, u jippermetti l-waqfien iggradat tal-isterojdi.

#### *Artrite rewmatojde*

Trattamento ta' artrite rewmatojde gravi u attiva.

#### *Psorajsi*

Trattamento ta' psorjasi gravi f'pazjenti li fil-każ tagħhom terapija konvenzjonali ma tapplikax jew mhijiex effettiva.

#### *Dermatite atopika*

Sandimmun hu indikat għal pazjenti b'dermatite atopika gravi meta tenhtieġa terapija sistemika.

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata**

### Pożoloġija

Il-firxa tad-doża mogħtija għall-amministrazzjoni huma maħsuba biex iservu bħala linji gwida biss.

Id-doži ta' kuljum ta' Sandimmun għandhom jinghataw f'żewġ doži separati mqassmin indaqs matul il-jum. Hu rrakkomandat li Sandimmun jinghata skont skeda konsistenti fejn jidhol il-hin tal-ġurnata u b'rabta mal-ikliet.

Sandimmun għandu jiġi preskritt biss minn, jew f'kollaborazzjoni mill-viċin ma', tabib b'esperjenza ta' terapija immunosoppressiva u/jew trapjant ta' organi.

### Trapjant

#### *Trapjant ta' organu solidu*

It-trattamento b'Sandimmun għandu jinbeda fi żmien 12-il siegħa qabel operazzjoni f'doża ta' bejn 10 u 15 mg/kg mogħtija f'żewġ doži separati. Id-doża għandha tinżamm bħala d-doża ta' kuljum għall-ewwel ġimgha ġimagħtejn wara l-operazzjoni, u tibda titnaqqas bil-mod il-mod skont il-livelli tad-demmi fid-dawl tal-protokoll immunosoppressivi lokali sa ma tibdiex tinghata doża rrakkomandata ta' manutenzjoni ta' madwar 2 sa 6 mg/kg mogħtija f'żewġ doži separati.

Meta Sandimmun jinghata ma' immunosoppressanti oħrajn (eż. ma' kortikosteroidi jew bħala parti minn terapija bi tliet jew erba' prodotti mediċinali), jistgħu jintużaw doži aktar baxxi (eż. 3 sa 6 mg/kg mogħtija f'żewġ doži separati għat-trattamento inizjali).

Jekk jintuża Sandimmun konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, id-doża rrakkomandata hi ta' madwar terz ta' Sandimmun doża orali korrispondenti, u hu rrakkomandat li l-pazjenti jgħaddu għal terapija orali minnufih.

#### *Trapjant tal-mudullun*

Id-doża inizjali għandha tinghata dakinhar qabel it-trapjant. F'bosta mill-każijiet, Sandimmun konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni hi ppreferuta għal dan l-għan. Id-doża fil-vina rrakkomandata hi ta' bejn 3 u 5 mg/kg/kuljum. L-infużjoni tibqa' tinghata bl-istess ammont ta' din id-doża matul il-ġimagħtejn eżatti ta' wara t-trapjant, sa ma jkun hemm bidla għal terapija ta' manutenzjoni orali b'Sandimmun f'doži ta' madwar 12.5 mg/kg kuljum mogħtija f'2 doži separati.

It-trattamento ta' manutenzjoni għandu jibqa' għaddej għal mill-inqas 3 xhur (u preferibbilment għal 6 xhur) qabel ma d-doża titnaqqas gradatament għal zero sa għeluq is-sena mit-trapjant.

Jekk Sandimmun jintuża sabiex titnieda t-terapija, id-doża rrakkomandata għal kuljum hi ta' bejn 12.5 u 15 mg/kg mogħtija f'2 doži separati, mibdija dakinhar qabel it-trapjant.

Doži oghla ta' Sandimmun, jew l-uża ta' terapija fil-vina b' Sandimmun, jistghu jkunu mehtieġa jekk ikun hemm disturbi gastrointestinali li jafu jnaqqsu l-assorbiment.

F'xi pazjenti, ikun hemm GVHD wara li jitwaqqaf it-trattament b' ciclosporin, imma normalment jirrispondu tajjeb meta terġa' tibda tintuża t-terapija. F'kazijiet bhal dawn għandha tinghata doża ta' tagħbija orali inizjali ta' bejn 10 u 12.5 mg/kg, segwita bl-ghoti kuljum ta' doża orali tad-doża ta' manutenzjoni li qabel kien instab li kienet sodisfaċenti. Doži baxxi ta' Sandimmun għandhom jintużaw biex jittrattaw GVHD kronika jew hafifa.

#### *Indikazzjonijiet mhux għal trapjant*

Meta jintuża Sandimmun fi kwalunkwe indikazzjoni stabbilita mhux għal trapjant, wiehed għandu jsegwi r-regoli ġenerali li ġejjin:

Qabel it-tnedija tat-trattament wiehed għandu jistabbilixxi livell li tista' toqghod fuqu tal-funzjoni tal-kliwi fil-linja bażi permezz ta' mill-inqas żewġ sistemi ta' kejl. Tista' tintuża r-rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata (eGFR) permezz tal-formula MDRD sabiex tittiehed stima tal-funzjoni tal-kliwi fl-adulti u għandha tintuża formula xierqa sabiex issir evalwazzjoni tal-eGFR f'pazjenti pedjatriċi. Minhabba li Sandimmun jista' jimpedixxi l-funzjoni tal-kliwi, hu mehtieġ li ssir evalwazzjoni tal-funzjoni tal-kliwi ta' spiss. Jekk l-eGFR tonqos b'aktar minn 25% taht il-linja bażi f'aktar minn kejl wiehed, id-doża mogħtija ta' Sandimmun għandha titnaqqas b'25 sa 50%. Jekk it-tnaqqis tal-eGFR mil-linja bażi jaqbeż il-35%, wiehed għandu jqis li jkun hemm aktar tnaqqis tad-doża ta' Sandimmun. Dawn ir-rakkomandazzjonijiet japplikaw ukoll jekk il-valuri tal-pazjent għadhom fil-medda tan-normalità fil-laboratorju. Jekk it-tnaqqis tad-doża ma jirnexxilux itejjeb l-eGFR fi żmien xahar, it-trattament b' Sandimmun għandu jitwaqqaf. (ara sezzjoni 4.4).

Hu mehtieġ monitoraġġ regolari tal-pressjoni tad-demm.

Id-determinazzjoni ta' bilirubin u l-parametri li jevalwaw il-funzjoni epatika huma mehtieġa qabel ma titnieda t-terapija u hu rrakkomandat monitoraġġ mill-qrib matul it-trattament. Hu ssuġġerit li jkun hemm determinazzjonijiet tal-lipidi tas-serum, tal-potassju, tal-manjeżju u tal-aċidu uriku.

Monitoraġġ okkażjonali tal-livelli ta' ciclosporin fid-demm jaf ikun rilevanti għal indikazzjonijiet mhux għal trapjant, eż. Meta Sandimmun jinghata flimkien ma' sustanzji li jistghu jinterferixu mal-farmakokinetiċi ta' ciclosporin, jew f'każ ta' rispons klinikament mhux tas-soltu (eż. Nuqqas ta' effikaċja jew żieda fl-intolleranza tal-medicina bhalma hi disfunzjoni tal-kliwi).

Ir-rotta normali ta' amministrazzjoni hi l-halq. Jekk jintuża l-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, wiehed għandu joqghod attent biex tinghata kif jixraq id-doża fil-vina li tkun tikkorrispondi mad-doża orali. Hu rrakkomandat li wiehed għandu jikkonsulta ma' tabib bl-esperjenza fl-użu ta' ciclosporin.

Ħlief fil-każ ta' pazjenti b'endogenous uveitis b'theddida għall-vista u fi tfal b'sindrome nefrotiku, id-doża totali ta' kuljum m'għandha qatt taqbeż il-5 mg/kg.

Għal trattament ta' manutenzjoni wiehed għandu jiddetermina liema hi l-anqas doża effettiva u ttollerata tajjeb fuq livell individwali.

F'pazjenti li fi żmien stabbilit (għal tagħrif speċifiku ara hawn taht) ma jinkiseb l-ebda rispons xieraq jew id-doża effettiva ma tkunx kompatibbli mal-linji gwida stabbiliti ta' sigurtà, it-trattament b' Sandimmun għandu jitwaqqaf.

#### *Endogenous uveitis*

Sabiex ikun hemm remissjoni, hija rrakkomandata doża inizjali ta' 5 mg/kg/kuljum mogħtija mill-halq f'2 doži separati sakemm ma jkunx hemm remissjoni tal-infjammazzjoni uveali attiva u titjib fl-akwità viziva. F'kazijiet refrattorji, id-doża tista' tiżdied għal 7 mg/kg/kuljum għal perjodu limitat.

Sabiex tinkiseb ir-remissjoni inizjali, jew sabiex jinghelbu l-attakki okulari infjammatorji, jista' jizdied trattament sistemiku bil-kortikosteroidi b'dozi ta' bejn 0.2 u 0.6 mg/kg prendnisone kuljum jew ekwivalenti jekk Sandimmun wahdu ma jikkontrollax is-sitwazzjoni b'mod effiċjenti. Wara 3 xhur, id-doża ta' kortikosteroidi tista' titnaqqas bil-mod il-mod għall-anqas doża effettiva.

Għat-trattament ta' manutenzjoni, id-doża għandha titnaqqas bil-mod il-mod sal-inqas livell effettiv. Matul il-fazijiet ta' remissjoni, din m'għandhiex taqbeż il-5 mg/kg/kuljum.

Wiehed għandu jelimina kull kawża infettiva ta' uveitis qabel ma jintużaw l-immunosuppressanti.

#### *Sindrome nefrotiku*

Sabiex ikun hemm remissjoni, id-doża rrakkomandata għal kuljum tingħata f'2 dozi orali separati.

Jekk il-funzjoni tal-kliwi (hliet għall-proteinuria) hi normali, id-doża rrakkomandata għal kuljum hi li ġejja:

-adulti: 5 mg/kg

-tfal: 6 mg/kg

F'pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-kliwi, id-doża inizjali m'għandhiex taqbeż it-2.5 mg/kuljum.

Hu rrakkomandat l-ghoti flimkien ta' Sandimmun ma' dozi orali baxxi ta' kortikosteroidi jekk l-effett ta' Sandimmun wahdu mhuwiex sodisfaċenti, l-aktar f'pazjenti b'reżistenza għall-isteroidi.

Iż-żmien għal titjib iwarja minn 3 sa 6 xhur skont it-tip ta' glomerulopatija. Jekk ma jidher l-ebda titjib wara dan iż-żmien sal-perjodu ta' titjib, it-terapija b'Sandimmun għandha titwaqqaf.

Id-doži jehtieg li jkunu aġġustati fuq livell individwali skont l-effikaċja (proteinuria) u s-sigurtà, imma m'għandhomx jaqbeżu l-5 mg/kg/kuljum fl-adulti u s-6 mg/kg/kuljum fit-tfal.

Għat-trattament ta' manutenzjoni, id-doża għandha titnaqqas bil-mod il-mod sal-inqas livell effettiv.

#### *Artrite rewmatojde*

Għall-ewwel 6 ġimgħat ta' trattament id-doża rrakkomandata hi ta' 3 mg/kg/kuljum mogħtija oralment f'2 dozi separati. Jekk l-effett mhuwiex biżżejjed, id-doża ta' kuljum tista' tiżdied bil-mod il-mod sakemm tippermetti t-tollerabbiltà, imma m'għandhiex taqbeż il-5 mg/kg. Sabiex tinkiseb l-effettività shiħa, jista' jkun hemm bżonn sa 12-il ġimgħa terapija b'Sandimmun.

Għat-trattament ta' manutenzjoni id-doża għandha titnaqqas bil-mod il-mod fuq livell individwali sa ma tilhaq l-anqas livell ta' effettività skont it-tollerabbiltà.

Sandimmun jista' jingħata flimkien ma' doża baxxa ta' kortikosteroidi u/jew ma' mediċini antiinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs) (ara sezzjoni 4.4). Sandimmun jista' wkoll jingħata flimkien ma' doża baxxa kull ġimgħa ta' methotrexate f'pazjenti li għandhom rispons insuffiċjenti għal methotrexate wahdu, billi jintużaw għall-ewwel 2.5 mg/kg Sandimmun f'2 dozi separati kull ġurnata, bil-possibbiltà li tiżdied id-doża skont kif tippermetti t-tollerabbiltà.

#### *Psorjasi*

It-trattament b'Sandimmun għandu jinbeda minn tobbja b'esperjenza fid-dijanjożi u t-trattament ta' psorjasi. Minhabba l-varjabbiltà ta' din il-kundizzjoni, it-trattament għandu jkun individwalizzat. Sabiex ikun hemm remissjoni, id-doża inizjali rrakkomandata hi 2.5 mg/kg/kuljum mogħtija f'2 dozi orali separati. Jekk m'hemmx titjib wara l-ewwel xahar, id-doża ta' kuljum tista' tiżdied bil-mod il-mod, imma m'għandhiex taqbeż il-5 mg/kg. It-trattament għandu jitwaqqaf f'pazjenti li ma jistgħux jiksbu rispons suffiċjenti għall-feriti psorjatiċi fi żmien 6 ġimgħat mogħtija 5 mg/kg/kuljum, jew li id-doża effettiva għalihom mhijiex kompatibbli mal-linji gwida stabbiliti ta' sigurtà (ara sezzjoni 4.4).

Id-doži inizjali ta' 5mg/kg/kuljum huma ġustifikati f'pazjenti li l-kundizzjoni tagħhom titlob titjib veloċi. Ġaladarba jinkiseb rispons sodisfaċenti, Sandimmun jista' jitwaqqaf filwaqt li rikorrenzi sussegwenti jistgħu jiġu indirizzati bl-introduzzjoni mill-ġdid ta' Sandimmun skont id-doża effettiva ta' qabel. F'xi pazjenti, terapija kontinwa ta' manutenzjoni taf tkun meħtieġa.

Għal trattament ta' manutenzjoni, id-doża għandha titnaqqas bil-mod il-mod fuq livell individwali, u m'għandhiex taqbeż il-5 mg/kg/kuljum.

#### *Dermatite atopika*

It-trattament b'Sandimmun għandu jinbeda minn tobbja b'esperjenza fid-dijanżosi u t-trattament ta' psorjasi. Minhabba l-varjabbiltà ta' din il-kundizzjoni, it-trattament għandu jkun individwalizzat. Il-firxa tad-doża rrakkomandata hi ta' bejn 2.5 u 5 mg/kg/kuljum mogħtija f'2 doži orali separati. Jekk id-doża tal-bidu ta' 2.5 mg/kg/kuljum ma tiksibx rispons sodisfaċenti fi żmien ġimagħtejn, id-doża ta' kuljum tista' tiżdied b'heffa sa massimu ta' 5 mg/kg. F'każijiet mill-aktar gravi, jista' jkun hemm kontroll rapidu u xieraq tal-marda b'doża inizjali ta' 5mg/kg/kuljum. Ġaladarba jinkiseb rispons sodisfaċenti, id-doża għandha titnaqqas bil-mod il-mod u, jekk possibbli, Sandimmun għandu jitwaqqaf. Rikaduti sussegwenti jistgħu jkunu mmanigġjati b'kors ieħor ta' Sandimmun.

Minkejja li kors ta' 8 ġimġat terapija jaf ikun biżżejjed sabiex ikun hemm fejqan, intwera li sa sena terapija kienet effettiva u ttolerata tajjeb, kemm-il darba wieħed jimxi mal-linji gwida ta' monitoraġġ.

#### Olib minn Sandimmun għal Sandimmun

Id-data disponibbli tindika li wara qlib minn wieħed għall-ieħor jiġifieri minn Sandimmun għal Sandimmun, l-aktar konċentrazzjonijiet baxxi ta' ciclosporin fid-demm shih huma komparabbli. F'bosta pazjenti, madanakollu, jista' jkun li l-ogħla konċentrazzjonijiet ( $C_{max}$ ) jiżdiedu u jkun hemm aktar espożizzjoni għas-sustanza attiva (AUC). F'perċentwali żgħira ta' pazjenti dawn it-tibdiliet jidhru aktar u jistgħu jkunu klinikament qawwija. Barra minn hekk l-assorbiment ta' ciclosporin minn Sandimmun hu anqas varjabbli u l-korrelazzjoni bejn il-konċentrazzjonijiet baxxi u l-espożizzjoni ta' ciclosporin (f'termini ta' AUC) hi aktar qawwija milli hi b'Sandimmun.

Minhabba li l-bidla minn Sandimmun għal Sandimmun tista' twassal għal żieda fl-espożizzjoni għal ciclosporin wieħed għandu jimxi mar-regoli li ġejjin.

F'pazjenti bi trapjant, Sandimmun għandu jinbeda bl-istess doża ta' kuljum li kienet tittiehed qabel b'Sandimmun. Għall-ewwel, il-konċentrazzjonijiet baxxi ta' ciclosporin fid-demm shih għandha tibqa' tkun immonitorata matul l-4 u 7t ijiem wara l-bidla għal Sandimmun. Barra minn hekk, il-parametri dwar is-sigurtà klinika bħalma huma l-funzjoni tal-kliwi u l-pressjoni tad-demm għandhom ikunu mmonitorati matul l-ewwel xahrejn wara l-bidla. Jekk il-livelli baxxi ta' ciclosporin fid-demm ikunu aktar mill-medda terapewtika, u/jew il-parametri tas-sigurtà klinika jmorru għall-aġar, id-doża għandha titbiddel skont kif jixraq.

F'pazjenti ttrattati għal indikazzjonijiet mhux għal trapjant, Sandimmun għandu jinbeda bl-istess doża ta' kuljum li kienet tintuża għal Sandimmun. Għandu jkun hemm monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi u l-pressjoni tad-demm matul il-ġimagħtejn, l-erba' u t-tmien ġimġat ta' wara l-bidla. Jekk il-pressjoni tad-demm taqbeż b'mod qawwi l-livell ta' qabel il-bidla jew jekk l-eGFR tonqos b'aktar minn 25% taħt il-valur imkejjeq qabel it-terapija b'Sandimmun f'aktar minn wieħed mis-sistemi ta' kejl, id-doża għandha tintaqas (ara wkoll 'Prekawżjonijiet oħrajn' f'sezzjoni 4.4). F'każ ta' tossiċità mhux mistennija jew nuqqas ta' effikaċja ta' ciclosporin, il-livelli baxxi fid-demm iridu jkunu mmonitorati wkoll.

#### Bidla bejn formulazzjonijiet orali ta' ciclosporin

Il-bidla minn formulazzjoni orali waħda ta' ciclosporin għal oħra għandha ssir taħt is-superviżjoni ta' tabib, inkluż monitoraġġ tal-livelli ta' ciclosporin fid-demm għal pazjenti li kellhom trapjant.

#### Popolazzjonijiet speċjali

### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi*

L-indikazzjonijiet kollha

Ciclosporin fit li xejn jiġi eliminat mill-kliewi u l-farmakokinetiċi tiegħu mhumiex affettwati bil-bosta b'indeboliment tal-kliewi. Madanakollu, minhabba l-potenzjal nefrotossiku (ara sezzjoni 4.8), huwa rrakkomandat li jkun hemm monitoraġġ xieraq tal-funzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 4.4).

Indikazzjonijiet mhux għal trapjant

Bl-eċċezzjoni ta' pazjenti li qed jingħataw trattament għas-sindrome nefrotiku, pazjenti b'indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi m'għandhomx jingħataw ciclosporin (ara s-sottosezzjoni dwar il-prekawzjonijiet miżjuda għal indikazzjonijiet mhux għal trapjant f'sezzjoni 4.4). F'pazjenti b'sindrome nefrotiku b'indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi, id-doża inizjali m'għandhiex taqbeż it-2.5 mg/kuljum.

### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

Ciclosporin jiġi mmetabolizzat b'mod estensiv mill-fwied. Jista' jkun hemm zieda fl-espożizzjoni ta' ciclosporin f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ta' madwar darbtejn jew tliet darbiet aktar. Jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis tad-doża f'pazjenti b'indeboliment gravi tal-fwied sabiex jinżammu l-livelli tad-demmi skont il-firxa maħsuba rrakkomandata (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2) u huwa rrakkomandat li l-livelli ta' ciclosporin fid-demmi ikunu mmonitorati sakemm ma jintlaħqux livelli stabbli.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Studji kliniċi inkludew tfal minn sena. F'bosta studji, il-pazjenti pedjatriċi kellhom bżonn u ttolleraw dozi oġġla ta' ciclosporin għal kull kg tal-piż tal-ġisem minn daww użati fl-adulti.

Ma jistax ikun irrakkomandat l-użu ta' Sandimmun fit-tfal għal indikazzjonijiet mhux għal trapjant hlief għal sindrome nefrotiku (ara sezzjoni 4.4).

### *Popolazzjoni anzjana (minn 65 sena 'l fuq)*

L-esperjenza b'Sandimmun fl-anzjani hi limitata.

Waqt provi kliniċi f'pazjenti b'artrite rewmatojde, pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar kellhom aktar possibbiltà li jiżviluppaw pressjoni għolja sistolika waqt it-terapija, u għandhom aktar possibbiltà li juru żidiet tal-kreatinina tas-serum ta'  $\geq 50\%$  'il fuq mil-linja bażi wara 3 sa 4 xhur ta' terapija.

L-għażla tad-doża għal pazjent anzjan għandha ssir b'kawtela, normalment tibda b'ammont żgħir mill-firxa ta' dozi, li jirrifletti l-frekwenza akbar tal-funzjoni epatika, renali jew kardijaka mnaqqsa, u tat-tlaqqiġ flimkien tal-marda jew il-medikazzjoni u zieda fis-suxxettibbiltà ta' infezzjonijiet.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

L-għoti mill-vina.

It-tipi ta' kontenituri xierqa għas-soluzzjoni għall-infużjoni jissemmew f'sezzjoni 6.2.

Minhabba r-riskju ta' anafilassi (ara sezzjoni 4.4) l-użu ta' Sandimmun konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jithalla għal pazjenti bi trapjant ta' organu li ma jistgħux jiehdu l-prodott mediċinali oralment (eż. eżattament wara l-operazzjoni), jew li fihom l-assorbiment tal-forom orali jista' jkun imxejkel waqt episodji ta' disturbi gastrointestinali. F'każijiet bħal dawn, hu rrakkomandat li ssir bidla għal amministrazzjoni orali hekk kif ikun possibbli. Użu ieħor stabbilit sew tal-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni hu bħala trattament inizjali f'każ ta' pazjenti li se ssirilhom trapjantazzjoni tal-mudullun.

Il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jithallat minn 1:20 sa 1:100 ma' soluzzjoni salina jew ma' 5% glukosju u tingħata bil-mod bħala infużjoni mill-vina fuq medda ta' bejn sagħtejn u 6 sigħat.

Hekk kif jinfetħ il-kunjett, il-kontenut għandu jintuża minnufih. Is-soluzzjonijiet għall-infużjoni

mhallta ghandhom jintremew wara 24 siegħa.

#### X'ghandu jagħmel wieħed qabel ma jqandel jew jagħti l-prodott mediċinali

Għal tagħrif dwar kif għandek thallat il-prodott mediċinali qabel ma jingħata, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

L-użu flimkien ma' prodotti li fihom *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) (ara sezzjoni 4.5).

L-użu flimkien ma' mediċini li huma sottostrati għat-trasportatur tal-effluss tal-multimediċina P-glikoproteina u tal-proteini trasportaturi tal-anjon organiku (OATP) u li minhabba f'hekk konċentrazzjonijiet għolja tal-plażma huma assoċjati ma' episodji serji u/jew ta' theddida għall-ħajja, eż. bosentan, dabigatran etexilate u aliskiren (ara sezzjoni 4.5).

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu**

#### Supervizjoni medika

Sandimmun għandu jingħata biss minn tobbja bl-esperjenza f'terapija immunosuppressiva u li jistgħu joffru attenzjoni xierqa, inkluż eżami tal-ġisem shih b'mod regolari, kejl tal-pressjoni tad-demmi u kontroll tal-parametri ta' sigurtà fil-laboratorju. Pazjenti li kellhom trapjant u li qed jingħataw dan il-prodott mediċinali għandhom jittieħdu f'ċentri mgħammra b'laboratorju xieraq u b'rizorsi ta' sapport mediku. It-tobbja responsabbli minn terapija ta' manutenzjoni għandhom jingħataw tagħrif shih dwar kif għandhom jibqgħu jsegwu lill-pazjent.

#### Polyethoxylated castor oil u reazzjonijiet anafilattojdi

Sandimmun konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih polyethoxylated castor oil, li ġie rrapportat li jgħallq reazzjonijiet anafilattojdi wara li jingħata mill-vina. Dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu fwawar fil-wieċ jew fit-toraċi ta' fuq, u edima pulmonarja mhux kardjoġenika, b'disturb respiratorju gravi, dispnea, tharhir, tibdiliet fil-pressjoni tad-demmi u takikardija. Għaldaqstant wieħed għandu joqgħod attent f'każ ta' pazjenti li kienu ngħataw qabel preparazzjonijiet li kien fihom polyethoxylated castor oil (eż. preparazzjoni li fiha Cremophor® EL) permezz ta' injezzjoni jew infużjoni mill-vina, u f'pazjenti predisposti għall-allergiji. Għalhekk, pazjenti mogħtija Sandimmun konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandhom ikunu taħt osservazzjoni kontinwa għall-inqas matul l-ewwel 30 minuta wara t-tneġġja tal-infużjoni u wara f'intervalli frekwenti. Jekk ikun hemm sanfilassi, l-infużjoni għandha titwaqqaf. Soluzzjoni milwiema ta' adrenalina 1:1000 u sors ta' ossiġnu għandhom ikunu pronti biswit is-sodda. L-ghoti profilattiku ta' antiistamina (imblukkatur  $H_1 + H_2$ ) qabel Sandimmun konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ngħatat ukoll b'suċċess sabiex jipprevjeni li jkun hemm reazzjonijiet anafilattojdi.

#### Limfomi u tumuri malinni oħrajn

Bħal immunosuppressanti oħrajn, ciclosporin iżid ir-riskju li wieħed jiżviluppa limfomi u tumuri malinni oħrajn, b'mod partikulari dawk tal-ġilda. Iż-żieda fir-riskju tidher li hi marbuta mal-livell u d-dewmien tal-immunosuppressjoni aktar milli mal-użu ta' aġenti speċifiċi.

Għaldaqstant għandha tintuża b'kawtela doża ta' trattament li fiha bosta immunosuppressanti (inkluż iċ-ciclosporin) minhabba li din tista' twassal għal disturbi limfoproliferattivi u tumuri tal-organi solidi, uħud b'rapporti ta' mwiet.

Fid-dawl tar-riskju li jista' jkun hemm ta' tumuri malinni tal-ġilda, pazjenti li qed jieħdu Sandimmun, b'mod partikulari dawk ittrattati għal psorjasi jew dermatite atopika, għandhom ikunu mwissija sabiex jevitaw li joqogħdu fix-xemx iżżejjed mingħajr protezzjoni u m'għandhomx jingħataw fl-istess hin irradjazzjoni bl-ultravjola B jew fotokemoterapija PUVA.

#### Infezzjonijiet



tinghata preferenza lil aġent għal kontra l-pressjoni għolja li ma jinterferixx mal-farmakokinetiċi ta' ciclosporin, eż. isradipine (ara sezzjoni 4.5).

#### Żieda tal-lipidi fid-demm

Minhabba li Sandimmun gie rrapportat li jwassal għal żieda hafifa reversibbli tal-lipidi fid-demm, hu ssuġġerit li jsiru determinazzjonijiet tal-lipidi qabel it-trattament u wara l-ewwel xahar ta' terapija. Fil-każ li jinstab li hemm żieda tal-lipidi, wiehed għandu jqis restrizzjoni ta' xaham fid-dieta u, jekk hemm bżonn, tnaqqis tad-doża.

#### Iperkalemija

Ciclosporin isahhah ir-riskju ta' iperkalemija, b'mod speċjali f'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliwi. Wiehed jehtieg joqgħod attent meta ciclosporin jingħata flimkien ma' mediċini b'potassju meqjus (eż. diuretiki b'potassju meqjus, inibituri tal-enzima li tikkonverti l-angiotensini (ACE), antagonisti tar-riċetturi tal-angiotensin II) jew prodotti mediċinali li fihom il-potassju, kif ukoll f'pazjenti b'dieta rikka fil-potassju. Nissuġġerixxu kontroll tal-livelli tal-potassju f'dawn is-sitwazzjonijiet.

#### Ipomagneżemija

Ciclosporin isahhah it-tnehhija tal-manjeżju. Dan jista' jwassal għal ipomagneżemija sintomatika, b'mod speċjali fil-perjodu ta' madwar it-trapjant. Għaldaqstant hu rrakkomandat kontroll tal-livelli ta' manjeżju fis-serum waqt il-perjodu ta' madwar it-trapjant, b'mod partikulari fil-preżenza ta' sintomi/sinjali newroloġiċi. Jekk meqjus mehtieg, għandu jingħata suppliment ta' manjeżju.

#### Iperurikemija

Wiehed għandu joqgħod attent meta jittratta pazjenti b'iperurikemija.

#### Tilqim ħaj immitigat

Matul it-trattament b'ciclosporin, it-tilqim jista' jkun anqas effettiv. L-użu ta' tilqim ħaj immitigat għandu jkun evitat (ara sezzjoni 4.5).

#### Interazzjonijiet

Wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti ciclosporin flimkien ma' mediċini li jżidu jew inaqqsu sostanzjalment il-konċentrazzjonijiet tal-plażma, permezz ta' inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP3A4 u/jew glikoproteina-P (ara sezzjoni 4.5).

It-tossicità renali għandha tkun evalwata malli jibda jintuża ciclosporin flimkien ma' sustanzi attivi li jgħollu l-livelli ta' ciclosporin jew ma' sustanzi li johorġu sinerġija nefrotossika (ara sezzjoni 4.5).

L-użu flimkien ta' ciclosporin u tacrolimus għandu jkun evitat (ara sezzjoni 4.5).

Ciclosporin hu inibitur ta' CYP3A4, it-trasportatur tal-efluss tal-multimediċina glikoproteina-P u l-proteini trasportaturi tal-anjon organiku (OATP) u jistgħu jgħollu l-livelli tal-plażma meta jingħataw mediċini flimkien li huma sottostrati u/jew trasportaturi ta' din l-enzima. Wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti ciclosporin flimkien ma' dawn il-mediċini jew wiehed għandu jevita l-użu konkomitanti (ara sezzjonijiet 4.5). Ciclosporin iżid l-espożizzjoni għall-inibituri reduttivi ta' HMG-CoA (statini). Meta jingħataw flimkien ma' ciclosporin, id-dożaġġ tal-istatini għandu jitnaqqas u l-użu konkomitanti ta' ċerti statini għandu jkun evitat skont ir-rakkomandazzjonijiet imniżżla fit-tikketta tagħhom. It-terapija bi statin tenhtieg li titwaqqaf momentarjament jew għal kollox f'pazjenti b'sinjali u sintomi ta' mijopatija jew dawk b'fatturi ta' riskju li jippreddisponu hsara gravi lill-kliwi, inkluż kollass tal-kliwi, sekondarja għal rabdomjoli (ara sezzjoni 4.5).

Wara l-ġhota flimkien ta' ciclosporin u *lercanidipine*, l-AUC ta' lercanidipine żdied bi tliet darbiet u l-AUC ta' ciclosporin żdied b'21%. Għaldaqstant l-ġhota flimkien fl-istess hin ta' ciclosporin u lercanidipine għandu jkun evitat. L-ġhota ta' ciclosporin wara 3 sigħat wara lercanidipine ma għab l-ebda bidla tal-AUC ta' lercanidipine, imma l-AUC ta' ciclosporin żdied b'27%. Dan l-ġhota flimkien għaldaqstant għandu jsehh b'għaqal b'intervall ta' mill-inqas 3 sigħat.

#### Eċċipjenti speċjali: Żejt ir-riġnu idroġenat polyoxyl 40

Sandimmun fih żejt ir-riġnu u idroġenat polyoxyl 40, li jista' jikkawża dwejjajq fl-istonku u dijarrea.

#### Eċċipjenti speċjali: Ethanol

Sandimmun fih madwar 12% vol. ethanol. Doża ta' 500 mg Sandimmun fih 500 mg ethanol, ekwivalenti għal madwar 15 ml birra jew 5 ml nbid. Dan jista' jkun ta' ħsara f'pazjenti alkoħoliċi u wiehed għandu jikkunsidra dan f'nisa tqal jew li qed ireddgħu, f'pazjenti li għandhom mard tal-fwied jew epilessija, jew jekk il-pazjent hu żgħir.

#### Prekawzzjonijiet oħrajn f'indikazzjonijiet mhux għal trapjant

Pazjenti b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi (hlief pazjenti b'sindrome nefrotiku b'livell permissibbli ta' indeboliment tal-kliwi), bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata, b'infezzjonijiet mhux ikkontrollati, jew b'tumuri malinni ta' kull tip m'għandhomx jingħataw ciclosporin.

Qabel ma jitnieda t-trattament wiehed irid jistabbilixxi evalwazzjoni soda tal-linja bażi tal-funzjoni tal-kliwi permezz ta' mill-inqas żewġ miżuri tal-eGFR. Il-funzjoni tal-kliwi għandha titkejjel spiss tul it-terapija biex ikun jista' jsir aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 4.2).

#### Prekawzzjonijiet oħrajn fil-każ ta' endogenous uveitis

Sandimmun għandu jingħata b'kawtela f'pazjenti bis-sindrome newroloġiku ta' Behcet. L-istat newroloġiku ta' dawn il-pazjenti għandu jkun iċċekkjat kif jixraq.

Teżisti biss esperjenza limitata bl-użu ta' Sandimmun fi tfal b'endogenous uveitis.

#### Prekawzzjonijiet oħrajn fil-każ ta' sindromu nefrotiku

Pazjenti bil-funzjoni tal-kliwi mhux normali fil-linja bażi għandhom għall-ewwel ikunu ttrattati bi 2.5 mg/kg/kuljum u għandhom ikunu mmonitorati b'attenzjoni kbira.

F'xi pazjenti, jista' jkun diffiċli li tinduna li hemm indeboliment tal-kliwi b'Sandimmun minhabba tibdiliet fil-funzjoni tal-kliwi b'rabta mas-sindrome nefrotiku nnifsu. Dan jispjega għala, f'każijiet rari, kien hemm alterazzjonijiet strutturali fil-kliwi b'rabta ma' Sandimmun mingħajr żidiet fil-kreatinina tas-serum. Wiehed għandu jikkunsidra bijopsija mill-kliwi f'pazjenti b'nefropatija b'tidbil minimu minhabba steroidi li baqgħu għaddejjin b'terapija b'Sandimmun għal aktar minn sena.

F'pazjenti b'sindrome nefrotiku ttrattati b'immunosuppressanti (inkluż ciclosporin), deħru xi drabi tumuri malinni (inkluż tal-limfoma ta' Hodgkin).

#### Prekawzzjonijiet addizzjoni fil-każ ta' artrite rewmatojde

Wara 6 xhur ta' terapija, il-funzjoni tal-kliwi għandha tkun evalwata kull 4 sa 8 ġimgħat skont l-istabbiltà tal-marda, il-komedikazzjoni tagħha, u l-mard konkomitanti. Jehtieg li jkun hemm aktar kontrolli spissi meta d-doża ta' Sandimmun tiżdied, jew jinbeda trattament konkomitanti b'x'i NSAID jew tiżdied id-doża tiegħu. It-twaqqif ta' Sandimmun jista' jkun ukoll meħtieġ jekk il-pessjoni għolja li tiżviluppa matul it-trattament ma tistax tkun ikkontrollata b'terapija xierqa.

L-istess bħal fil-każ ta' trattamenti immunosuppressivi oħrajn fit-tul, wiehed għandu jzomm f'moħħu ż-żieda fir-riskju ta' disturbi limfoproliferattivi. Wiehed għandu joqgħod hafna attent jekk Sandimmun jintuża ma' methotrexate minhabba sinerġija nefrotossika.

#### Prekawzzjonijiet oħrajn fil-każ ta' psorjasi

It-twaqqif ta' Sandimmun hu rrakkomandat jekk il-pessjoni għolja li tiżviluppa matul it-trattament ma tistax tkun ikkontrollata b'terapija xierqa.

Pazjenti anzjani għandhom ikunu ttrattati biss meta hemm psorjasi li toħloq diżabbiltà, u għandu jkun hemm monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi b'mod xieraq.

Teżisti biss esperjenza limitata bl-użu ta' Sandimmun fi tfal bi psorjasi.

F'pazjenti bi psorjasi fuq ciclosporin, l-istess bhal dawk fuq terapija immunosuppressiva konvenzjonali, kienu rrapportati żviluppi ta' tumuri malinni (b'mod partikulari tal-ġilda). Feriti fil-ġilda mhux tipiċi ta' psorjasi, imma ssuspettati li huma tumuri malinni jew pretumuri malinni għandha tittihdilhom bijopsija qabel ma jinbeda t-trattament b'Sandimmun. Pazjenti b'alterazzjonijiet minhabba tumuri malinni jew pretumuri malinni tal-ġilda għandhom jingħataw trattament b'Sandimmun biss wara trattament xieraq ta' dawn il-feriti, u jekk ma teżisti l-ebda għażla oħra ta' terapija ta' suċċess.

Kien hemm disturbi limfoproliferattivi f'xi pazjenti bi psorjasi ttrattati b'Sandimmun. Dawn irreaġixxew meta twaqqfet il-medicina minnufih.

Pazjenti fuq Sandimmun m'għandhomx jingħataw fl-istess hin irradijazzjoni bl-ultravjola B jew fotokemoterapija PUVA.

#### Prekawzzjonijiet oħra f'każ ta' dermatite atopika

It-twaqqif ta' Sandimmun hu rrakkomandat jekk il-pressjoni għolja li tiżviluppa matul it-trattament ma tistax tkun ikkontrollata b'terapija xierqa.

L-esperjenza b'Sandimmun fit-tfal b'dermatite atopika hi limitata.

Pazjenti anzjani għandhom ikunu ttrattati biss meta hemm dermatite atopika li tohloq diżabbiltà, u għandu jkun hemm monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi b'mod xieraq.

Limfadenopatija beninna hi normalment assoċjata ma' rikorrenzi ta' dermatite atopika u hafna drabi titlaq waħedha jew kif ikun hemm titjib ġenerali tal-marda.

Jekk hemm limfadenopatija waqt it-trattament b'ciclosporin din għandha tkun immonitorata b'mod regolari.

F'każ li l-limfadenopatija tippersisti minkejja t-titjib fl-attività tal-marda għandu jsir eżami b'bijopsija bhala mizura preventiva biex tassigura l-assenza ta' limfoma.

Infezzjonijiet b'erpitemplex attiva għandhom jithallew jgħaddu qabel ma jitnieda t-trattament b'Sandimmun, imma mhumx neċessarjament ir-raġuni biex jitwaqqaf it-trattament jekk isehhu matul it-terapija sakemm l-infezzjoni mhijiex gravi.

Infezzjonijiet fil-ġilda b'*Staphylococcus aureus* mhumx kontraindikazzjoni assoluta għal terapija b'Sandimmun, imma għandhom ikunu kkontrollati b'agħent antibatterici xierqa. Erythromycin orali, magħruf li għandu l-potenzjal li jżid il-konċentrazzjoni ta' ciclosporin fid-demm (ara sezzjoni 4.5), għandu jkun evitat. Jekk m'hemmx alternattiva, hu rrakkomandat li tevalwa mill-qrib il-livelli ta' ciclosporin fid-demm, il-funzjoni tal-kliwi, u l-effetti sekondarji ta' ciclosporin.

Pazjenti fuq Sandimmun m'għandhomx jingħataw fl-istess hin irradijazzjoni b'ultravjola B jew fotokemoterapija PUVA.

#### Użu pedjatriku f'każ ta' indikazzjonijiet mhux għal trapjant

Ħlief fil-każ ta' trattament tas-sindrome nefrotiku, m'hemmx esperjenza xierqa disponibbli b'Sandimmun. L-użu tiegħu fi tfal taħt is-16-il sena għal indikazzjonijiet mhux għal trapjant ma jistax ikun irrakkomandat ħlief fil-każ tas-sindrome nefrotiku.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

#### Interazzjonijiet tal-medicini

Fost il-bosta mediċini rrapportati li jinteraġixxu ma' ciclosporin, hawn taħt qed jidhru dawk li fil-każ tagħhom l-interazzjonijiet huma sostnuti b'mod xieraq u li jitqiesu li għandhom implikazzjonijiet klinici.

Bosta aġenti huma magħrufa jew li jżidu jew inaqqsu l-livelli ta' ciclosporin fil-plażma jew fid-demm shih jew li jwasslu għal induzzjoni tal-enzimi involuti fil-metaboliżmu ta' ciclosporin, b'mod partikulari ta' CYP3A4.

Ciclosporin hu wkoll inibitur ta' CYP3A4, it-trasportatur tal-effluss tal-multimedjina P-glikoproteina u tal-proteini trasportaturi tal-anjon organiku (OATP) u jista' jżid il-livelli tal-plażma tal-komedjini li huma sottostrati ta' din l-enzima u/jew tat-trasportaturi.

Prodotti medjinali magħrufin li jnaqqsu jew jgħollu l-bijodisponibbiltà ta' ciclosporin: F'pazjenti bi trapjant hu meħtieġ kejl frekwenti tal-livelli ta' ciclosporin u, jekk hemm bżonn, aġġustament tad-doża ta' ciclosporin, b'mod partikulari matul it-tnejja jew it-twaqqif tal-ghoti flimkien tal-medjini. F'pazjenti mhux bi trapjant ir-relazzjoni bejn il-livell tad-demm u l-effetti kliniċi hi anqas stabbilita sew. Jekk il-prodotti medjinali magħrufina li jgħollu l-livelli ta' ciclosporin jingħataw flimkien, jista' jkun aktar xieraq li ssir evalwazzjoni frekwenti tal-funzjoni tal-kliwi u li jkun hemm monitoraġġ mill-qrib tal-effetti sekondarji minhabba ciclosporin milli li jitkejjel il-livell tad-demm.

#### Medjini li jnaqqsu l-livelli ta' ciclosporin

L-indutturi kollha ta' CYP3A4 u/jew tal-glikoproteina-P huma mistennja li jnaqqsu l-livelli ta' ciclosporin. Xi eżempji ta' medjini li jnaqqsu l-livelli ta' ciclosporin huma:

*Barbiturates, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin; nafcillin, sulfadimidine fil-vini, probucol, orlistat, hypericum perforatum (St. John's wort), ticlopidine, sulfonpyrazone, terbinafine, bosentan.*

Prodotti li fihom *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) m'għandhomx jintużaw flimkien ma' Sandimmun minhabba r-riskju li ciclosporin inizzel il-livelli tad-demm u allura jonqos l-effett (ara sezzjoni 4.3).

*Rifampicin* jinduċi l-metaboliżmu ta' ciclosporin fl-imsaren u l-fwied. Jista' jkun hemm bżonn li d-doża ta' ciclosporin jizdiedu bejn 3 u 5 darbiet matul l-ghoti flimkien tal-medjini.

*Octreotide* inaqqas l-assorbiment orali ta' ciclosporin u jista' jkun hemm bżonn li d-doża ta' ciclosporin tiżdied b'50% jew li wiehed jgħadd għall-ghoti tal-medjini mill-vina.

#### Medjini li jżidu l-livelli ta' ciclosporin

L-indutturi kollha ta' CYP3A4 u/jew tal-glikoproteina-P huma mistennja li jnaqqsu l-livelli ta' ciclosporin. Xi eżempji huma: *Nicardipine, metoclopramide, kontraċettivi orali, methylprednisolone (doża kbira), allopurinolo, aċidu koliku u derivattivi, inibituri tal-protease, imatinib, colchicine, nefazodone.*

*Antibjotiċi macrolide: Erythromycin* jista' jżid l-espożizzjoni ta' ciclosporin minn 4 għal 7 darbiet, kultant iwassal għal nefrotossicità. *Clarithromycin* kien irrappurtat li jirdoppja l-espożizzjoni ta' ciclosporin. *Azithromycin* iżid il-livelli ta' ciclosporin b'madwar 20%.

*Antibjotiċi azole: Ketoconazole, fluconazole, itraconazole u voriconazole* jistgħu aktar milli jirdoppjaw l-espożizzjoni ta' ciclosporin.

*Verapamil* iżid il-koncentrazzjonijiet ta' ciclosporin fid-demm b'darbtejn sa tliet darbiet.

L-ghoti flimkien ta' *telaprevir* wassal għal zieda ta' mawdar 4.64 fl-espożizzjoni ta' ciclosporin b'doża normalizzata (AUC).

*Amiodarone* iżid sostanzjament il-koncentrazzjoni ta' ciclosporin fil-plażma flimkien ma' zieda fil-kreatinina tas-serum. Din l-interazzjoni tista' ssehh għal żmien twil wara t-twaqqif ta' amiodarone, minhabba l-half-life tiegħu stess (madwar 50 jum).

*Danazol* gie rrapportat li jgħolli l-koncentrazzjonijiet ta' ciclosporin fid-demm b'madwar 50%.

*Diltiazem* (f'doża ta' 90 mg/kuljum) jista' jżid il-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' ciclosporin sa 50%.

*Imatinib* jista' jżid l-espożizzjoni ta' ciclosporin u  $s-C_{max}$  b'madwar 20%.

#### Tibdil tal-effett farmaċewtiku tal-prodott minhabba l-ikel

Kien irrappurtat li t-tehd fl-istess hin ma' tronga jew meraq tat-trongha żied il-bijodisponibbiltà ta' ciclosporin.

#### Kombinazzjonijiet b'żieda fir-riskju ta' nefrotossicità

Wiehed għandu joqgħod attent meta qed juża ciclosporin flimkien ma' sustanzi attivi oħrajn li jesebixxu sinerġija nefrotossika, bħal: *aminoglycosides* (inkluż *gentamycin*, *tobramycin*), *amphotericin B*, *ciprofloxacin*, *vancomycin*, *trimethoprim* (+ *sulfamethoxazole*); *derivattivi tal-aċċidu fibriku* (eż. *bezafibrate*, *fenofibrate*); *NSAIDs* (inkluż *diclofenac*, *naproxen*, *sulindac*); *melfalan* antagonisti tar-riċettur tal-istamina  $H_2$  (eż. *cimetidine*, *ranitidine*); *methotrexate* (ara sezzjoni 4.4).

Waqt l-użu flimkien ta' mediċina li tista' turi sinerġija nefrotossika, għandu jsir monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni tal-kliwi. Jekk ikun hemm indeboliment qawwi tal-funzjoni tal-kliwi, id-doża tal-prodott mediċinali mogħti fl-istess hin għandha titnaqqas jew jitqies trattament alternattiv.

L-użu flimkien ta' ciclosporin ma' tacrolimus għandu jkun evitat minhabba r-riskju ta' nefrotossicità u ta' interazzjoni farmakokinetika permezz ta' CYP3A4 u/jew P-gp (ara sezzjoni 4.4).

#### Effetti ta' ciclosporin fuq mediċini oħrajn

Ciclosporin hu inibitur ta' CYP3A4, it-trasportatur tal-efluss tal-multimediċina glikoproteina-P (P-gp) u l-proteini trasportaturi tal-anjon organiku (OATP). L-ġoti flimkien ta' mediċini li huma sottostrati ta' CYP3A4, P-gp u OATP ma' ciclosporin jistgħu jgħollu l-livelli tal-plażma meta jingħataw mediċini flimkien li huma sottostrati u/jew trasportaturi ta' din l-enzima.

Xi eżempji jinsabu mnizzla hawn taht:

Ciclosporin jista' jnaqqas it-tneħħija ta' *digoxin*, *colchicine*, *inibituri ta' HMG-CoA reductase* (*statini*) u etoposide. Jekk kwalunkwe waħda minn dawn il-mediċini tintuża flimkien ma' ciclosporin, osservazzjoni klinika mill-qrib tkun meħtieġa sabiex wiehed ikun jista' jinnota manifestazzjonijiet tossiċi bikrija tal-prodotti mediċinali, u wara jkun hemm tnaqqis tad-doża mogħtija jew titwaqqaf. Meta dawn jingħataw flimkien ma' ciclosporin, id-doża tas-satins għandha titnaqqas u l-użu flimkien ta' ċerti statini għandu jkun evitat skont ir-rakkomandazzjonijiet fuq it-tikketta tagħhom. Qed jingħataw sommarju tat-tibdiliet fl-espożizzjoni ta' statini użati komunament ma' ciclosporin f'Tabella 1. Ikun meħtieġ li titwaqqaf momentarjament jew għal kollox it-terapija b'statini f'pazienti b'sinjali u sintomi ta' mijopatija jew dawk b'fatturi riskjużi li jippreddisponu hsara gravi lill-kliwi, inkluż kollass renali, u aktar gravi rabdomijolisi.

Tabella 1 Sommarju tat-tibdiliet fl-espożizzjoni ta' statini użati b'mod komuni ma' ciclosporin

| Statin       | Doži disponibbli | Bidla fl-ammont ta' drabi fl-espożizzjoni ma' ciklosporin |
|--------------|------------------|-----------------------------------------------------------|
| Atorvastatin | 10-80 mg         | 8-10                                                      |
| Simvastatin  | 10-80 mg         | 6-8                                                       |
| Fluvastatin  | 20-80 mg         | 2-4                                                       |
| Lovastatin   | 20-40 mg         | 5-8                                                       |
| Pravastatin  | 20-80 mg         | 5-10                                                      |
| Rosuvastatin | 5-40 mg          | 5-10                                                      |
| Pitavastatin | 1-4 mg           | 4-6                                                       |

Hu rakkomandat li wiehed joqgħod attent meta jagħti flimkien ciclosporin ma' lercanidipine (ara sezzjoni 4.4).

Wara l-ghoti flimkien ta' ciclosporin u *aliskiren*, sottostrat ta' P-gp, is- $C_{\max}$  ta' aliskiren żdied b'madwar 2.5 drabi u l-AUC b'madwar 5 drabi. Madanakollu, il-profil farmakokinetiku ta' ciclosporin ma tibiddilx b'mod qawwi. Mhuwiex irrakkomandat l-ghoti flimkien ta' ciclosporin u aliskiren (ara sezzjoni 4.3).

L-ghoti flimkien ta' dabigatran extexilate mhuwiex irrakkomandat minhabba l-attività inibitorja tal-P-gp ta' ciclosporin (ara sezzjoni 4.3).

L-ghoti flimkien ta' *nifedipine* ma' ciclosporin jista' jwassal għal żieda fir-rata ta' iperplasja ġingivali mqabbel ma' dik osservata meta ciclosporin ingħata wahdu.

Instab li l-użu flimkien ta' *diclofenac* u ciclosporin iwassal għal żieda qawwija fil-bijodisponibbiltà ta' diclofenac, li jista' jwassal għal indeboliment reversibbli tal-funzjoni tal-kliwi. Hemm probabbiltà kbira li ż-żieda fil-bijodisponibbiltà ta' diclofenac ġejja minn tnaqqis fl-effett qawwi tiegħu tal-ewwel mogħdija. Jekk l-*NSAIDs* b'effett baxx tal-ewwel mogħdija (eż. acetylsalicylic acid) jingħataw flimkien ma' ciclosporin, mhux mistenni li jkun hemm żieda fil-bijodisponibbiltà tagħhom.

Kien hemm żidiet fil-kreatinina tas-serum waqt studji li użaw *everolimus* jew *sirolimus* flimkien ma' doża shiħa ta' ciclosporin għal mikroemulsjoni. Dan l-effett hafna drabi hu reversibbli bi tnaqqis fid-doża ta' ciclosporin. Everolimus u sirolimus kellhom biss influwenza minima fuq il-farmakokinetiċi ta' ciclosporin. L-ghoti flimkien ta' ciclosporin iżid b'mod qawwi il-livelli tad-demem ta' everolimus u sirolimus.

Wieħed għandu joqgħod attent meta juża flimkien prodotti mediċinali b'livell meqjus ta' *potassju* (eż. *dijuretiċi b'livell meqjus ta' potassju*, *inibituri ACE*, *antagonisti tar-riċetturi tal-angiotensin II*) jew *prodotti mediċinali li fihom il-potassju* minhabba li jistgħu jwasslu għal żidiet qawwija tal-potassju fis-serum (ara sezzjoni 4.4).

Ciclosporin jista' jżid il-koncentrazzjonijiet ta' *repaglinide* fil-plasma u għaldaqstant iżid ir-riskju ta' ipoglicemija.

L-ghoti flimkien ta' *bosentan* u ciclosporin f'voluntiera b'saħħithom żied l-espożizzjoni ta' bosentan għal bosta drabi u kien hemm tnaqqis ta' 35% fl-espożizzjoni ta' ciclosporin. L-ghoti flimkien ta' ciclosporin ma' bosentan mhuwiex irrakkomandat (ara s-sottosezzjoni "Mediċini li jnaqqsu l-livelli ta' ciclosporin" u sezzjoni 4.3).

L-ghoti ta' bosta doża ta' *ambrisentan* u ciclosporin f'voluntiera b'saħħithom wassal għal żieda kważi doppja fl-espożizzjoni ta' ambrisentan, filwaqt li l-espożizzjoni ta' ciclosporin żdiedet kemm kemm (b'madwar 10%).

Kien hemm żieda qawwija fl-espożizzjoni għall-*antibjotiċi anthracycline* (eż. *doxorubicine*, *mitoxanthrone*, *daunorubicine*) f'pazjenti tal-onkoloġija bl-ghoti flimkien ta' antibjotiċi anthracycline fil-vini u ta' doži qawwija hafna ta' ciclosporin.

Matul it-trattament b'ciclosporin, it-tilqim jista' jkun anqas effettiv. L-użu ta' tilqim ħaj immitigat għandu jkun evitat.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Tqala

Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek.

L-esperjenza ta' Sandimmun f'nisa tqal hi limitata. Nisa tqal mogħtija terapiji immunosuppressivi wara trapjant, inkluż ciclosporin u trattamenti mediċi li fihom ciclosporin, huma f'riskju li jehilsu minn qabel (<37 ġimgħa).

Numru limitat ta' osservazzjonijiet fi tfal esposti għal ciclosporin *in utero* huwa disponibbli, sal-eż ta' madwar 7 snin. Il-funzjoni tal-kliwi u l-pressjoni tad-demm f'dawn it-tfal kienu normali. Madanakollu, m'hemmx studji xierqa u kkontrollati sew f'nisa tqal u għalhekk Sandimmun m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju li jista' jkun hemm għall-omm jiġġustifika r-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu. Il-kontenut ta' ethanol fil-formulazzjonijiet ta' Sandimmun għandu jitqies ukoll fil-każ ta' nisa tqal (ara s-sezzjoni 4.4).

#### Treddiġh

Ciclosporin jgħaddi fil-halib tas-sider. Il-kontenut ta' ethanol fil-formulazzjonijiet ta' Sandimmun għandu jitqies ukoll fil-każ ta' nisa li qed iredgħu (ara s-sezzjoni 4.4). Ommijiet li qed jingħataw Sandimmun m'għandhomx iredgħu minhabb li Sandimmun jista' jikkawża reazzjonijiet avversi serji minhabba l-mediċina fi trabi/tfal żgħar imreddgħin. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-trattament bil-mediċina, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

#### Fertilità

Teżisti dejta limitata dwar l-effett ta' Sandimmun fuq il-fertilità fost il-bnedmin (ara s-sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma teżistix informazzjoni dwar l-effetti ta' Sandimmun fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi prinċipali osservati waqt il-provi kliniċi u assoċjati mal-ghoti ta' ciclosporin jinkludu disfunzjoni tal-kliwi, tregħid, irsutizmu, pressjoni għolja, dijarrea, anoressija, dardir u rimettar.

Bosta effetti sekondarji huma assoċjati ma' terapija b'ciclosporin u jiddependu fuq id-doża u jirrispondu għal tnaqqis fid-doża. Fil-bosta indikazzjonijiet il-firxa shiħa tal-effetti sekondarji hi fil-biċċa l-kbira tagħha l-istess; hemm, madanakollu, differenzi fl-inċidenza u l-gravità. Bħala konsegwenza ta' dozi inizjali oghla u ta' terapija ta' manutenzjoni itwal meħtieġa wara t-trapjant, l-effetti sekondarji huma aktar spissi u normalment aktar gravi f'pazjenti bi trapjant milli f'pazjenti ttrattati għal indikazzjonijiet oħrajn.

Kien hemm reazzjonijiet tat-tip anafilaktojde wara l-ghoti tal-mediċina mill-vina (ara sezzjoni 4.4).

#### Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Pazjenti mogħtija terapiji immunosuppressivi, inkluż ciclosporin u trattament mediku li fihom iċ-ciclosporin, jinsabu f'riskju akbar ta' infezzjonijiet (virali, batteriċi, fungali, parasittiċi) (ara sezzjoni 4.4). Jista' jkun hemm kemm infezzjonijiet ġenerali u wkoll lokalizzati. Infezzjonijiet eżistenti diġà jistgħu wkoll jaggravaw u riattivazzjoni ta' infezzjonijiet poliomavirus jistgħu jwasslu għal nefropatija assoċjata ma' poliomavirus (PVAN) jew għal lewkopatija multifokali progressiva assoċjata mal-virus JC (PML). Kienu rrappurtati riżultati serji u/jew fatali.

#### Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)

Pazjenti mogħtija terapiji immunosuppressivi, inkluż ciclosporin u trattamenti mediċi li fihom iċ-ciclosporin jinsabu f'riskju akbar li jiżviluppaw limfomi jew disturbji limfoproliferattivi u tumuri malinni oħrajn, b'mod partikulari tal-ġilda. Il-frekwenza tat-tumuri malinni tiżdied mal-intensità u d-dewmien tat-terapija (ara sezzjoni 4.4). Xi tumuri malinni jistgħu jkunu fatali.

### Sommarju ttabulat ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina minn provi klinici

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina minn provi klinici (Tabella 1) huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi. F'kull sistema tal-klassifika tal-organu, l-effetti mhux mixtieqa tal-medicina qed jidhru skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti jidhru l-ewwel. F'kull gabra ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont is-serjeta taghhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel. Barra minn hekk, il-kategorija ta' frekwenza korrispondenti ghal kull reazzjoni avversa tal-medicina tissejjes fuq il-konvenzjoni li gejja (CIOMS III): komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$ ,  $1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ); mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi tal-medicina minn provi klinici**

#### **Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika**

|               |                                                                  |
|---------------|------------------------------------------------------------------|
| Komuni        | Lewkopenija                                                      |
| Mhux komuni   | Tromboцитopenija, anemija                                        |
| Rari          | Sindrome emolitiku-uremika, anemija emolitika mikroangjopatika   |
| Mhux maghruf* | Mikroangjopatika trombotika, purpura tromboцитopenika trombotika |

#### **Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni**

|              |                                                                        |
|--------------|------------------------------------------------------------------------|
| Komuni hafna | Iperlipidemija                                                         |
| Komuni       | Iperglicemija, anoressija, iperurikemija, iperkalemija, ipomagnezemija |

#### **Disturbi fis-sistema nervuza**

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Komuni hafna  | Treghid, ugigh ta' ras                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Komuni        | Konvulzjonijiet, parestesija                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Mhux komuni   | Encefalopatija inkluż Sindrome Encefalopatika Posterjuri <i>Riversibbli</i> (PRES), sinjali u sintomi bhalma huma konvulzjonijiet, konfużjoni, disorjentazzjoni, reazzjoni mnaqqsa, agitazzjoni, nuqqas ta' rquad, disturbi fil-vista, ghama kortikali, koma, parezi u ataksja cerebrali |
| Rari          | Polinewropatija motorika                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Rari hafna    | Edima tad-disk ottiku, inkluż papilloedema, bi probabbiltà ta' indeboliment viziv bhala rizultat ta' pressjoni gholja intrakranjali beninna                                                                                                                                              |
| Mhux maghruf* | Emikranja                                                                                                                                                                                                                                                                                |

#### **Disturbi vaskulari**

|              |                  |
|--------------|------------------|
| Komuni hafna | Pressjoni gholja |
| Komuni       | Fwawar           |

#### **Disturbi gastrointestinali**

|        |                                                                                              |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Komuni | Dardir, rimettar, skumdità/ugigh addominali, dijarrea, iperplasija gengivali, ulcera peptika |
| Rari   | Pankreatite                                                                                  |

#### **Disturbi fil-fwied u fil-marrara**

|               |                                                                                                                                       |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Komuni        | Funzjoni epatika anormali (ara sezzjoni 4.4)                                                                                          |
| Mhux maghruf* | Epatotossicità u hsara fil-fwied inkluż kolestazi, suffejra, epatite u disfunzjoni tal-fwied b'xi rizultati fatali (ara sezzjoni 4.4) |

#### **Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda**

|              |                     |
|--------------|---------------------|
| Komuni hafna | Irsutiżmu           |
| Komuni       | Akne, ipertrikozi   |
| Mhux komuni  | Raxxijiet allergici |

#### **Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi**

|        |                                   |
|--------|-----------------------------------|
| Komuni | Mijalgija, indeboliment muskolari |
| Rari   | Dghufija muskolari, mijopatija    |

#### **Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja**

|              |                                        |
|--------------|----------------------------------------|
| Komuni hafna | Disfunzjoni renali (ara sezzjoni 4.4). |
|--------------|----------------------------------------|

#### **Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider**

|      |                                    |
|------|------------------------------------|
| Rari | Disturbi menstrwali, ginekomastija |
|------|------------------------------------|

#### **Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata**

|        |                  |
|--------|------------------|
| Komuni | Piressija, gheja |
|--------|------------------|

Mhux komuni      Edema, zieda fil-piż

\* Episodji avversi rappurtati minn esperjenza wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq fejn il-frekwenza tal-ADR mhijiex maghrufa minhabba nuqqas ta' denominatur reali.

Reazzjonijiet avversi oħrajn minhabba l-medicina minn esperjenza wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq  
Kien hemm rapporti mitluba u spontanji dwar epatossicità u hsara fil-fwied inkluz kolestasi, suffejra, epatite u disfunzjoni tal-fwied f'pazjenti ttrattati b'ciclosporin. Bosta mir-rapporti inkludew pazjenti b'komorbidite qawwija, imsejsa fuq kundizzjonijiet u fatturi mhawdin oħrajn inkluz kumplikazzjonijiet infettivi u komedikazzjonijiet b'potenzjal epatotossiku. F'xi kazijiet, l-aktar f'pazjenti bi trapjant, kienu rappurtati riżultati fatali (ara sezzjoni 4.4).

#### Nefrotossicità akuta u kronika

Pazjenti moghtija terapiji bl-inibitur calcineurin (CNI), inkluz ciclosporin u trattamenti mediċi li fihom iċ-ciclosporin, jinsabu f'riskju aktar ta' nefrotossicità akuta jew kronika. Kien hemm rapporti minn provi kliniċi u minn kundizzjonijiet wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq assoċjati mal-użu ta' Sandimmun. Kazijiet ta' nefrotossicità rappurtaw disturbi ta' omeostasi jonika, bħal iperkalemija, ipomagneżemija, u iperurikemija. Kazijiet li rappurtaw tibdiliet morfologiċi kroniċi inkludew jalinosi arterjali, atrofiya tubulari u fibrozi interstizzjali (ara sezzjoni 4.4).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studji kliniċi inkludew tfal minn sena li jużaw doża standard ta' ciclosporin bi profil ta' sigurtà komparabbli għall-adulti.

### **4.9 Doża eċċessiva**

L-LD<sub>50</sub> orali ta' ciclosporin hu ta' 2,329 mg/kg fil-ġrieden, 1,480 mg/kg fil-firien u >1,000 mg/kg fil-fniek. L-LD<sub>50</sub> mill-vina ta' ciclosporin hu ta' 148 mg/kg fil-ġrieden, 104 mg/kg fil-firien u 46 mg/kg fil-fniek.

#### Sintomi

L-esperjenza b'doża eċċessiva akuta ta' ciclosporin hi limitata. Doži orali ta' ciclosporin sa 10 g (madwar 150 mg/kg) kienu ttollerati b'konsegwenzi kliniċi relattivament żgħar, bħal rimettar, sturdament, uġiġħ ta' ras, takikardija u fi ftit pazjenti indeboliment ftit li xejn gravi imma reversibbli tal-funzjoni tal-kliwi. Madanakollu, kienu rappurtati sintomi serji ta' intossikazzjoni wara doża eċċessiva parenterali aċċidentali b'ciclosporin fi trabi tat-twelid prematuri.

#### Kura

Fil-kazijiet kollha ta' doża eċċessiva, wiehed għandu jipprovdi miżuri supportivi ġenerali u jkun hemm trattament sintomatiku. Emeżi sfurzata u tindif tal-istonku jistgħu jkunu ta' għajjuna jekk isehħu fl-ewwel ftit sigħat wara li l-medicina tittiehed mill-halq. Ciclosporin fil-biċċa l-kbira tiegħu mhuwiex dijalisabbli, lanqas ma jitneħħa sew b'emoperfuzjoni bil-faħam.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti immunosuppressivi, inibituri ta' calcineurin, Kodiċi ATC: L04AD01

Ciclosporin (magħruf ukoll bħala ciclosporin A) hu polipeptide ċikliku li fih 11-il aċdu aminiku. Hu aġent immunosuppressiv qawwi, li fl-animali jtawwal is-sopravivenza ta' trapjanti alloġeniċi tal-ġilda, il-qalb, il-kliwi, il-frixa, il-mudullun, il-musrana ż-żgħira jew il-pulmun. L-istudji jissuġġerixxu li ciclosporin jinibixxi l-iżvilupp ta' reazzjonijiet medjati b'ċellola, inkluz immunità allografika, sensitività eċċessiva kutanea tardiva, enċefalomjelite allergika sperimentali, artrite adjuvanti ta' Freund, marda tat-trapjant kontra r-riċevitur (GVHD), u wkoll l-produzzjoni ta' antikorpi

dependenti fuq iċ-ċellula T. Fuq livell ċellulari jinibixxi l-produzzjoni u l-helsien ta' limfokini inkluż ta' interleukin 2 (fattur ta' tkabbir taċ-ċellula T, TCGF). Jidher li ciclosporin jimblokka s-serħan tal-limfoċiti fil-fażi  $G_0$  u  $G_1$  taċ-ċiklu taċ-ċellula, u jinibixxi l-helsien ta' limfokini minhabba antigen bl-attivazzjoni taċ-ċelloli T.

L-evidenzi kollha disponibbli jissuġġerixxu li ciclosporin jaġixxi b'mod speċifiku u reversibbli fuq il-limfoċiti. Għall-kuntrarju ta' aġenti ċitostatiċi, ma jiddipressax l-emopojesi u ma għandux effett fuq il-funzjoni taċ-ċelluli fagoċitiċi.

Twettku b'suċċess trapjanti ta' organi solidi u tal-mudullun f'raġel li kien qed juża ciclosporin sabiex jipprevjeni u jitratta r-riġettar u l-GVHD. Ciclosporin intuża b'suċċess kemm ma' riċevituri ta' trapjant tal-fwied pożittivi għall-virus tal-epatite C (HCV) u negattivi għal HCV. Dehru wkoll il-benefiċċji tat-terapija b'ciclosporin f'varjetà ta' kundizzjonijiet magħrufa, jew li jistgħu jitqiesu li huma ta' oriġini awtoimmuna.

Popolazzjoni pedjatrika: Intwera li ciclosporin hu effikaċji fil-każ ta' sindrome nefrotika dipendenti fuq steroidi.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Distribuzzjoni

Ciclosporin jinfirx fil-biċċa l-kbira tiegħu barra mill-volum tad-demem, b'medja apparenti tal-volum tad-distribuzzjoni ta' 3.5l/kg. Fid-demem, 33 sa 47% jinsab fil-plasma, 4 sa 9% fil-limfoċiti, 5 sa 12% fil-granuloċiti, u 41 sa 58% fl-eritroċiti. Fil-plasma, madwar 90% jehel mal-proteini, l-aktar mal-lipoproteini.

### Bijotrasformazzjoni

Ciclosporin hu fil-biċċa l-kbira tiegħu metabolizzat f'madwar 15-il metabolit. Il-metaboliżmu jsehh l-aktar fil-fwied permezz taċ-ċitokromu P450 3A4 (CYP3A4), u l-mogħdijiet ewlenin tal-metaboliżmu jikkonsistu f'mono- u di-idroksilazzjoni u N-demetilazzjoni f'pożizzjonijiet varji tal-molekula. Il-metaboliti kollha identifikati s'issa fihom l-istruttura peptide intatta tal-komponenti parentali; uħud għandhom attività immunosuppressiva dghajfa (sa wieħed minn kull għaxra tal-medicina mhux mibdula).

### Eliminazzjoni

Hemm varjabbiltà qawwija fid-dejta rrapportata dwar l-eliminazzjoni tal-*half-life* terminali ta' ciclosporin, u dan jiddependi mill-eżami applikat u l-popolazzjoni mmirata. Il-*half-life* terminali tvarja minn 6.3 sigħat f'voluntiera b'saħħithom sa 20.4 sigħat f'pazjenti b'mard gravi tal-fwied. L-eliminazzjoni hi primarjament bilari, b'6% biss tad-doża meħuda mill-halq tgħaddi mal-awrina, u b'anqas minn 1% f'forma mhux mibdula (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4). L-eliminazzjoni tal-*half-life* f'pazjenti bi trapjant tal-kliwi kienet ta' madwar 11-il siegħa, b'medda ta' bejn 4 u 25 siegħa.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi*

Fi studju mwettaq fost pazjenti b'insuffiċjenza renali terminali, it-tnehhija sistemika kienet ta' madwar żewġ terzi tal-medja tat-tnehhija sistemika f'pazjenti bi kliwi jahdmu b'mod normali. Anqas minn 1% tad-doża mogħtija titneħħa b'dijalisi.

#### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

Jista' jkun hemm żieda ta' madwar darbtejn għal tliet darbiet fl-espożizzjoni ta' ciclosporin f'pazjenti b'disfunzjoni epatika. Fi studju mwettaq fost pazjenti b'mard tal-fwied gravi b'ċirrozi ppruvata b'bijopsija, il-*half life* terminali kien ta' 20.4 sigħat (medda ta' bejn 10.8 u 48.0 sigħat) imqabbel mas-7.4 sa 11.0 sigħat f'suġġetti b'saħħithom.

### Popolazzjoni pedjatrika

Hemm ftit dejta farmakokinetika minn pazjenti pedjatriċi mogħtija Sandimmun Neoral jew Sandimmun. Fi 15-il pazjenti bi trapjant tal-kliwi li għandhom bejn tliet snin u sittax-il sena, it-

tnehhija ta' ciclosporin mid-demmm shih wara l-ghoti ta' Sandimmun fil-vina kien ta'  $10.6 \pm 3.7$  ml/min/kg (test kimiku: Cyclo-trac specifiku RIA). Fi studju ta' 7 pazjenti bi trapjant li ghandhom bejn sentejn u sittax-il sena, it-tnehhija ta' ciclosporin kienet minn 9.8-15.5 ml/min/kg. F'9 pazjenti bi trapjant li ghandhom bejn 0.6 u 5.6 snin, it-tnehhija kienet ta'  $9.3 \pm 5.4$  ml/min/kg (test kimiku: HPLC). Imqabbel ma' popolazzjonijiet adulti bi trapjant, id-differenzi fil-bijodisponibbiltà bejn Sandimmun Neoral u Sandimmun f'pazjenti pedjatriki jikkumparaw ma' dawh osservati fl-adulti.

### 5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ciclosporin ma' wera l-ebda evidenza ta' effetti mutagenici jew teratogenici f' sistemi ta' testijiet standard b' applikazzjoni orali (il-firien sa 17 mg/kg/kuljum u l-fniek sa 30 mg/kg/kuljum oralment). F' dozi tossici (il-firien sa 30 mg/kg/kuljum u l-fniek sa 100 mg/kg/kuljum oralment), ciclosporin kien tossiku għall-embrijun u l-fetu kif deher permezz ta' zieda fil-mortalità ta' qabel u wara t-twelid, u naqqas il-piż tal-fetu flimkien ma' difetti skelettrici relatati.

F'żewġ studji ta' riċerka ppubblikati, l-espożizzjoni tal-fniek għal ciclosporin *in utero* (10 mg/kg/kuljum minn taht il-ġilda) wrew għadd imnaqqas ta' nefroni, ipertrofija renali, pressjoni għolja sistemika, u insufficjenza renali progressiva sa 35 ġimgħa ta' età. Firien tqal mogħtija 12 mg/kg/kuljum ciclosporin mill-vina (darbtejn id-doża rakkomandata għall-bnedmin mill-vina) kellhom feti b' inċidenza miżjuda ta' diffett septali ventrikulari. Dawn is-sejbiet ma' dehrux fi speċi oħrajn u r-relevanza tagħhom għall-bnedmin mhijiex magħrufa. Fi studji fuq firien irġiel u nisa ma' ntweriex li kien hemm indebiliment fil-fertilità.

Ciclosporin kien ittestjat waqt numru ta' testijiet *in vitro* u *in vivo* dwar il-ġenotossicità mingħajr ma' ntweri li kien hemm potenzjal mutageniku rilevanti klinikament.

Twettqu studji karċinogenetici fost firien u ġrieden irġiel u nisa. Fi studju fuq il-ġrieden li dam għaddej 78 ġimgħa, b' dozi ta' 1, 4, u 16 mg/kg/kuljum, instab li kien hemm evidenza ta' tendenza sinjifikanti statistikament ta' limfomi limfoċiti fin-nisa, u l-inċidenza ta' karċinomi epatoċellulari fl-irġiel mogħtija nofs id-doża qabżet b' qawwa il-valur ta' kontroll. Fl-istudju fost il-firien li dam għaddej 24 xahar b' doża ta' 0.5, 2, u 8 mg/kg/kuljum, l-adenoma taċ-ċelloli pankreatici islet qabżet b' qawwa r-rata ta' kontroll fil-livell baxx tad-doża. Il-karċinomi epatoċellulari u l-adenomi taċ-ċelluli pankreatici islet ma' kenux relatati mad-doża.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

Ethanol anhydrous

Macrogolglycerol ricinoleate/polyethoxylated castor oil

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Sandimmun konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih macrogolglycerol ricinoleate/polyethoxylated castor oil, li jistgħu jikkawżaw tqaxxir ftalati li jiġi mill-kloru tal-polivinil. Jekk hemm, għandhom jintużaw kontenituri tal-ħġieġ għall-infużjoni. Fliexken tal-plastik għandhom jintużaw biss jekk joqogħdu għar-rekwiżiti dwar "Kontenituri sterili tal-plastik għal demm uman u komponenti tad-demmm" jew "Kontenituri sterili vojta magħmula minn kloru tal-polivinil plastizzizzat għal demm uman u komponenti tad-demmm" tal-Farmakopea Ewropea. Il-kontenituri u t-tappijiet ma' jridx ikollhom żejt tas-silikon u sustanzi mxahħma.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

### 6.4 Prekawżjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna. Aħżen fil-pakkett oriġinali. Galadarba l-kunjett jinfetħ, il-kontenut għandu jintuża minnufih. Wara li tithallat, is-soluzzjoni għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, il-kundizzjonijiet li fiha tinhażen u kemm iddum maħżuna huma r-responsabbiltà ta' min qed jużaha u m'għandhiex tinhażen għal aktar minn 24 siegħa u t-temperatura trid tkun ta' bejn 2 u 8°C, sakemm it-tahlit ma sehħx taht kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u vvalidati.

#### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Kunjett tal-ħġieg mhux ikkulurit (tip I).  
[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor**

Il-konċentrat għandu jithallat bejn 1:20 u 1:100 ma' soluzzjoni salina normali jew ma' 5% glukosju, u jingħata bil-mod bħala infużjoni mill-vina fuq medda ta' madwar sagħtejn u 6 sigħat. Soluzzjonijiet għal infużjoni mhallta għandhom jintremew fi żmien 24 siegħa.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

### **7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

### **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

### **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

### **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku {isem tal-Istat Membru/Aġenzija}

## **TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sandimmun u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 25 mg kapsuli rotob  
Sandimmun u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 50 mg kapsuli rotob  
Sandimmun u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 100 mg kapsuli rotob

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Ciclosporin

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Ciclosporin

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ethanol (ara l-fuljett għal aktar tagħrif).

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula, ratba

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**8. DATA TA' SKADENZA**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sandimmun u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 25 mg kapsuli rotob  
Sandimmun u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 50 mg kapsuli rotob  
Sandimmun u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 100 mg kapsuli rotob

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Ciclosporin

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem}

**3. DATA TA' SKADENZA**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**4. NUMRU TAL-LOTT**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**5. OHRAJN**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-KARTUNA U TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sandimmun u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 100 mg/ml soluzzjoni orali

[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Ciclosporin

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull ml fih 100 mg ciclosporin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ethanol (ara l-fuljett għal aktar tagħrif).

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni orali li fiha 100 mg ciclosporin għal kull mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**8. DATA TA' SKADENZA**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Sandimmun u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 50 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Ciclosporin

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA**

Kull ampulla fiha 50 mg/ml ciclosporin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: Ethanol anidru, macrogolglycerol ricinoleate/polyethoxylated castor oil

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 50 mg ciclosporin f'kull ml.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Għoti fil-vini

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**8. DATA TA' SKADENZA**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Ara Anness I – Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**13. NUMRU TAL-LOTT**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN<br/>TIKKETTA</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| <b>1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA</b> |
|---------------------------------------------------------------|

Sandimmun u ismijiet assoċjati (ara Anness I) 50 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
[Ara Anness I - Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

Ciclosporin  
Użu fil-vini

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA</b> |
|------------------------------------------|

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

|                             |
|-----------------------------|
| <b>3. DATA TA' SKADENZA</b> |
|-----------------------------|

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. NUMRU TAL-LOTT</b> |
|--------------------------|

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

|                                                                  |
|------------------------------------------------------------------|
| <b>5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI</b> |
|------------------------------------------------------------------|

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

|                  |
|------------------|
| <b>6. OHRAJN</b> |
|------------------|

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## **FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>Sandimmun 25 mg kapsuli rotob</b>  |
| <b>Sandimmun 50 mg kapsuli rotob</b>  |
| <b>Sandimmun 100 mg kapsuli rotob</b> |

ciclosporin

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

### F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Sandimmun u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sandimmun
3. Kif għandek tiehu Sandimmun
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Sandimmun
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

## 1. X'inhum Sandimmun u għalxiex jintuża

### X'inhum Sandimmun

L-isem tal-medicina tiegħek hu Sandimmun. Fih is-sustanza attiva ciclosporin. Dan jappartjeni għal grupp ta' medicini msejnin agenti immunosuppressivi. Dawn il-medicini jintużaw biex ibaxxu r-reazzjonijiet immuni tal-ġisem.

### Għaliex jintuża Sandimmun u kif jaħdem Sandimmun

- **Jekk kellek trapjant ta' organu, trapjantazzjoni tal-mudullun u taċ-ċelluli staminali, il-funzjoni ta' Sandimmun hi li jikkontrolla s-sistema immuni ta' ġismek.** Sandimmun ma jhallix li l-organi ttrapjantati jkunu riġettati billi jimblokka l-iżvilupp ta' ċerti ċelloli li normalment jattakkaw it-tessut ittrapjantat.
- **Jekk għandek marda awtoimmuna**, li minhabba fiha r-rispons immuni ta' ġismek jattakka l-istess ċelluli ta' ġismek, Sandimmun iwaqqaf din ir-reazzjoni immuni. Dawn il-mardiet jinkludu problemi tal-ġajin li jheddu l-vista (endogenous uveitis, inkluż uveitis ta' Behçet), każijiet gravi ta' ċerti mardiet tal-ġilda (dermatite atopika, jew ekzema, u psorajsi), artrite rewmatojde gravi u mard tal-kliwi msejjah sindrome nefrotika.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sandimmun

Jekk qed tiehu Sandimmun wara trapjant jista' jiktibhulek biss tabib tal-esperjenza fit-trapjanti u/jew mard awtoimmuni.

Il-parir f'dan il-fuljett jista' jvarja skont jekk hux qed tiehu l-medicina minhabba trapjant jew minhabba marda awtoimmuni.

Imxi sew mal-istruzzjonijiet kollha li tak it-tabib tiegħek. Dawn jistghu jkunu differenti mit-tagħrif ġenerali li hemm f'dan il-fuljett.

### **Tehux Sandimmun:**

- jekk int allergiku ghal ciclosporin jew ghal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- ma' prodotti li fihom *Hypericum perforatum* (St. John's Wort).
- ma' prodotti li fihom *dabigatran etexilate* (użat biex jevita emboli fid-demm wara operazzjoni) jew *bosentan* u *aliskiren* (użati biex inaqqsu l-pressjoni għolja).

Tehux Sandimmun u **ghid lit-tabib tiegħek** jekk dan ta' hawn fuq jghodd ghalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Sandimmun.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

#### **Qabel ma tiehu u waqt li qed tiehu Sandimmun, ghid lit-tabib tiegħek minnufih:**

- jekk għandek sinjali ta' infezzjoni, bhal deni jew griżmejn homor. Sandimmun irażżan is-sistema immuni u jista' wkoll jaffettwa l-hila ta' ġismek li jiġġieled kontra l-infezzjonijiet.
- jekk għandek problemi fil-fwied.
- jekk għandek problemi fil-kliewi. It-tabib tiegħek se jwettaq testijiet regolari tad-demm u jista' jbidel id-doża tiegħek jekk meħtieġ.
- jekk tiżviluppa pressjoni għolja tad-demm. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-pressjoni tad-demm b'mod regolari u jista' jagħtik medicina biex tbaxxi l-pressjoni tad-demm jekk meħtieġ.
- jekk għandek livelli baxxi ta' manjeżju f'ġismek. It-tabib tiegħek jista' jagħtik supplimenti ta' manjeżju x'tiehu, b'mod speċjali eżatt wara l-operazzjoni tiegħek jekk kellek trapjant.
- jekk għandek livelli għoljin ta' potassju f'ġismek.
- jekk għandek il-gotta.
- jekk teħtieġ tilqima.

Jekk kwalunkwe wieħed minn dawn ta' hawn fuq tghodd ghalik qabel jew matul it-trattament b'Sandimmun, ghid minnufih lit-tabib tiegħek.

#### **Protezzjoni mid-dawl tax-xemx u mix-xemx**

Sandimmun irażżan is-sistema immuni tiegħek. Dan iżidlek ir-riskju li tiżviluppa kanċers, b'mod partikulari tal-ġilda u tas-sistema limfatika. Għandek tillimita l-ammont ta' hin li tagħmel fix-xemx u d-dawl tal-UV billi:

- Tilbes hwejjeġ protettivi xierqa.
- Tapplika spiss krema kontra x-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Sandimmun:

- jekk għandek jew qatt kellek xi problemi b'rabta mal-alkoħol.
- jekk tbat minn epilessija.
- jekk għandek xi problemi fil-fwied.
- jekk inti tqila.
- jekk qed tredda'.
- jekk din il-medicina qed tingħata lil tfal żgħar.

Jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tghodd ghalik (jekk m'intix ċert), ghid lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Sandimmun. Dan għaliex din il-medicina fiha l-alkoħol (ara s-sezzjoni ta' hawn taht, "Sandimmun fih l-ethanol").

#### **Monitoraġġ waqt it-trattament tiegħek b'Sandimmun**

It-tabib tiegħek se jiċċekkja:

- **il-livelli ta' ciclosporin fid-demm tiegħek**, b'mod speċjali jekk kellek trapjant,
- **il-pressjoni tad-demm** qabel ma tibda t-trattament tiegħek u b'mod regolari waqt it-trattament,
- kemm **il-fwied u l-kliewi** tiegħek qed jahdmu sew,
- **il-lipidi fid-demm (xahmijiet)** tiegħek.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Sandimmun jew ghala ngħatatlek din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

### **Barra minn hekk, jekk qed tiehu Sandimmun minhabba marda mhux b'rabta ma' trapjant**

(uveitis intermedjarja jew posterjuri u uveitis ta' Behçet, dermatite atopika, artrite reumatoidje gravi jew sindrome nefrotiku), teħux Sandimmun:

- jekk għandek problema ta' fwied (hlief sindrome nefrotiku).
- jekk għandek infezzjoni li mhijiex ikkontrollata bil-medicina.
- jekk għandek xi tip ta' kanċer.
- jekk għandek pressjoni għolja tad-demmi (ipertensjoni) li mhijiex ikkontrollata bil-medicina. Jekk ikollok pressjoni għolja tad-demmi waqt it-trattament u ma tistax tkun ikkontrollata, Sandimmun għandu jitwaqqaf mit-tabib tiegħek.

Tegħux Sandimmun jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tgħodd għalik. Jekk m'intix ċert, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Sandimmun.

Jekk qed tingħata kura għall-uveitis ta' Behçet, it-tabib tiegħek se jiċċekkja u b'mod aktar mill-qrib jekk għandek sintomi newroloġiċi (eżempju: qed tinsa aktar, tibdil fil-personalità li tidher mal-medda taż-żmien, disturbi psikjatriċi jew fil-burdata, sensazzjoni ta' hruq fir-riglejn u d-dirghajn, tnaqqis tas-sensazzjoni fir-riglejn u d-dirghajn, sensazzjoni ta' tneħħim fir-riglejn u d-dirghajn, dgħufija fir-riglejn u d-dirghajn, disturbi mal-mixi, uġiġh ta' ras b'dardir u rimettar jew mingħajr, disturbi fil-vista inkluż moviment ristrett tal-ballun tal-ghajn).

It-tabib tiegħek se jiċċekkja mill-qrib jekk inti anzjan u qed tingħata trattament għal psorajsi jew dermatite atopika. Jekk ingħatajt Sandimmun biex tittratta l-psorajsi jew id-dermatite atopika li għandek, m'għandekx toqgħod fir-raġġi UVB jew tkun espost għal fototerapija waqt it-trattament.

### **Tfal u adoloxxenti**

Sandimmun m'għandux jingħata lil tfal minhabba mard mhux relatat ma' trapjant, hlief għat-trattament tas-sindrome nefrotiku.

### **Popolazzjoni anzjana (minn 65 sena 'l fuq)**

Teżisti esperjenza limitata b'Sandimmun f'pazienti anzjani. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja kemm qed jahdmu sew il-kliwi tiegħek. Jekk għandek aktar minn 65 sena u għandek psorajsi jew dermatite atopika, għandek tingħata trattament biss b'Sandimmun jekk il-kundizzjoni tiegħek hi gravi b'mod partikulari.

### **Mediċini oħra u Sandimmun**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina oħra.

B'mod partikulari għid lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi wahda mill-mediċini li ġejjin kemm qabel it-trattament b'Sandimmun u kemm waqtu:

- Mediċini li jistgħu jaffettwaw il-livelli tiegħek tal-potassju. Dawn jinkludu mediċini li fihom il-potassju, supplimenti tal-potassju, pilloli tal-ilma (dijuretici) msejnin dijuretici b'potassju meqjus, u xi mediċini li jibaxxu l-pressjoni tad-demmi tiegħek.
- Methotrexate. Dan jintuża biex jikkura tumuri, psorajsi gravi u artrite reumatoidje gravi.
- Mediċini li jistgħu jżidu jew inaqqsu l-livell ta' ciclosporin (is-sustanza attiva ta' Sandimmun) f'demmek. It-tabib tiegħek jaf jiċċekkja l-livell ta' ciclosporin fid-demmi tiegħek malli tibda t-trattament ma' mediċini oħrajn jew twaqqfu.
  - Mediċini li jistgħu jżidu l-livell ta' ciclosporin fid-demmi tiegħek jinkludu: antibjotiċi (bħal erythromycin jew azythromycin), antifungali (voriconazole, itraconazole), mediċini użati għal problem tal-qalb jew pressjoni għolja tad-demmi (diltiazem, nicardipine, verapamil, amiodarone), metoclopramide (użat biex iwaqqaf id-dardir), kontraċettivi orali, danazol (użat biex jittratta problemi menstruwali), mediċini użati biex jikkuraw il-gotta (allopurinol), aċidi koliċi u derivattivi (użati biex jittrattaw il-ġebbla), inibituri protease użati biex tkun ittrattata l-HIV, imatinib (użat biex jikkura l-lewċemija jew it-tumuri), colchicine, telaprevir (użat biex jittratta l-epatite C).
  - Mediċini li jistgħu jnaqqsu l-livell ta' ciclosporin fid-demmi tiegħek jinkludu: barbiturates (użati biex jgħinuk torqod), xi mediċini antikonvulsanti (bħal carbamazepine jew

phenytoine), octreotide (użat biex jittratta akromegaliya jew tumuri newroendokriniċi fl-imsaren), antimediċini antibatterici użati biex jittrattaw it-tuberkolożi, orlistat (użat biex jgħinek tiflel il-piż), mediċini tal-hxejjex li fihom St. John's wort, ticlopidine (użat wara puplesija), ċerti mediċini li jibaxxu l-pressjoni tad-demm tiegħek (bosentan), u terbinafine (mediċina antifungali użata biex tittratta infezzjonijiet tas-swaba' u d-dwiefer).

- Mediċini li jistghu jaffettwaw il-kliewi tiegħek. Dawn jinkludu: mediċini antibatterici (gentamycin, tobramycin, ciprofloxacin), mediċini antifungali li fihom amphotericin B, mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina li fihom trimethoprim, mediċini għall-kanċer li fihom melphalan, mediċini użati biex ibaxxu l-ammont ta' aċdu fl-istonku tiegħek (inibituri tal-hruġ tal-aċdu tar-riċettur H<sub>2</sub> tat-tip antagonist), tacrolimu, pilloli li jrażżnu l-uġiġħ (mediċini antiinfjammatorji mhux steroidi bħal diclofenac), mediċini tal-aċidi fibriċi (użati biex jibaxxa l-ammont ta' xaham fid-demm).
- Nifedipine. Dan jintuża biex jittratta l-pressjoni għolja fid-demm u l-uġiġħ tal-qalb. Jista' jintefahlek il-hanek li jista' jikber għal fuq snienek jekk qed tiehu nifedipine waqt li qed tingħata trattament b'cyclosporin.
- Digoxin (użat biex jittratta problemi tal-qalb), mediċini li jibaxxu l-kolesterol (inibituri reductivi HMG-CoA msejhin ukoll statini), prednisolone, etoposide (użat biex jittratta l-kanċer), repaglinide (mediċina kontra d-dijabete), immunosuppressivi (everolimus, sirolimus), ambrisentan u mediċini speċifikament kontra l-kanċer imsejhin anthracyclines (bħal doxorubicin).

Jekk xi wiehied minn dawn ta' hawn fuq jgħodd għalik (jekk m'intix ċert), kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Sandimmun.

### **Sandimmun m' ikel u xorb**

Tehux Sandimmun mat-tornga jew mal-meraq tat-tronga. Dan minhabba li dawn jistghu jaffettwaw kif jahdem Sandimmun.

### **Tqala u treddigh**

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. It-tabib tiegħek għandu jiddiskuti miegħek x'jistghu jkunu r-riskji jekk tiehu Sandimmun waqt it-tqala.

- **Għid lit-tabib tiegħek jekk tqila jew għandek il-hsieb li tohroġ tqila.** L-esperjenza ta' Sandimmun fit-tqala hi limitata. Kollox ma' kollox, Sandimmun m'għandux jittiehed waqt it-tqala. Jekk jehtieglek tiehu din il-mediċina, it-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek il-benefiċċji u r-riskji li jista' jkun hemm jekk tehodha waqt it-tqala.
- **Jekk qed tredda', għid lit-tabib tiegħek.** It-treddigh mhuwiex irrakkomandat waqt li qed tkun ittrattat b'Sandimmun. Dan għaliex cyclosporin, is-sustanza attiva, tgħaddi għall-halib tas-sider. Dan jista' jaffettwa t-tarbija tiegħek.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Sandimmun fih l-alkohol. Dan jista' jaffettwa l-hila biex issuq u thaddem magni

### **Sandimmun fih l-ethanol.**

Sandimmun fih madwar 12.0 vol. % ethanol (alkohol), li jikkorrispondi għal 500 mg kull doża użata f'pazjenti bi trapjant. Dan hu kwazi daqs 15 ml birra jew 5 ml nbid kull doża.

L-alkohol jista' jkun ta' hsara jekk għandek problemi b'rabta mal-alkohol, epilessija, hsara fil-mohh, problemi fil-fwied jew jekk inti tqila jew qed tredda'. Din il-mediċina tista' tkun ta' hsara jekk tingħata lit-tfal.

### **Sandimmun fih żejt ir-riġnu.**

Sandimmun fih żejt ir-riġnu, li jista' jikkawża skumdità u dijarrea.

### **Sandimmun contains sorbitol**

Jekk għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, għarraf lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-mediċina.

### 3. Kif ghandek tiehu Sandimmun

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem ghandek taččerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju. Tehux aktar mid-doża rrakkomandata.

Id-doża ta' din il-medicina se tkun aġġustata mit-tabib tieghek kif jixraq skont il-bżonnijiet individwali tieghek. Ammont esaġerat minn din il-medicina jista' jaffettwalek l-kliwi. Se jsirulek testijiet tad-demem regolari u se jkollok iżżur l-isptar regolari wkoll, b'mod speċjali wara trapjant. Dan se jaghtik l-opportunità li titkellem mat-tabib tieghek dwar it-trattament li qed tinghata u titkellem dwar xi problemi li jista' jkollok.

#### Kemm ghandek tiehu Sandimmun

It-tabib tieghek jaħdimlek l-aħjar doża għalik ta' Sandimmun. Dan jiddependi mill-piż tieghek u għala qed tiehu l-medicina. It-tabib tieghek se jgħidlek ukoll kemm ghandek tiehu l-medicina tieghek spiss.

- **Fl-adulti:**

- Trapjantazzjoni tal-organi, tal-mudullun jew tač-čelluli staminali**

- Id-doża totali għal kuljum hi normalment ta' bejn 2 mg u 15 mg għal kull kilo tal-piż tieghek. Din tinqasam f'żewġ doži.
    - Normalment, doži akbar jintużaw qabel it-trapjant u eżatt warajh. Doži aktar baxxi jintużaw għaladarba l-organu ttrapjantat jew il-mudullun ikunu stabbiliti.
    - It-tabib tieghek se jaġġusta d-doża tieghek għal wahda ideali għalik. Biex isir dan, it-tabib tieghek jaf ikollu bżonn li jagħmiliek xi testijiet tad-demem.

- Endogenous uveitis**

- Id-doża totali għal kuljum hi normalment ta' bejn 5 mg u 7 mg għal kull kilo tal-piż tieghek. Din tinqasam f'żewġ doži.

- Sindrome nefrotiku**

- Id-doża shiħa kuljum għall-adulti hi normalment 5 mg għal kull kilo tal-piż tal-individwu. Din tinqasam f'żewġ doži. F'pazjenti bi problemi tal-kliwi, l-ewwel doża li tittiehed kuljum m'għandhiex tkun aktar minn 2.5 mg għal kull kilo tal-piż tal-individwu.

- Artrite rewkatojde gravi**

- Id-doża totali għal kuljum hi normalment ta' bejn 3 mg għal kull kilo tal-piż tieghek u 5 mg għal kull kilo tal-piż tieghek. Din tinqasam f'żewġ doži.

- Psorjasi u dermatite atopika**

- Id-doża totali għal kuljum hi normalment ta' bejn 2.5 mg għal kull kilo tal-piż tieghek u 5 mg għal kull kilo tal-piż tieghek. Din tinqasam f'żewġ doži.

- **Fit-tfal**

- Sindrome nefrotiku**

- Id-doża shiħa kuljum għat-tfal hi normalment 6 mg għal kull kilo tal-piż tal-individwu. Din tinqasam f'żewġ doži. F'pazjenti bi problemi tal-kliwi, l-ewwel doża li tittiehed kuljum m'għandhiex tkun aktar minn 2.5 mg għal kull kilo tal-piż tal-individwu.

Imxi eżatt mal-istruzzjonijiet li jaghtik it-tabib tieghek u qatt m'għandek tbiddel id-doża minn jeddek, anke qed thossok tajjeb.

#### Jekk it-tabib tieghek jaqilbek minn formulazzjoni orali għal ohra ta' ciclosporin

Wara li taqleb minn formulazzjoni orali wahda ta' ciclosporin għal ohra:

- It-tabib tieghek se jiččekkjak aktar mill-qrib għal perjodu qasir ta' żmien.
- Jaf ikollok xi effetti sekondarji. Jekk dan isehh, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Id-doża tieghek jaf ikollha bżonn titbiddel. Qatt m'għandek taqbad u tbiddel id-doża minn jeddek, sakemm ma jkunx qallek tagħmel hekk it-tabib.

#### Meta tiehu Sandimmun

Hu Sandimmun **fl-istess hin kuljum**. Dan hu importanti ħafna jekk kellek trapjant.

### **Kif tiehu Sandimmun**

Id-doži tieghek ta' kuljum ghandhom dejjem jittiehdu bhala 2 doži separati. Aqla' l-kapsuli mill-folja. Ibla' l-kapsuli shah mal-ilma.

### **Kemm ghandek iddum tiehu Sandimmun**

It-tabib tieghek ghandu jghidlek sa kemm ghandek tibqa' tiehu Sandimmun. Dan jiddependi jekk intix qed tiehdu wara trapjant jew biex tikkura kundizzjoni gravi tal-ġilda, artrite reumatojde, uveitis jew sindrome nefrotiku. F'każ ta' raxx gravi, it-trattament normalment idum 8 ġimghat.

Ghandek tibqa' tuża Sandimmun sakemm jghidlek it-tabib tieghek.

Jekk ghandek xi mistoqsijiet dwar għal kemm żmien ghandek tibqa' tiehu Sandimmun, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

### **Jekk tiehu Sandimmun aktar milli suppost**

Jekk bi żball tiehu ż-żejjed mill-medicina tieghek, kellem minnufih lit-tabib tieghek jew mur fl-eqreb ċentru ta' emergenza. Jaf ikollok bżonn ta' attenzjoni medika.

### **Jekk tinsa tiehu Sandimmun**

- Jekk tinsa tiehu xi doża, hudha minnufih malli tiftakar. Madanakollu, jekk ikun kważi l-hin biex tiehu d-doża li jmissek, aqbez id-doża maqbuża. Wara kompli bħal qabel.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

### **Jekk tieqaf tiehu Sandimmun**

Tieqaf tiehu Sandimmun sakemm ma jghidlekx tagħmel dan it-tabib tieghek.

Ibqa' hu Sandimmun anke jekk qed thossok tajjeb. Jekk twaqqaf it-trattament tieghek b'Sandimmun tista' żżid ir-riskju li l-organu ttrapjantat tieghek jiġi rriġettat.

Jekk ghandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

### **Uhud mill-effetti sekondarji jafu jkunu gravi**

**Għid minnufih lit-tabib tieghek** jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Bħal kull medicina oħra li taġixxi fuq is-sistema immuni, ciclosporin jista' jinfluwenza l-hila ta' ġismek li jiġġielek kontra l-infezzjonijiet u jista' jikkawża tumuri jew kanċers oħrajn, b'mod partikulari tal-ġilda. Sinjali ta' infezzjoni jistgħu jkunu deni jew grizmejn homor.
- Tibdiliet fil-vista, telf ta' kooridinazzjoni, thossok imferfex, titlef il-memorja, diffikultà biex titkellem jew tifhem dak li qed jghid haddiehor, u muskoli mdgħajfin. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni tal-mohħ imsejha lewkoenċefalopatija multifokali progressiva.
- Problemi tal-mohħ b'sinjali bħal aċċessjonijiet, konfużjoni, thossok mitluf, tirreagixxi anqas, tibdiliet fil-personalità, thossok aġitat, nuqqas ta' rqaq, tibdiliet fil-vista tieghek, għama, koma, paralizi ta' parti minn ġismek jew kollu, għonq iebes, nuqqas ta' kooridinazzjoni b'taħdit u movimenti tal-ghajn li mhumx tas-soltu, jew mingħajrhom.
- Nefha fuq wara tal-ghajn. Dan jista' jwassal għal vista mċajpra. Jista' jaffettwa wkoll il-vista tieghek minhabba pressjoni oghla f'rasek (ipertensjoni intrakranjali beninna).
- Problemi u ħsara fil-fwied b'ġilda u għajnejn sofor, dardir, nuqqas ta' aptit u awrina skura, jew mingħajrhom.
- Problemi tal-kliwi, li jistgħu jnaqqsu bil-bosta l-ammont ta' awrina li tagħmel.
- Nuqqas fil-livell ta' ċelloli homor fid-demem jew plejtlits. Is-sinjali jinkludu ġilda ċassa, thossok għajjen, taqta' nifsek, tagħmel awrina skura (dan hu sinjali li ċ-ċelloli l-homor tad-demem qed

jtkissru), tbengil jew fsada minghajr raġunijiet ovgji, thossok imhawwad, thossok mifxul, thossok anqas alert u jkollok problemi fil-kliwi.

### **Effetti sekondarji ohrajn jinkludu:**

**Effetti sekondarji komuni hafna:** *Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10.*

- Problemi fil-fwied.
- Pressjoni għolja fid-demm.
- Uġiġħ ta' ras.
- Ġismek jitriegħed minghajr ma tista' tikkontrollah.
- Tkabbir eċċessiv ta' pil fuq ġismek u wiċċek.
- Livell għoli ta' lipidi fid-demm tiegħek.

Jekk kwalunkwe wieħed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tiegħek.**

**Effetti sekondarji komuni:** *Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jaffettwaw bejn pazjent u għaxar pazjenti f'kull 100.*

- Aċċessjonijiet.
- Problemi fil-fwied.
- Livell għoli ta' zokkor fid-demm tiegħek.
- Gheja.
- Nuqqas ta' aptit.
- Nawsea (thossok imdardar), rimettar, uġiġħ fl-addome, konstipazzjoni, dijarrea.
- Tkabbir eċċessiv ta' pil.
- Akne, fwawar.
- Deni.
- Livell baxx ta' ċelloli ħomor fid-demm.
- Thoss titrix jew tmemnim.
- Uġiġħ fil-muskoli tiegħek, spażmi fil-muskoli.
- Ulċera fl-istonku.
- Tkabbir ta' laham żejjed mal-hanek u li jgħattilek snienek.
- Livell għoli ta' aċdu uriku jew potassju fid-demm tiegħek, livelli baxxi ta' manjeżju fid-demm tiegħek.

Jekk kwalunkwe wieħed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tiegħek.**

**Effetti sekondarji mhux komuni:** *Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jaffettwaw bejn pazjent u 10 pazjenti f'kull 1,000.*

- Sintomi ta' disturbi fil-moħħ li jinkludu aċċessjonijiet f'daqqa, konfużjoni mentali, nuqqas ta' rqaq, disorjentazzjoni, disturb fil-vista, tintilef minn sensik, thoss l-estrematajiet dgħajfin, diffikultà fil-movimenti.
- Raxx.
- Nefha ġenerali.
- Żieda fil-piż.
- Livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm, livell baxx ta' plejtlits fid-demm tiegħek li jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada.

Jekk kwalunkwe wieħed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tiegħek.**

**Effetti sekondarji rari:** *Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jaffettwaw bejn pazjent u għaxar pazjenti f'kull 10,000.*

- Problemi fin-nervituri li jwasslu biex thoss is-swaba' ta' idjek u ta' saqajrk imtarrxin jew inemmu.
- Infjammazzjoni tal-frixa b'uġiġħ qawwi fin-naħa ta' fuq tal-istonku.
- Muskoli dgħajfin, titlef is-saħħa fil-muskoli, uġiġħ fil-muskoli ta' riglejk jew idejk jew fi kwalunkwe post f'ġismek.

- Qerda taċ-ċelluli l-homor tad-dem, li tinvolvi problemi fil-kliewi b'sintomi bħalma huma nefha fil-wiċċ, fl-istonku, fl-idejn u/jew fis-sieq, tnaqqis fl-awrina mgħoddija, diffikultà biex tiehu n-nifs, ugiġh f'sidrek, aċċessjonijiet, tintilef minn sensik.
  - Tibdiliet fiċ-ċiklu menstrwali, tkabbir tas-sider fl-irġiel.
- Jekk kwalunkwe wieħed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tiegħek**.

**Effetti sekondarji rari hafna:** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jaffettwaw bejn pazjent u għaxar pazjenti f'kull 100,000.

- Nefha fuq wara tal-ghajn li tista' tkun assoċjata ma' zieda fil-pressjoni fir-ras u disturbi fil-vista. Jekk dan jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tiegħek**.

**Effetti sekondarji ohrajn bi frekwenza mhux magħrufa:** Ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-dejta disponibbli.

- Problemi serji fil-fwied li jinvolvi, jew ma jinvolvi, li l-ghajnejn jew il-ġilda jisfaru, nawsea (thossok imdardar), telf ta' aptit, awrina ta' lewn skur, nefha fil-wiċċ, fis-sieq, fl-idejn u/jew ma' ġismek kollu.
- Fsada taht il-ġilda jew irqajja' ta' ġilda vjola, fsada f'daqqa waħda mingħajr raġuni evidenti.
- Emikranja jew ugiġh ta' rass qawwi u x'aktarx thossok imdardar u bid-dardir (nawsea, rimettar) u b'sensittività għad-dawl.

Jekk kwalunkwe wieħed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tiegħek**.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

#### **Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal u l-adolesxenti**

Mhux mistenni li jkun hemm effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal u l-adolesxenti mqabbla mal-adulti.

### **5. Kif taħžen Sandimmun**

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna.
- Taħżinx il-kapsuli tiegħek f'post shun (temperatura massima ta' 30°C).
- Halli l-kapsuli tiegħek fil-folja. Nehhihom biss meta jkun imissek tiehu l-medicina tiegħek.
- Meta tinfetah il-folja, tinxtamm riha partikulari. Dan hu normali u ma jfissirx li hemm xi haġa hażina fil-kapsuli.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

### **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

#### **X'fih Sandimmun**

- Is-sustanza attiva hi ciclosporin. Kull kapsula fiha 25 mg ciclosporin.
- Is-sustanzi l-ohra huma:
  - o Il-kontenut tal-kapsula: ethanol anhydrous, maize oil interesterified, maize oil refined.
  - o Il-kisja tal-kapsula: Iron oxide red (E172), titanium dioxide (E 171), glycerol 85%, sorbitol syrup special, gelatin.
- Is-sustanza attiva hi ciclosporin. Kull kapsula fiha 50 mg ciclosporin.
- Is-sustanzi l-ohra huma:
  - o Il-kontenut tal-kapsula: ethanol anhydrous, maize oil interesterified, maize oil refined.
  - o Il-kisja tal-kapsula: Iron oxide yellow (E172), titanium dioxide (E171), glycerol 85%, sorbitol syrup special, gelatin.

- Is-sustanza attiva hi ciclosporin. Kull kapsula fiha 100 mg ciclosporin.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
  - o Il-kontenut tal-kapsula: ethanol anhydrous, maize oil interesterified, maize oil refined.
  - o Il-kisja tal-kapsula: Iron oxide red (E172), titanium dioxide (E 171), glycerol 85%, sorbitol syrup special, gelatin.

#### **Kif jidher Sandimmun u l-kontenut tal-pakkett**

Sandimmun 25 mg kapsuli rotob roża u ovali.

Sandimmun 50 mg kapsuli rotob sofor lewn il-qamħ u oblungi.

Sandimmun 100 mg kapsuli rotob roża mutraba u oblungi.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}

{telefon}

{fax}

{e-mail}

#### **Dan il-prodott mediċinali huwa awtorizzat fl-istati membri tal-EEA b'dawn l-ismijiet:**

{Isem tal-Istat Membru} {Isem tal-prodott mediċinali}

{Isem tal-Istat Membru} {Isem tal-prodott mediċinali}

#### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS} {xahar SSSS}.**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## **Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent**

### **Sandimmun 100 mg/ml soluzzjoni orali**

ciclosporin

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhum Sandimmun u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sandimmun
3. Kif għandek tiehu Sandimmun
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Sandimmun
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhum Sandimmun u għalxiex jintuza**

##### **X'inhum Sandimmun**

L-isem tal-medicina tiegħek hu Sandimmun. Fih is-sustanza attiva ciclosporin. Dan jappartjeni għal grupp ta' medicini msejnin agenti immunosuppressivi. Dawn il-medicini jintużaw biex ibaxxu r-reazzjonijiet immuni tal-ġisem.

##### **Għaliex jintuza Sandimmun u kif jahdem Sandimmun**

- **Jekk kellek trapjant ta' organu, trapjantazzjoni tal-mudullun u taċ-ċelluli staminali, il-funzjoni ta' Sandimmun hi li jikkontrolla s-sistema immuni ta' ġismek.** Sandimmun ma jhallix li l-organi ttrapjantati jkunu riġettati billi jimblokka l-iżvilupp ta' ċerti ċelloli li normalment jattakkaw it-tessut ittrapjantat.
- **Jekk għandek marda awtoimmuna,** li minhabba fiha r-rispons immuni ta' ġismek jattakka l-istess ċelluli ta' ġismek, Sandimmun iwaqqaf din ir-reazzjoni immuni. Dawn il-mardiet jinkludu problemi tal-ġajin li jheddu l-vista (endogenous uveitis, inkluz uveitis ta' Behçet), każijiet gravi ta' ċerti mardiet tal-ġilda (dermatite atopika, jew ekzema, u psorajsi), artrite reumatojde gravi u mard tal-kliwi msejjah sindrome nefrotika.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Sandimmun**

Jekk qed tiehu Sandimmun wara trapjant jista' jiktibhulek biss tabib tal-esperjenza fit-trapjanti u/jew mard awtoimmuni.

Il-parir f'dan il-fuljett jista' jvarja skont jekk hux qed tiehu l-medicina minhabba trapjant jew minhabba marda awtoimmuni.

Imxi sew mal-istruzzjonijiet kollha li tak it-tabib tiegħek. Dawn jistgħu jkunu differenti mit-tagħrif ġenerali li hemm f'dan il-fuljett.

#### **Tehux Sandimmun:**

- jekk int allergiku għal ciclosporin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- ma' prodotti li fihom *Hypericum perforatum* (St. John's Wort).
- ma' prodotti li fihom *dabigatran etexilate* (użat biex jevita emboli fid-demem wara operazzjoni) jew *bosentan* u *aliskiren* (użati biex inaqqsu l-pressjoni għolja).

Tehux Sandimmun u **ghid lit-tabib tiegħek** jekk dan ta' hawn fuq jghodd għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Sandimmun.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

#### Qabel ma tiehu u waqt li qed tiehu Sandimmun, ghid lit-tabib tiegħek minnufih:

- jekk għandek sinjali ta' infezzjoni, bħal deni jew griżmejn homor. Sandimmun irażżan is-sistema immuni u jista' wkoll jaffettwa l-hila ta' ġismek li jiġġieled kontra l-infezzjonijiet.
- jekk għandek problemi fil-fwied.
- jekk għandek problemi fil-kliewi. It-tabib tiegħek se jwettaq testijiet regolari tad-demem u jista' jbidel id-doża tiegħek jekk meħtieġ.
- jekk tiżviluppa pressjoni għolja tad-demem. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-pressjoni tad-demem b'mod regolari u jista' jagħtik medicina biex tbaxxi l-pressjoni tad-demem jekk meħtieġ.
- jekk għandek livelli baxxi ta' manjeżju f'ġismek. It-tabib tiegħek jista' jagħtik supplimenti ta' manjeżju x'tiehu, b'mod speċjali eżatt wara l-operazzjoni tiegħek jekk kellek trapjant.
- jekk għandek livelli għoljin ta' potassju f'ġismek.
- jekk għandek il-gotta.
- jekk teħtieġ tilqima.

Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn ta' hawn fuq tghodd għalik qabel jew matul it-trattament b'Sandimmun, ghid minnufih lit-tabib tiegħek.

#### Protezzjoni mid-dawl tax-xemx u mix-xemx

Sandimmun irażżan is-sistema immuni tiegħek. Dan iżidlek ir-riskju li tiżviluppa kanċers, b'mod partikulari tal-gilda u tas-sistema limfatika. Għandek tillimita l-ammont ta' hin li tagħmel fix-xemx u d-dawl tal-UV billi:

- Tilbes hwejjeg protettivi xierqa.
- Tapplika spiss krema kontra x-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni.

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Sandimmun:

- jekk għandek jew qatt kellek xi problemi b'rabta mal-alkohol.
- jekk tbat minn epilessija.
- jekk għandek xi problemi fil-fwied.
- jekk inti tqila.
- jekk qed tredda'.
- jekk din il-medicina qed tingħata lil tfal żgħar.

Jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tghodd għalik (jekk m'intix ċert), ghid lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Sandimmun. Dan għaliex din il-medicina fiha l-alkohol (ara s-sezzjoni ta' hawn taht, "Sandimmun fih l-ethanol").

#### Monitoraġġ waqt it-trattament tiegħek b'Sandimmun

It-tabib tiegħek se jiċċekkja:

- il-livelli ta' ciclosporin fid-demem tiegħek, b'mod speċjali jekk kellek trapjant,
- il-pressjoni tad-demem qabel ma tibda t-trattament tiegħek u b'mod regolari waqt it-trattament,
- kemm il-fwied u l-kliewi tiegħek qed jahdmu sew,
- il-lipidi fid-demem (xahmijiet) tiegħek.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Sandimmun jew għala ngħatatlek din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

### **Barra minn hekk, jekk qed tiehu Sandimmun minhabba marda mhux b'rabta ma' trapjant**

(uveitis intermedjarja jew posterjuri u uveitis ta' Behçet, dermatite atopika, artrite reumatoidje gravi jew sindrome nefrotiku), teħux Sandimmun:

- jekk għandek problema ta' fwied (hlief sindrome nefrotiku).
- jekk għandek infezzjoni li mhijiex ikkontrollata bil-medicina.
- jekk għandek xi tip ta' kanċer.
- jekk għandek pressjoni għolja tad-demem (ipertensjoni) li mhijiex ikkontrollata bil-medicina. Jekk ikollok pressjoni għolja tad-demem waqt it-trattament u ma tistax tkun ikkontrollata, Sandimmun għandu jitwaqqaf mit-tabib tiegħek.

Tegħux Sandimmun jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tghodd għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Sandimmun.

Jekk qed tinghata kura għall-uveitis ta' Behçet, it-tabib tiegħek se jiċċekkja u b'mod aktar mill-qrib jekk għandek sintomi newroloġiċi (eżempju: qed tinsa aktar, tibdil fil-personalitá li tidher mal-medda taż-żmien, disturbi psikjatriċi jew fil-burdata, sensazzjoni ta' hruq fir-riglejn u d-dirghajn, tnaqqis tas-sensazzjoni fir-riglejn u d-dirghajn, sensazzjoni ta' tneħħim fir-riglejn u d-dirghajn, dgħufija fir-riglejn u d-dirghajn, disturbi mal-mixi, uġiġħ ta' ras b'dardir u rimettar jew minghajr, disturbi fil-vista inkluż moviment ristrett tal-ballun tal-ghajn).

It-tabib tiegħek se jiċċekkja mill-qrib jekk inti anzjan u qed tinghata trattament għal psorajsi jew dermatite atopika. Jekk inghatajt Sandimmun biex tittratta l-psorajsi jew id-dermatite atopika li għandek, m'għandekx toqgħod fir-raġġi UVB jew tkun espost għal fototerapija waqt it-trattament.

### **Tfal u adoloxxenti**

Sandimmun m'għandux jinghata lil tfal minhabba mard mhux relatat ma' trapjant, hlief għat-trattament tas-sindrome nefrotiku.

### **Popolazzjoni anzjana (minn 65 sena 'l fuq)**

Teżisti esperjenza limitata b'Sandimmun f'pazienti anzjani. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja kemm qed jahdmu sew il-kliwi tiegħek. Jekk għandek aktar minn 65 sena u għandek psorajsi jew dermatite atopika, għandek tinghata trattament biss b'Sandimmun jekk il-kundizzjoni tiegħek hi gravi b'mod partikulari.

### **Mediċini ohra u Sandimmun**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicina ohra.

B'mod partikulari għid lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi wahda mill-mediċini li ġejjin kemm qabel it-trattament b'Sandimmun u kemm waqtu:

- Mediċini li jistgħu jaffettwaw il-livelli tiegħek tal-potassju. Dawn jinkludu mediċini li fihom il-potassju, supplimenti tal-potassju, pilloli tal-ilma (dijuretici) msejnin dijuretici b'potassju meqjus, u xi mediċini li jbaxxu l-pressjoni tad-demem tiegħek.
- Methotrexate. Dan jintuża biex jikkura tumuri, psorajsi gravi u artrite reumatoidje gravi.
- Mediċini li jistgħu jżidu jew inaqqsu l-livell ta' ciclosporin (is-sustanza attiva ta' Sandimmun) f'demmek. It-tabib tiegħek jaf jiċċekkja l-livell ta' ciclosporin fid-demem tiegħek malli tibda t-trattament ma' mediċini ohrajn jew twaqqfu.
  - Mediċini li jistgħu jżidu l-livell ta' ciclosporin fid-demem tiegħek jinkludu: antibjotiċi (bħal erythromycin jew azythromycin), antifungali (voriconazole, itraconazole), mediċini użati għal problem tal-qalb jew pressjoni għolja tad-demem (diltiazem, nicardipine, verapamil, amiodarone), metoclopramide (użat biex iwaqqaf id-dardir), kontraċettivi orali, danazol (użat biex jittratta problemi menstruwali), mediċini użati biex jikkuraw il-gotta (allopurinol), aċidi koliċi u derivattivi (użati biex jittrattaw il-ġebbla), inibituri protease użati biex tkun ittrattata l-HIV, imatinib (użat biex jikkura l-lewċemija jew it-tumuri), colchicine, telaprevir (użat biex jittratta l-epatite C).
  - Mediċini li jistgħu jnaqqsu l-livell ta' ciclosporin fid-demem tiegħek jinkludu: barbiturates (użati biex jgħinuk torqod), xi mediċini antikonvulsanti (bħal carbamazepine jew

phenytoine), octreotide (użat biex jittratta akromegaliya jew tumuri newroendokriniċi fl-imsaren), antimediċini antibatterici użati biex jittrattaw it-tuberkolożi, orlistat (użat biex jgħinek tiflel il-piż), mediċini tal-hxejjex li fihom St. John's wort, ticlopidine (użat wara puplesija), ċerti mediċini li jibaxxu l-pressjoni tad-demm tiegħek (bosentan), u terbinafine (mediċina antifungali użata biex tittratta infezzjonijiet tas-swaba' u d-dwiefer).

- Mediċini li jistgħu jaffettwaw il-kliewi tiegħek. Dawn jinkludu: mediċini antibatterici (gentamycin, tobramycin, ciprofloxacin), mediċini antifungali li fihom amphotericin B, mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina li fihom trimethoprim, mediċini għall-kanċer li fihom melphalan, mediċini użati biex ibaxxu l-ammont ta' aċdu fl-istonku tiegħek (inibituri tal-hruġ tal-aċdu tar-riċettur H<sub>2</sub> tat-tip antagonist), tacrolimu, pilloli li jrażżnu l-uġiġħ (mediċini antiinfjammatorji mhux steroidi bħal diclofenac), mediċini tal-aċidi fibriċi (użati biex jibaxxu l-ammont ta' xaham fid-demm).
- Nifedipine. Dan jintuża biex jittratta l-pressjoni għolja fid-demm u l-uġiġħ tal-qalb. Jista' jintefahlek il-ħanek li jista' jikber għal fuq snienek jekk qed tiehu nifedipine waqt li qed tingħata trattament b'cyclosporin.
- Digoxin (użat biex jittratta problemi tal-qalb), mediċini li jibaxxu l-kolesterol (inibituri reduttivi HMG-CoA msejhin ukoll statini), prednisolone, etoposide (użat biex jittratta l-kanċer), repaglinide (mediċina kontra d-dijabete), immunosuppressivi (everolimus, sirolimus), ambrisentan u mediċini speċifikament kontra l-kanċer imsejhin anthracyclines (bħal doxorubicin).

Jekk xi wieħed minn dawn ta' hawn fuq jgħodd għalik (jekk m'intix ċert), kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Sandimmun.

### **Sandimmun m' ikel u xorb**

Tehux Sandimmun mat-tornga jew mal-meraq tat-tronga. Dan minhabba li dawn jistgħu jaffettwaw kif jahdem Sandimmun.

### **Tqala u treddigh**

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. It-tabib tiegħek għandu jiddiskuti miegħek x'jistgħu jkunu r-riskji jekk tiehu Sandimmun waqt it-tqala.

- **Għid lit-tabib tiegħek jekk tqila jew għandek il-hsieb li tohroġ tqila.** L-esperjenza ta' Sandimmun fit-tqala hi limitata. Kollox ma' kollox, Sandimmun m'għandux jittiehed waqt it-tqala. Jekk jehtieglek tiehu din il-mediċina, it-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek il-benefiċċji u r-riskji li jista' jkun hemm jekk tehodha waqt it-tqala.
- **Jekk qed tredda', għid lit-tabib tiegħek.** It-treddigh mhuwiex irrakkomandat waqt li qed tkun ittrattat b'Sandimmun. Dan għaliex cyclosporin, is-sustanza attiva, tgħaddi għall-ħalib tas-sider. Dan jista' jaffettwa t-tarbija tiegħek.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Sandimmun fih l-alkohol. Dan jista' jaffettwa l-hila biex issuq u thaddem magni

### **Sandimmun fih l-ethanol.**

Sandimmun fih madwar 12.0 vol. % ethanol (alkohol), li jikkorrispondi għal 500 mg kull doża użata f'pazjenti bi trapjant. Dan hu kwazi daqs 15 ml birra jew 5 ml nbid kull doża.

L-alkohol jista' jkun ta' hsara jekk għandek problemi b'rabta mal-alkohol, epilessija, hsara fil-mohħ, problemi fil-fwied jew jekk inti tqila jew qed tredda'. Din il-mediċina tista' tkun ta' hsara jekk tingħata lit-tfal.

### **Sandimmun fih żejt ir-riġnu.**

Sandimmun fih żejt ir-riġnu, li jista' jikkawża skumdità u dijarrea.

## **3. Kif għandek tiehu Sandimmun**

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Dejjem ghandek taččerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju. Tehux aktar mid-doża rrakkomandata.

Id-doża ta' din il-medicina se tkun agġustata mit-tabib tieghek kif jixraq skont il-bżonnijiet individwali tieghek. Ammont esaġerat minn din il-medicina jista' jaffettwalek l-kliwi. Se jsirulek testijiet tad-demem regolari u se jkollok iżżur l-isptar regolari wkoll, b'mod speċjali wara trapjant. Dan se jagħtik l-opportunità li titkellem mat-tabib tieghek dwar it-trattament li qed tingħata u titkellem dwar xi problemi li jista' jkollok.

### **Kemm ghandek tiehu Sandimmun**

It-tabib tieghek jaħdimlek l-aħjar doża għalik ta' Sandimmun. Dan jiddependi mill-piż tieghek u għala qed tiehu l-medicina. It-tabib tieghek se jgħidlek ukoll kemm ghandek tiehu l-medicina tieghek spiss.

- **Fl-adulti:**

- Trapjantazzjoni tal-organi, tal-mudullun jew tač-čelluli staminali**

- Id-doża totali għal kuljum hi normalment ta' bejn 2 mg u 15 mg għal kull kilo tal-piż tieghek. Din tinqasam f'żewġ doži.
  - Normalment, doži akbar jintużaw qabel it-trapjant u eżatt warajh. Doži aktar baxxi jintużaw galadarba l-organu ttrapjantat jew il-mudullun ikunu stabbiliti.
  - It-tabib tieghek se jaġġusta d-doża tieghek għal wahda ideali għalik. Biex isir dan, it-tabib tieghek jaf ikollu bżonn li jagħmillek xi testijiet tad-demem.

- Endogenous uveitis**

- Id-doża totali għal kuljum hi normalment ta' bejn 5 mg u 7 mg għal kull kilo tal-piż tieghek. Din tinqasam f'żewġ doži.

- Sindrome nefrotiku**

- Id-doża shiħa kuljum għall-adulti hi normalment 5 mg għal kull kilo tal-piż tal-individwu. Din tinqasam f'żewġ doži. F'pazjenti bi problemi tal-kliwi, l-ewwel doża li tittiehed kuljum m'għandhiex tkun aktar minn 2.5 mg għal kull kilo tal-piż tal-individwu.

- Artrite rewkatojde gravi**

- Id-doża totali għal kuljum hi normalment ta' bejn 3 mg għal kull kilo tal-piż tieghek u 5 mg għal kull kilo tal-piż tieghek. Din tinqasam f'żewġ doži.

- Psorjasi u dermatite atopika**

- Id-doża totali għal kuljum hi normalment ta' bejn 2.5 mg għal kull kilo tal-piż tieghek u 5 mg għal kull kilo tal-piż tieghek. Din tinqasam f'żewġ doži.

- **Fit-tfal**

- Sindrome nefrotiku**

- Id-doża shiħa kuljum għat-tfal hi normalment 6 mg għal kull kilo tal-piż tal-individwu. Din tinqasam f'żewġ doži. F'pazjenti bi problemi tal-kliwi, l-ewwel doża li tittiehed kuljum m'għandhiex tkun aktar minn 2.5 mg għal kull kilo tal-piż tal-individwu.

Imxi eżatt mal-istruzzjonijiet li jagħtik it-tabib tieghek u qatt m'għandek tbiddel id-doża minn jeddek, anke qed thossok tajjeb.

### **Jekk it-tabib tieghek jaqilbek minn formulazzjoni orali għal ohra ta' ciclosporin**

Wara li taqleb minn formulazzjoni orali wahda ta' ciclosporin għal ohra:

- It-tabib tieghek se jiččekkjak aktar mill-qrib għal perjodu qasir ta' żmien.
- Jaf ikollok xi effetti sekondarji. Jekk dan isehħ, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Id-doża tieghek jaf ikollha bżonn tibbiddel. Qatt m'għandek taqbad u tbiddel id-doża minn jeddek, sakemm ma jkunx qallek taġħmel hekk it-tabib.

### **Meta tiehu Sandimmun**

Hu Sandimmun **fl-istess hin kuljum**. Dan hu importanti hafna jekk kellek trapjant.

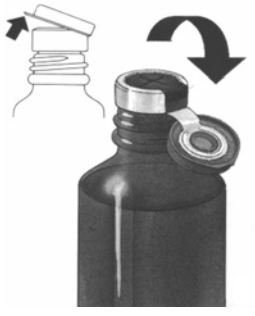
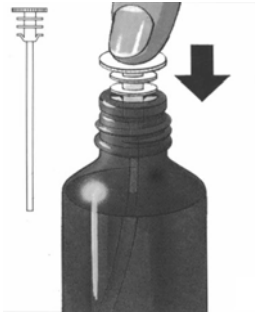
### **Kif tiehu Sandimmun**

Id-doži tieghek ta' kuljum għandhom dejjem jittiehdu bhala 2 doži separati.

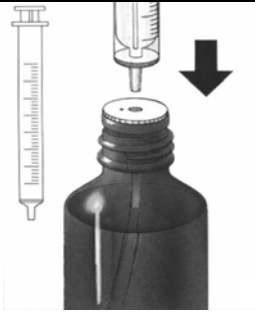
- Għall-ewwel darba, imxi ma' passi 1 sa 9.

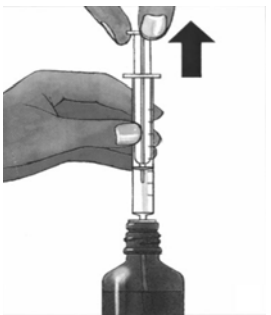
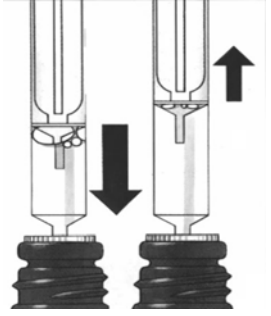
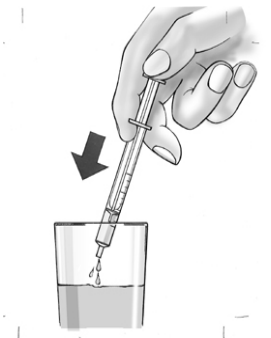
- Għad-drabi ta' wara, imxi ma' passi 5 sa 9.

#### Meta qed tiftah flixkun ġdid ta' Sandimmun soluzzjoni orali

|    |                                                                                    |                                                                                       |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Gholli t-tapp li hemm fiċ-ċentru tal-holqa tal-metall li qed tissigilla l-flixkun. |    |
| 2. | Aqla' għal kollox il-holqa li qed tissigilla l-flixkun.                            |    |
| 3. | Nehhi t-tapp l-iswed u armih.                                                      |   |
| 4. | Imbotta l-biċċa apparat bajdanija b'saħħtek fl-ghonq tal-flixkun.                  |  |

#### Kif tkejjel id-doża tiegħek

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                       |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 5. | <p>Aghżel is-seringa skont kemm għandek bżonn tkejjel mediċina.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Għal ml 1 jew anqas ta' mediċina, uża seringa ta' ml 1.</li> <li>- Għal aktar minn ml 1 ta' mediċina, uża seringa ta' 4 ml.</li> </ul> <p>Dahhal iż-żennuna tas-seringa ġol-apparat bajdani.</p> |  |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                       |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 6. | <p>Igbed il-plaġer sakemm tara li għidt l-ammont it-tajjeb ta' mediċina.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Il-parti ta' isfel tač-čirku tal-plaġer jehtieg li tkun quddiem il-marka tas-seringa li tidnika l-ammont ta' mediċina.</li> </ul>                                                                                                                          |    |
| 7. | <p>Imbotta u igbed il-plaġer għal xi ftit drabi.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- B'hekk telimina xi bżieža kbar tal-arja. Ma jimpurtax jekk jibqgħu xi ftit bżieža žghar fis-seringa. Dan mhux se jaffettwa d-doża bl-ebda mod.</li> </ul> <p>Kun čert li hemm l-ammont it-tajjeb ta' mediċina fis-seringa tiegħek.</p> <p>Wara, ohroğ is-seringa mill-flixxun.</p> |    |
| 8. | <p>Imbotta l-mediċina 'l barra mis-seringa f' tazza žghira b' xi likwidu, l-aħjar meraq tal-laring jew tat-tuffieħ.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kun čert li s-sering ma tmissx mal-likwidu fit-tazza.</li> <li>- Hawwad il-kontenut kollu tat-tazza u ixorbu minnufih.</li> </ul>                                                                               |   |
| 9. | <p>Wara li tużaha, imsaħ is-seringa minn fuq barra biss b'tixju xotta.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Wara, qiegħed is-seringa lura f' postha.</li> <li>- Halli t-tapp l-abjad u t-tubu fil-flixxun.</li> <li>- Aghlaq il-flixxun bit-tapp ipprovdut.</li> </ul>                                                                                                   |  |

### Kemm għandek iddum tiehu Sandimmun

It-tabib tiegħek għandu jgħidlek sa kemm għandek tibqa' tiehu Sandimmun. Dan jiddependi jekk intix qed tiehdu wara trapjant jew biex tikkura kundizzjoni gravi tal-ğilda, artrite rewmatojde, uveitis jew sindrome nefrotiku. F'każ ta' raxx gravi, it-trattament normalment idum 8 ġimghat.

Għandek tibqa' tuża Sandimmun sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar għal kemm žmien għandek tibqa' tiehu Sandimmun, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

### Jekk tiehu Sandimmun aktar milli suppost

Jekk bi žball tiehu ž-žejjed mill-mediċina tiegħek, kellem minnufih lit-tabib tiegħek jew mur fl-eqreb čentru ta' emerġenza. Jaf ikollok bżonn ta' attenzjoni medika.

### **Jekk tinsa tiehu Sandimmun**

- Jekk tinsa tiehu xi doża, hudha minnufih malli tiftakar. Madanakollu, jekk ikun kważi l-hin biex tiehu d-doża li jmissek, aqbez id-doża maqbuża. Wara kompli bhal qabel.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

### **Jekk tiegħaf tiehu Sandimmun**

Tiqafx tiehu Sandimmun sakemm ma jgħidlekx tagħmel dan it-tabib tiegħek.

Ibqa' hu Sandimmun anke jekk qed thossok tajjeb. Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek b'Sandimmun tista' żżid ir-riskju li l-organu ttrapjantat tiegħek jiġi rriġettat.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

### **Uhud mill-effetti sekondarji jafu jkunu gravi**

**Għid minnufih lit-tabib tiegħek** jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Bhal kull medicina oħra li taġixxi fuq is-sistema immuni, ciclosporin jista' jinfluwenza l-hila ta' gismek li jiġġieled kontra l-infezzjonijiet u jista' jikkawża tumuri jew kanċers oħrajn, b'mod partikulari tal-ġilda. Sinjali ta' infezzjoni jistgħu jkunu deni jew grizmejn homor.
- Tibdiliet fil-vista, telf ta' kooridinazzjoni, thossok imferfex, titlef il-memorja, diffikultà biex titkellem jew tifhem dak li qed jgħid haddiehor, u muskoli mdgħajfin. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni tal-mohħ imsejha lewkoenċefalopatija multifokali progressiva.
- Problemi tal-mohħ b'sinjali bhal aċċessjonijiet, konfużjoni, thossok mitluf, tirreagixxi anqas, tibdiliet fil-personalità, thossok aġitat, nuqqas ta' rqad, tibdiliet fil-vista tiegħek, għama, koma, paralizi ta' parti minn gismek jew kollu, għonq iebes, nuqqas ta' koordinazzjoni b'tahdit u movimenti tal-ghajn li mhumie tas-soltu, jew mingħajrhom.
- Nefha fuq wara tal-ghajn. Dan jista' jwassal għal vista mċajpra. Jista' jaffettwa wkoll il-vista tiegħek minhabba pressjoni oghla f'rasek (ipertensjoni intrakranjali beninna).
- Problemi u hsara fil-fwied b'ġilda u ghajnejn sofor, dardir, nuqqas ta' aptit u awrina skura, jew mingħajrhom.
- Problemi tal-kliewi, li jistgħu jnaqqsu bil-bosta l-ammont ta' awrina li tagħmel.
- Nuqqas fil-livell ta' ċelloli homor fid-demmm jew plejtlits. Is-sinjali jinkludu ġilda ċassa, thossok ghajjien, taqta' nifsek, tagħmel awrina skura (dan hu sinjali li ċ-ċelloli l-homor tad-demmm qed jitkissru), tbengil jew fsada mingħajr raġunijiet ovvj, thossok imhawwad, thossok mifxul, thossok anqas alert u jkollok problemi fil-kliewi.

### **Effetti sekondarji oħrajn jinkludu:**

**Effetti sekondarji komuni hafna:** *Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10.*

- Problemi fil-fwied.
- Pressjoni għolja fid-demmm.
- Uġiġh ta' ras.
- Ġismek jitriegħed mingħajr ma tista' tikkontrollah.
- Tkabbir eċċessiv ta' pil fuq gismek u wiċċek.
- Livell għoli ta' lipidi fid-demmm tiegħek.

Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tiegħek.**

**Effetti sekondarji komuni:** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jaffettwaw bejn pazjent u għaxar pazjenti f'kull 100.

- Aċċessjonijiet.
- Problemi fil-fwied.
- Livell għoli ta' zokkor fid-demm tiegħek.
- Gheja.
- Nuqqas ta' aptit.
- Nawsea (thossok imdardar), rimettar, uġiħ fl-addome, konstipazzjoni, dijarrea.
- Tkabbir eċċessiv ta' pil.
- Akne, fwawar.
- Deni.
- Livell baxx ta' ċelloli homor fid-demm.
- Thoss titrix jew tnefnim.
- Uġiħ fil-muskoli tiegħek, spażmi fil-muskoli.
- Ulċera fl-istonku.
- Tkabbir ta' laham żejjed mal-hanek u li jgħattilek snienek.
- Livell għoli ta' aċdu uriku jew potassju fid-demm tiegħek, livelli baxxi ta' manjezzju fid-demm tiegħek.

Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tiegħek.**

**Effetti sekondarji mhux komuni:** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jaffettwaw bejn pazjent u 10 pazjenti f'kull 1,000.

- Sintomi ta' disturbi fil-moħħ li jinkludu aċċessjonijiet f'daqqa, konfużjoni mentali, nuqqas ta' rqaq, disorjentazzjoni, disturb fil-vista, tintilef minn sensik, thoss l-estremitajiet dgħajfin, diffikultà fil-movimenti.
- Raxx.
- Nefha ġenerali.
- Żieda fil-piż.
- Livell baxx ta' ċelluli homor tad-demm, livell baxx ta' plejtlits fid-demm tiegħek li jistgħu jżidu r-riskju ta' fsada.

Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tiegħek.**

**Effetti sekondarji rari:** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jaffettwaw bejn pazjent u għaxar pazjenti f'kull 10,000.

- Problemi fin-nervituri li jwasslu biex thoss is-swaba' ta' idjek u ta' saqajrk imtarrxin jew inemnu.
- Infjammazzjoni tal-frixa b'uġiħ qawwi fin-naħa ta' fuq tal-istonku.
- Muskoli dgħajfin, titlef is-saħħa fil-muskoli, uġiħ fil-muskoli ta' riġlejk jew idejk jew fi kwalunkwe post f'ġismek.
- Qerda taċ-ċelluli l-homor tad-demm, li tinvolvi problemi fil-kliewi b'sintomi bħalma huma nefha fil-wiċċ, fl-istonku, fl-idejn u/jew fis-sieq, tnaqqis fl-awrina mgħoddija, diffikultà biex tiehu n-nifs, uġiħ f'sidrek, aċċessjonijiet, tintilef minn sensik.
- Tibdiliet fiċ-ċiklu menstrwali, tkabbir tas-sider fl-irġiel.

Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tiegħek.**

**Effetti sekondarji rari hafna:** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jaffettwaw bejn pazjent u għaxar pazjenti f'kull 100,000.

- Nefha fuq wara tal-ghajn li tista' tkun assoċjata ma' zieda fil-pressjoni fir-ras u disturbi fil-vista.
- Jekk dan jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tiegħek.**

**Effetti sekondarji ohrajn bi frekwenza mhux magħrufa:** Ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-dejta disponibbli.

- Problemi serji fil-fwied li jinvolvi, jew ma jinvolvi, li l-ghajnejn jew il-gilda jisfaru, nawsea (thossok imdardar), telf ta' aptit, awrina ta' lewn skur, nefha fil-wiċċ, fis-sieq, fl-idejn u/jew ma' ġismek kollu.
- Fsada taht il-gilda jew irqajja' ta' gilda vjola, fsada f'daqqa waħda mingħajr raġuni evidenti.
- Emikranja jew uġiġħ ta' rass qawwi u x'aktarx thossok imdardar u bid-dardir (nawsea, rimettar) u b'sensittività għad-dawl.

Jekk kwalunkwe wieħed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tiegħek.**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett.

#### **Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal u l-adolesxenti**

Mhux mistenni li jkun hemm effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal u l-adolesxenti mqabbla mal-adulti.

### **5. Kif taħzen Sandimmun**

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna.
- Aħżen f'temperatura tal-kamra (15°C sa 30°C).
- Tahżinx fil-frigġ.
- Tahżinx fil-frigġ. Tahżinx taht 1-20°C għal aktar minn xahar. Dan għaliex dan il-prodott fih żjut li jistgħu jibbiesu f'temperaturi baxxi.
- Jekk il-medicina titqiegħed fil-frigġ bi żball, halliha tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel ma terġa' tużaha. Qxur u biċċiet żgħar (sedimenti) fil-medicina ma jaffettwawx kif il-medicina taħdem jew kemm hu sikur li tużaha. Id-doża tista' xorta titkejjel sew b'seringa.
- Il-kontenut tal-flixxun jibqa' stabbli għal xahrejn mill-ftuh. Wara xahrejn, għandek tuża flixxun ġdid.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

### **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

#### **X'fih Sandimmun**

- Is-sustanza attiva hi ciclosporin. ml 1 ta' soluzzjoni orali fiha 100 mg ciclosporin.
- L-ingredjenti l-oħrajn huma ethanol anhydrous, maize oil interesterified, maize oil refined.

#### **Kif jidher Sandimmun u l-kontenut tal-pakkett**

Sandimmun jiġi fil-forma ta' soluzzjoni orali. Fiha likwidu ċar, lewn isfar għal isfar fil-kannella b'ammont żgħir ta' frak fin hafna.

Jinxtara fi flixxun tal-ħġieġ ta' 50 ml, b'żewġ seringi biex tkejjel id-doża.

- Seringa ta' ml 1 tintuża biex jitkejjel doži ta' ml 1 jew anqas. Kull marka fis-seringa hi 0.05 ml. Din fiha 5 mg ciclosporin.
- Is-seringa ta' 4 ml tintuża biex jitkejjel doži akbar minn ml 1 u sa 4 ml. Kull marka fis-seringa hi 0.1 ml. Dan fih 10 mg ciclosporin.

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}

{telefon}

{fax}  
{e-mail}

**Dan il-prodott mediċinali huwa awtorizzat fl-istati membri tal-EEA b'dawn l-ismijiet:**

{Isem tal-Istat Membru} {Isem tal-prodott mediċinali}  
{Isem tal-Istat Membru} {Isem tal-prodott mediċinali}

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS} {xahar SSSS}.**

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Sandimmun 50 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

ciclosporin

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

#### **F'dan il-fuljett:**

1. X'inhum Sandimmun u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuza Sandimmun
3. Kif għandek tuza Sandimmun
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Sandimmun
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhum Sandimmun u għalxiex jintuza**

##### **X'inhum Sandimmun**

L-isem tal-medicina tiegħek hu Sandimmun. Fih is-sustanza attiva ciclosporin. Il-konċentrat jintuza biex tigi ppreparata soluzzjoni li tingħata permezz ta' infużjoni fil-vini. Dan jappartjeni għal grupp ta' medicini msejnin aġenti immunosuppressivi. Dawn il-medicini jintużaw biex ibaxxu r-reazzjonijiet immuni tal-ġisem.

##### **Għaliex jintuza Sandimmun u kif jahdem Sandimmun**

Sandimmun jintuza biex jikkontrolla s-sistema immuni tal-ġisem wara trapjant ta' organu, inkluż tal-mudullun tal-ghadam u trapjantazzjoni taċ-ċelluli staminali. Ma jhallix li jkun hemm riġett tal-organi trapjantati billi jimblokka l-iżvilupp ta' ċerti ċelluli li normalment jattakkaw it-tessut trapjantat.

#### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tuza Sandimmun**

Sandimmun jingħatalek biss minn tabib bl-esperjenza fi trapjanti.

Imxi sew mal-istruzzjonijiet kollha li tak it-tabib tiegħek. Dawn jistghu jkunu differenti mit-tagħrif generali li hemm f'dan il-fuljett.

##### **Tużax Sandimmun:**

- jekk int allergiku għal ciclosporin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6; ara wkoll is-sezzjoni taħt "Sandimmun fih castor oil u ethanol").
- ma' prodotti li fihom *Hypericum perforatum* (St. John's Wort).
- ma' prodotti li fihom *dabigatran etexilate* (użat biex jevita emboli fid-demem wara operazzjoni) jew *bosentan* u *aliskiren* (użati biex inaqqsu l-pessjoni għolja).

Tehux Sandimmun u **għid lit-tabib tiegħek** jekk dan ta' hawn fuq jgħodd għalik. Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Sandimmun.

## **Twissijiet u prekawzjonijiet**

### **Qabel ma tiehu u waqt li qed tiehu Sandimmun, għid lit-tabib tiegħek minnufih:**

- jekk għandek sinjali ta' infezzjoni, bħal deni jew griżmejn homor. Sandimmun irażżan is-sistema immuni u jista' wkoll jaffettwa l-hila ta' ġismek li jiġġielek kontra l-infezzjonijiet.
- jekk għandek problemi fil-fwied.
- jekk għandek problemi fil-kliewi. It-tabib tiegħek se jwettaq testijiet regolari tad-demm u jista' jbidel id-doża tiegħek jekk meħtieġ.
- jekk tiżviluppa pressjoni għolja tad-demm. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-pressjoni tad-demm b'mod regolari u jista' jagħtik mediċina biex tbaxxi l-pressjoni tad-demm jekk meħtieġ.
- jekk għandek livelli baxxi ta' manjeżju f'ġismek. It-tabib tiegħek jista' jagħtik supplimenti ta' manjeżju x'tiehu, b'mod speċjali eżatt wara l-operazzjoni tiegħek jekk kellek trapjant.
- jekk għandek livelli għoljin ta' potassju f'ġismek.
- jekk għandek il-gotta.
- jekk teħtieġ tilqima.

Jekk kwalunkwe wieħed minn dawn ta' hawn fuq tghodd għalik qabel jew matul it-trattament b'Sandimmun, għid minnufih lit-tabib tiegħek.

### **Protezzjoni mid-dawl tax-xemx u mix-xemx**

Sandimmun irażżan is-sistema immuni tiegħek. Dan iżidlek ir-riskju li tiżviluppa kanċers, b'mod partikulari tal-ġilda u tas-sistema limfatika. Għandek tillimita l-ammont ta' hin li tagħmel fix-xemx u d-dawl tal-UV billi:

- Tilbes hwejjeg protettivi xierqa.
- Tapplika spiss krema kontra x-xemx b'fattur għoli ta' protezzjoni.

### **Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Sandimmun:**

- jekk għandek jew qatt kellek xi problemi b'rabta mal-alkohol.
- jekk tbat minn epilessija.
- jekk għandek xi problemi fil-fwied.
- jekk inti tqila.
- jekk qed tredda'.
- jekk din il-mediċina qed tingħata lil tfal żgħar.

Jekk xi wahda minn dawn ta' hawn fuq tghodd għalik (jew jekk m'intix ċert), għid lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu Sandimmun. Dan għaliex din il-mediċina fiha l-alkohol (ara s-sezzjoni ta' hawn taht, "Sandimmun fih castor oil u ethanol").

### **Monitoraġġ waqt it-trattament tiegħek b'Sandimmun**

It-tabib tiegħek se jiċċekkja:

- il-livelli ta' **ciclosporin fid-demm tiegħek**, b'mod speċjali jekk kellek trapjant,
- il-**pressjoni tad-demm** qabel ma tibda t-trattament tiegħek u b'mod regolari waqt it-trattament,
- kemm il-fwied u l-kliewi tiegħek qed jahdmu sew,
- il-**lipidi fid-demm (xahmijiet)** tiegħek.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Sandimmun jew ghala ngħatatlek din il-mediċina, staqsi lit-tabib tiegħek.

### **Tfal u adoloxxenti**

Hemm ftit esperjenza b'Sandimmun fit-tfal.

### **Popolazzjoni anzjana (minn 65 sena 'l fuq)**

Teżisti esperjenza limitata b'Sandimmun f'pazjenti anzjani. It-tabib tiegħek għandu jiċċekkja kemm qed jahdmu sew il-kliewi tiegħek. Jekk għandek aktar minn 65 sena u għandek psorajsi jew dermatite atopika, għandek tingħata trattament biss b'Sandimmun jekk il-kundizzjoni tiegħek hi gravi b'mod partikulari.

## Mediċini ohra u Sandimmun

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qieghed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina ohra.

B'mod partikulari għid lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu xi waħda mill-mediċini li ġejjin kemm qabel it-trattament b'Sandimmun u kemm waqtu:

- Mediċini li jistgħu jaffettwaw il-livelli tiegħek tal-potassju. Dawn jinkludu mediċini li fihom il-potassju, supplimenti tal-potassju, pilloli tal-ilma (dijuretiċi) msejnin dijuretiċi b'potassju meqjus, u xi mediċini li jibaxxu l-pressjoni tad-demmi tiegħek.
- Methotrexate. Dan jintuża biex jikkura tumuri, psorajsi gravi u artrite reumatojda gravi.
- Mediċini li jistgħu jżidu jew inaqqsu l-livell ta' ciclosporin (is-sustanza attiva ta' Sandimmun) f'demmek. It-tabib tiegħek jaf jiċċekkja l-livell ta' ciclosporin fid-demmi tiegħek malli tibda t-trattament ma' mediċini oħrajn jew twaqqfu.
  - Mediċini li jistgħu jżidu l-livell ta' ciclosporin fid-demmi tiegħek jinkludu: antibjotiċi (bħal erythromycin jew azythromycin), antifungali (voriconazole, itraconazole), mediċini użati għal problem tal-qalb jew pressjoni għolja tad-demmi (diltiazem, nicardipine, verapamil, amiodarone), metoclopramide (użat biex iwaqqaf id-dardir), kontraċettivi orali, danazol (użat biex jittratta problemi menstruwali), mediċini użati biex jikkuraw il-gotta (allopurinol), aċidi kolidi u derivattivi (użati biex jittrattaw il-ġebli), inibituri protease użati biex tkun ittrattata l-HIV, imatinib (użat biex jikkura l-lewċemija jew it-tumuri), colchicine, telaprevir (użat biex jittratta l-epatite C).
  - Mediċini li jistgħu jnaqqsu l-livell ta' ciclosporin fid-demmi tiegħek jinkludu: barbiturates (użati biex jgħinuk torqod), xi mediċini antikonvulsanti (bħal carbamazepine jew phenytoine), octreotide (użat biex jittratta akromegalija jew tumuri newroendokriniċi fl-imsaren), antimedjini antibatterji użati biex jittrattaw it-tuberkolożi, orlistat (użat biex jgħinek tiflel il-piż), mediċini tal-hxejjex li fihom St. John's wort, ticlopidine (użat wara puplesija), ċerti mediċini li jibaxxu l-pressjoni tad-demmi tiegħek (bosentan), u terbinafine (mediċina antifungali użata biex tittratta infezzjonijiet tas-swaba' u d-dwiefer).
- Mediċini li jistgħu jaffettwaw il-kliewi tiegħek. Dawn jinkludu: mediċini antibatterji (gentamycin, tobramycin, ciprofloxacin), mediċini antifungali li fihom amphotericin B, mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet fil-passaġġ tal-awrina li fihom trimethoprim, mediċini għall-kanċer li fihom melphalan, mediċini użati biex ibaxxu l-ammont ta' aċdu fl-istonku tiegħek (inibituri tal-ħruġ tal-aċdu tar-riċettur H<sub>2</sub> tat-tip antagonist), tacrolimu, pilloli li jrażżnu l-uġiġħ (mediċini antiinfjammatorji mhux steroidi bħal diclofenac), mediċini tal-aċidi fibriċi (użati biex jibaxxu l-ammont ta' xaham fid-demmi).
- Nifedipine. Dan jintuża biex jittratta l-pressjoni għolja fid-demmi u l-uġiġħ tal-qalb. Jista' jintefahlek il-hanek li jista' jikber għal fuq snienek jekk qed tiehu nifedipine waqt li qed tingħata trattament b'ciclosporin.
- Digoxin (użat biex jittratta problemi tal-qalb), mediċini li jibaxxu l-kolesterol (inibituri reduttivi HMG-CoA msejnin ukoll statini), prednisolone, etoposide (użat biex jittratta l-kanċer), repaglinide (mediċina kontra d-dijabete), immunosuppressivi (everolimus, sirolimus), ambrisentan u mediċini speċifikament kontra l-kanċer imsejnin anthracyclines (bħal doxorubicin).

Jekk xi wiehied minn dawn ta' hawn fuq jgħodd għalik (jekk m'intix ċert), kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Sandimmun.

## Sandimmun m'ikel u xorb

Tehux Sandimmun mat-tornga jew mal-meraq tat-tronga. Dan minhabba li dawn jistgħu jaffettwaw kif jahdem Sandimmun.

## Tqala u treddiġh

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. It-tabib tiegħek għandu jiddiskuti miegħek x'jistgħu jkunu r-riskji jekk tiehu Sandimmun waqt it-tqala.

- **Għid lit-tabib tiegħek jekk tqala jew għandek il-hsieb li tohroġ tqila.** L-esperjenza ta' Sandimmun fit-tqala hi limitata. Kollox ma' kollox, Sandimmun m'għandux jittiehed waqt it-tqala. Jekk jehtieglek tiehu din il-mediċina, it-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek il-benefiċċji u

- r-riskji li jista' jkun hemm jekk tehodha waqt it-tqala.
- **Jekk qed tredda', ghid lit-tabib tieghek.** It-treddigh mhuwiex irrakkomandat waqt li qed tkun ittrattat b'Sandimmun. Dan ghalix ciclosporin, is-sustanza attiva, tghaddi għall-halib tas-sider. Dan jista' jaffettwa t-tarbija tieghek.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Sandimmun fih l-alkohol. Dan jista' jaffettwa l-hila biex issuq u thaddem magni

### **Sandimmun fih castor oil u ethanol**

Sandimmun konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni fih castor oil li jista' jwassal għal reazzjonijiet allergiċi qawwija.

Sandimmun konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni fih madwar 34.4 v/v ethanol (alkohol). Doża ta' 100 mg Sandimmun fiha 556 mg ethanol. Dan hu daqs bejn wiehded u iehor 15 ml birra jew 5 ml inbid.

L-alkohol jista' jkun ta' hsara jekk għandek problemi b'rabta mal-alkohol, epilessija, hsara fil-mohh, problemi fil-fwied jew jekk inti tqila jew qed tredda'. Din il-medicina tista' tkun ta' hsara jekk tinghata lit-tfal.

## **3. Kif għandek tuża Sandimmun**

Imxi kif jixraq mal-istruzzjonijiet mogħtija mit-tabib tieghek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

### **Kemm se tinghata Sandimmun**

It-tabib tieghek se jara x'għandha tkun id-doża t-tajba għalik ta' Sandimmun. Dan jiddependi mill-piż tieghek u għalxiex qed tinghata l-medicina.

- Id-doża totali għal kuljum hi normalment ta' bejn 3 u 5 mg għal kull kilogramma tal-piż tieghek. Din tinqasam f'żewġ doži.
- Normalment, doži akbar jintużaw qabel it-trapjant u eżatt warajh. Doži aktar baxxi jintużaw għaladarba l-organu ttrapjantat jew il-mudullun ikunu stabbiliti.
- It-tabib tieghek se jaġġusta d-doża tieghek għal wahda ideali għalik. Biex isir dan, it-tabib tieghek jaf ikollu bżonn li jagħmillek xi testijiet tad-demem.

### **Kif ser jintuża Sandimmun**

Il-medicina tithallat qabel ma tintuża ma' soluzzjoni salina jew ma' 5% glukosju u wara tinghatalek permezz ta' infużjoni bil-mod.

### **Kemm iddum tuża Sandimmun**

Inti se taqleb għal ciclosporin fil-forma ta' kapsuli jew soluzzjoni orali (it-tnejn li huma meħuda mill-halq) mill-aktar fis possibbli.

### **Jekk inghatajt Sandimmun aktar milli jmissek**

Medicina żejda tista' taffettwalek il-kliewi. Se jsirulek testijiet tad-demem spiss u jkollok viżti l-isptar b'mod regolari. Dan se jagħtik iċ-ċans titkellem mat-tabib tieghek dwar it-trattament li qed tinghata u titkellem miegħu dwar xi problem li jaf qed ikollok.

Jekk taħseb li ngħatajt wisq Sandimmun, ghid lit-tabib tieghek minnufih.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

### **Uhud mill-effetti sekondarji jafu jkunu gravi**

**Ghid minnufih lit-tabib tieghek** jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li gejjin:

- Bhal kull medicina ohra li tagixxi fuq is-sistema immuni, ciclosporin jista' jinfluwenza l-hila ta' gismek li jiggieled kontra l-infezzjonijiet u jista' jikkawza tumuri jew kansers ohrajn, b'mod partikulari tal-gilda. Sinjali ta' infezzjoni jistghu jkunu deni jew grizmejn homor.
- Tibdiliet fil-vista, telf ta' kooridinazzjoni, thossok imferfex, titlef il-memorja, diffikulta' biex titkellem jew tifhem dak li qed jghid haddiehor, u muskoli mdghajfin. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' infezzjoni tal-mohh imsejha lewkoenċefalopatija multifokali progressiva.
- Problemi tal-mohh b'sinjali bhal aċċessjonijiet, konfużjoni, thossok mitluf, tirreagixxi anqas, tibdiliet fil-personalita', thossok agitat, nuqqas ta' rqad, tibdiliet fil-vista tieghek, ghama, koma, paralizi ta' parti minn gismek jew kollu, ghonq iebes, nuqqas ta' koordinazzjoni b'tahdit u movimenti tal-ghajn li mhumex tas-soltu, jew minghajrhom.
- Nefha fuq wara tal-ghajn. Dan jista' jwassal ghal vista mċajpra. Jista' jaffettwa wkoll il-vista tieghek minhabba pressjoni oghla f'rasek (ipertensjoni intrakranjali beninna).
- Problemi u hsara fil-fwied b'gilda u ghajnejn sofor, dardir, nuqqas ta' aptit u awrina skura, jew minghajrhom.
- Problemi tal-kliewi, li jistghu jnaqqsu bil-bosta l-ammont ta' awrina li taghmel.
- Nuqqas fil-livell ta' ċelloli homor fid-demm jew plejtlits. Is-sinjali jinkludu gilda ċassa, thossok ghajjien, taqta' nifsek, taghmel awrina skura (dan hu sinjali li ċ-ċelloli l-homor tad-demm qed jitkissru), tbengil jew fsada minghajr ragunijiet ovvjii, thossok imhawwad, thossok mifxul, thossok anqas alert u jkollok problemi fil-kliewi.

### **Effetti sekondarji ohrajn jinkludu:**

**Effetti sekondarji komuni hafna:** *Dawn l-effetti sekondarji jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10.*

- Problemi fil-fwied.
- Pressjoni gholja fid-demm.
- Ugigh ta' ras.
- Gismek jitrieghed minghajr ma tista' tikkontrollah.
- Tkabbir eċċessiv ta' pil fuq gismek u wiċċek.
- Livell gholi ta' lipidi fid-demm tieghek.

Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tieghek.**

**Effetti sekondarji komuni:** *Dawn l-effetti sekondarji jistghu jaffettwaw bejn pazjent u ghaxar pazjenti f'kull 100.*

- Aċċessjonijiet.
- Problemi fil-fwied.
- Livell gholi ta' zokkor fid-demm tieghek.
- Gheja.
- Nuqqas ta' aptit.
- Nawsea (thossok imdardar), rimettar, ugigh fl-addome, konstipazzjoni, dijarrea.
- Tkabbir eċċessiv ta' pil.
- Akne, fwawar.
- Deni.
- Livell baxx ta' ċelloli homor fid-demm.
- Thoss titrix jew tnemnim.
- Ugigh fil-muskoli tieghek, spażmi fil-muskoli.
- Ulċera fl-istonku.
- Tkabbir ta' laham zejzed mal-hanek u li jghattilek snienek.
- Livell gholi ta' aċdu uriku jew potassju fid-demm tieghek, livelli baxxi ta' manjeżju fid-demm tieghek.

Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tieghek**.

**Effetti sekondarji mhux komuni:** *Dawn l-effetti sekondarji jistghu jaffettwaw bejn pazjent u 10 pazjenti f'kull 1,000.*

- Sintomi ta' disturbi fil-moħħ li jinkludu aċċessjonijiet f'daqqa, konfużjoni mentali, nuqqas ta' rqaq, disorjentazzjoni, disturb fil-vista, tintilef minn sensik, thoss l-estremitajiet dghajfin, diffikultà fil-movimenti.
- Raxx.
- Nefha ġenerali.
- Żieda fil-piż.
- Livell baxx ta' ċelluli homor tad-demmm, livell baxx ta' plejtlits fid-demmm tieghek li jistghu jzidu r-riskju ta' fsada.

Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tieghek**.

**Effetti sekondarji rari:** *Dawn l-effetti sekondarji jistghu jaffettwaw bejn pazjent u għaxar pazjenti f'kull 10,000.*

- Problemi fin-nervituri li jwasslu biex thoss is-swaba' ta' idjek u ta' saqajrk imtarrxin jew inemmmu.
- Infjammazzjoni tal-frixa b'uġiħ qawwi fin-naħa ta' fuq tal-istonku.
- Muskoli dghajfin, ttlef is-saħħa fil-muskoli, uġiħ fil-muskoli ta' riġlejk jew idejk jew fi kwalunkwe post f'ġismek.
- Qerda taċ-ċelluli l-homor tad-demmm, li tinvolvi problemi fil-kliewi b'sintomi bħalma huma nefha fil-wiċċ, fl-istonku, fl-idejn u/jew fis-sieq, tnaqqis fl-awrina mghoddija, diffikultà biex tiehu n-nifs, uġiħ f'sidrek, aċċessjonijiet, tintilef minn sensik.
- Tibdiliet fiċ-ċiklu menstrwali, tkabbir tas-sider fl-irġiel.

Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tieghek**.

**Effetti sekondarji rari hafna:** *Dawn l-effetti sekondarji jistghu jaffettwaw bejn pazjent u għaxar pazjenti f'kull 100,000.*

- Nefha fuq wara tal-ghajn li tista' tkun assoċjata ma' zieda fil-pressjoni fir-ras u disturbi fil-vista.
- Jekk dan jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tieghek**.

**Effetti sekondarji ohrajn bi frekwenza mhux maghrufa:** Ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-dejta disponibbli.

- Problemi serji fil-fwied li jinvolvi, jew ma jinvolvi, li l-ghajnejn jew il-ġilda jisfaru, nawsea (thossok imdardar), telf ta' aptit, awrina ta' lewn skur, nefha fil-wiċċ, fis-sieq, fl-idejn u/jew ma' ġismek kollu.
- Fsada taht il-ġilda jew irqajja' ta' ġilda vjola, fsada f'daqqa wahda minghajr raġuni evidenti.
- Emikranja jew uġiħ ta' rass qawwi u x'aktarx thossok imdardar u bid-dardir (nawsea, rimettar) u b'sensittività għad-dawl.

Jekk kwalunkwe wiehed minn dawn jaffettwak b'mod gravi, **kellem lit-tabib tieghek**.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

#### **Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal u l-adolesxenti**

Mhux mistenni li jkun hemm effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal u l-adolesxenti mqabbla mal-adulti.

### **5. Kif taħzen Sandimmun**

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna.

- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Sandimmun

- Is-sustanza attiva hi ciclosporin. Ml wiehed ta' konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni fih 50 mg ciclosporin.
- L-ingredjenti l-oħrajn huma: ethanol anhydrous, macrogolglycerol ricinolate/polyethoxynolated castor oil.

### Kif jidher Sandimmun u l-kontenut tal-pakkett

Sandimmun konċentrat għal soluzzjoni għal infużjoni jġi f'ampulli li fihom 1 ml jew 5 ml konċentrat. Il-konċentrat hu likwidu ċar ta' lewn kannella/isfar żejtni. Jintuża mit-tabib jew in-ners tiegħek biex jippreparaw soluzzjoni li se tingħatalek permezz ta' infużjoni bil-mod.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]

{Isem u indirizz}  
{telefon}  
{fax}  
{e-mail}

### Dan il-prodott mediċinali huwa awtorizzat fl-istati membri tal-EEA b'dawn l-ismijiet:

{Isem tal-Istat Membru} {Isem tal-prodott mediċinali}  
{Isem tal-Istat Membru} {Isem tal-prodott mediċinali}

### Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS} {xahar SSSS}.

[Biex timtela mill-pajjiż partikolari]