

**BIJLAGE III**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,  
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

Opmerking:

Deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter is de versie geldig op het ogenblik van de Beslissing van de Commissie.

Na de Beslissing van de Commissie zullen de Nationale Bevoegde Autoriteiten de productinformatie aanpassen zoals vereist.

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sandimmun Neoral en andere namen (zie Bijlage I) 10 mg zachte capsules  
Sandimmun Neoral en andere namen (zie Bijlage I) 25 mg zachte capsules  
Sandimmun Neoral en andere namen (zie Bijlage I) 50 mg zachte capsules  
Sandimmun Neoral en andere namen (zie Bijlage I) 100 mg zachte capsules  
[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 10 mg ciclosporine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Ethanol: 10 mg/capsule. Sandimmun Neoral zachte capsules bevatten 11,8% v/v ethanol (9,4% m/v).

Propyleenglycol: 10 mg/capsule.

Macrogolglycerolhydroxystearaat/Polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie: 40,5 mg/capsule.

Elke capsule bevat 25 mg ciclosporine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Ethanol: 25 mg/capsule. Sandimmun Neoral zachte capsules bevatten 11,8% v/v ethanol (9,4% m/v).

Propyleenglycol: 25 mg/capsule.

Macrogolglycerolhydroxystearaat/Polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie: 101,25 mg/capsule.

Elke capsule bevat 50 mg ciclosporine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Ethanol: 50 mg/capsule. Sandimmun Neoral zachte capsules bevatten 11,8% v/v ethanol (9,4% m/v).

Propyleenglycol: 50 mg/capsule.

Macrogolglycerolhydroxystearaat/Polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie: 202,5 mg/capsule.

Elke capsule bevat 100 mg ciclosporine.

Hulpstoffen met bekend effect:

Ethanol: 100 mg/capsule. Sandimmun Neoral zachte capsules bevatten 11,8% v/v ethanol (9,4% m/v).

Propyleenglycol: 100 mg/capsule.

Macrogolglycerolhydroxystearaat/Polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie: 405,0 mg/capsule.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, zacht

Geelwitte, ovale, zachte gelatinecapsules, bedrukt met “NVR 10” in het rood.

Blauwgrijze, ovale, zachte gelatinecapsules, bedrukt met “NVR 25mg” in het rood.

Geelwitte, langwerpige, zachte gelatinecapsules, bedrukt met “NVR 50mg” in het rood.

Blauwgrijze, langwerpige, zachte gelatinecapsules bedrukt met “NVR 100mg” in het rood.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Transplantatie-indicaties

*Transplantatie van solide organen*

Preventie van transplantaatafstoting na transplantatie van solide organen.

Behandeling van cellulaire transplantaatafstoting bij patiënten die voorheen andere immunosuppressiva hebben gekregen.

### *Beenmergtransplantatie*

Preventie van transplantataafstoting na allogene beenmerg- en stamceltransplantatie.

Profylaxe of behandeling van "graft-versus-host-disease" (GVHD).

### Niet-transplantatie-indicaties

#### *Endogene uveïtis*

Behandeling van visusbedreigende intermediaire uveïtis of uveïtis posterior van niet-infectieuze oorsprong bij patiënten bij wie de conventionele behandeling heeft gefaald of wanneer deze onaanvaardbare bijwerkingen veroorzaakte.

Behandeling van Behçet-uveïtis met herhaaldelijke ontstekingsaanvallen ter hoogte van de retina bij patiënten zonder neurologische verschijnselen.

#### *Nefrotisch syndroom*

Steroïd-afhankelijk en steroïd-resistent nefrotisch syndroom ten gevolge van primaire glomerulaire ziekten, zoals "minimal change" nefropathie, focale en segmentale glomerulosclerose of membraneuze glomerulonefritis.

Sandimmun Neoral kan gebruikt worden om remissies te induceren en te handhaven. Het kan ook gebruikt worden om een met steroïden verkregen remissie te handhaven, zodat de behandeling met steroïden kan worden stopgezet.

#### *Reumatoïde artritis*

Behandeling van ernstige, actieve reumatoïde artritis.

#### *Psoriasis*

Behandeling van ernstige psoriasis bij patiënten bij wie de gebruikelijke therapie niet geschikt is of niet werkzaam is.

#### *Atopische dermatitis*

Sandimmun Neoral is geïndiceerd bij patiënten met ernstige atopische dermatitis, wanneer een systemische behandeling vereist is.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

De aangegeven doseringen voor orale toediening zijn uitsluitend als richtlijn bedoeld.

De totale dagdosis van Sandimmun Neoral dient verdeeld in twee afzonderlijke doses, gelijk verdeeld over de dag, te worden toegediend. Het wordt aanbevolen om Sandimmun Neoral toe te dienen volgens een constant schema wat betreft het tijdstip en in relatie tot de maaltijden.

Sandimmun Neoral mag alleen worden voorgeschreven door of in nauwe samenwerking met een arts die ervaring heeft met immunosuppressieve behandelingen en/of orgaantransplantatie.

### Transplantatie

#### *Transplantatie van solide organen*

De behandeling met Sandimmun Neoral moet gestart worden binnen de 12 uur voorafgaand aan de chirurgische ingreep, met een dosis van 10 tot 15 mg/kg toegediend in twee afzonderlijke doses. Deze dosis moet worden aangehouden als de dagelijkse dosis gedurende 1 tot 2 weken na de ingreep en daarna geleidelijk worden verminderd aan de hand van de bloedwaarden in overeenstemming met lokale immunosuppressieve protocollen tot een aanbevolen onderhoudsdosis is bereikt van ongeveer 2 tot 6 mg/kg, toegediend in twee afzonderlijke doses.

Wanneer Sandimmun Neoral wordt toegediend samen met andere immunosuppressiva (bv. met corticosteroiden of als onderdeel van een drie- of viervoudige geneesmiddelen therapie), kunnen lagere doses gebruikt worden (bv. 3 tot 6 mg/kg toegediend in 2 afzonderlijke doses voor de initiële behandeling).

#### *Beenmergtransplantatie*

De initiële dosis moet gegeven worden op de dag vóór de transplantatie. In de meeste gevallen wordt hiervoor de voorkeur gegeven aan Sandimmun concentraat voor oplossing voor infusie. De aanbevolen intraveneuze dosering is 3 tot 5 mg/kg/dag. De infusie wordt voortgezet met deze dosis gedurende de periode direct na de transplantatie tot twee weken, voordat overgeschakeld wordt op orale onderhoudstherapie met Sandimmun Neoral in een dagelijkse dosis van ongeveer 12,5 mg/kg toegediend in twee afzonderlijke doses.

De onderhoudsbehandeling moet gedurende ten minste 3 maanden worden voortgezet (en bij voorkeur gedurende 6 maanden) voordat de dosis geleidelijk tot 0 verminderd wordt, 1 jaar na de transplantatie.

Wanneer Sandimmun Neoral gebruikt wordt om de behandeling te initiëren, is de aanbevolen dagelijkse dosis 12,5 tot 15 mg/kg toegediend in twee afzonderlijke doses, te starten op de dag voor de transplantatie.

Hogere doses van Sandimmun Neoral of Sandimmun intraveneuze behandeling kunnen noodzakelijk zijn in geval van gastro-intestinale stoornissen die de absorptie kunnen verminderen.

Bij sommige patiënten treedt GVHD op na stopzetten van de ciclosporinebehandeling, maar doorgaans reageren ze gunstig op het herstarten van de behandeling. In dergelijke gevallen moet een initiële, orale oplaaddosis van 10 tot 12,5 mg/kg gegeven worden, gevolgd door dagelijkse orale toediening van de onderhoudsdosis die voordien toereikend was. Voor de behandeling van een lichte, chronische GVHD dienen lage doses van Sandimmun Neoral te worden toegediend.

#### *Niet-transplantatie-indicaties*

Wanneer Sandimmun Neoral wordt gebruikt in een van de vastgestelde niet-transplantatie-indicaties, moeten de volgende algemene regels gevolgd worden:

Voor het starten van de behandeling moet een betrouwbare uitgangswaarde voor de nierfunctie bepaald worden op basis van ten minste twee metingen. De op basis van de MDRD-formule geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (gGFS) kan gebruikt worden voor de schatting van de nierfunctie bij volwassenen. Een geschikte formule moet gebruikt worden om de gGFS bij pediatrische patiënten te bepalen. Aangezien Sandimmun Neoral de nierfunctie kan verstoren, moet de nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Als de gGFS daalt tot meer dan 25% onder de uitgangswaarde bij meer dan één meting, moet de dosis van Neoral met 25 tot 50% worden verlaagd. Als de gGFS-daling ten opzichte van de uitgangswaarde meer dan 35% bedraagt, moet een verdere verlaging van de dosis Sandimmun Neoral worden overwogen. Deze aanbevelingen gelden zelfs als de waarden van de patiënt nog binnen de normale laboratoriumwaarden liggen. Als de gGFS een maand na de dosisreductie niet is verbeterd, moet de behandeling met Sandimmun Neoral worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

De bloeddruk moet regelmatig gecontroleerd worden.

Voor de start van de behandeling moeten bilirubine en parameters ter bepaling van de leverfunctie worden gemeten en nauwkeurige monitoring tijdens de behandeling wordt aanbevolen. Bepaling van de serumlipiden, kalium, magnesium en urinezuur wordt aanbevolen vóór de behandeling en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling.

In niet-transplantatie-indicaties kan het relevant zijn om af en toe de ciclosporinespiegels in het bloed te meten. Dat is bijvoorbeeld het geval als Sandimmun Neoral samen wordt toegediend met stoffen die de farmacokinetiek van ciclosporine kunnen beïnvloeden, of bij een ongewone klinische respons (zoals gebrek aan werkzaamheid of toegenomen geneesmiddelintolerantie zoals nierinsufficiëntie).

De normale toedieningsweg is via de mond. Als het concentraat voor oplossing voor infusie gebruikt wordt, moet er speciale aandacht gegeven worden aan het toedienen van een juiste intraveneuze dosis die overeenstemt met de orale dosis. Raadpleging van een arts met ervaring in het gebruik van ciclosporine is aanbevolen.

Behalve bij patiënten met visusbedreigende endogene uveïtis en bij kinderen met nefrotisch syndroom, mag de totale dagelijkse dosis nooit 5 mg/kg overschrijden.

Voor de onderhoudsbehandeling moet de laagste werkzame en goed verdragen dosis individueel worden bepaald.

Bij patiënten bij wie binnen een bepaalde termijn (zie lager voor specifieke informatie) niet voldoende respons bereikt wordt of bij wie de werkzame dosis niet verenigbaar is met de vastgestelde veiligheidsrichtlijnen, moet de behandeling met Sandimmun Neoral worden stopgezet.

#### *Endogene uveïtis*

Om remissie te induceren, is initieel 5 mg/kg/dag, oraal toegediend in twee afzonderlijke doses, aanbevolen tot remissie van de actieve uveale inflammatie en verbetering van de gezichtsscherpte zijn bereikt. Bij moeilijke gevallen kan de dosering worden verhoogd tot 7 mg/kg/dag voor een beperkte periode.

Om een eerste remissie te bereiken of om aanvallen van oculaire inflammatie tegen te gaan, kan systemische behandeling met corticosteroiden met dagelijkse doses van 0,2 tot 0,6 mg/kg prednison of een equivalent worden toegevoegd, als Sandimmun Neoral alleen niet volstaat. Na drie maanden mag de dosis van de corticosteroiden worden afgebouwd tot de laagste werkzame dosis.

Voor de onderhoudsbehandeling moet de dosis langzaam verlaagd worden tot de minimale werkzame dosis. Gedurende de perioden van remissie, mag dit 5 mg/kg/dag niet overschrijden.

Infectieoorzaken voor uveïtis moeten worden uitgesloten voordat immunosuppressiva kunnen worden gebruikt.

#### *Nefrotisch syndroom*

Om remissie te induceren, wordt de aanbevolen dagelijkse dosis in 2 afzonderlijke orale doses gegeven.

Indien de nierfunctie normaal is (behalve voor proteïnurie), is de aanbevolen dagelijkse dosis als volgt:

- volwassenen: 5 mg/kg
- kinderen: 6 mg/kg

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis, mag de initiële dosering 2,5 mg/kg/dag niet overschrijden.

De combinatie van Sandimmun Neoral met lage doses orale corticosteroiden is aanbevolen indien het effect van Sandimmun Neoral alleen onvoldoende is, in het bijzonder bij steroid-resistente patiënten.

Het duurt 3 tot 6 maanden voor er verbetering optreedt, afhankelijk van het soort glomerulopathie. Indien er na deze verbeteringsperiode geen verbetering wordt vastgesteld, moet de behandeling met Sandimmun Neoral worden stopgezet.

De doses moeten individueel worden aangepast naargelang de werkzaamheid (proteïnurie) en de veiligheid, maar mogen 5 mg/kg/dag bij volwassenen en 6 mg/kg/dag bij kinderen niet overschrijden.

Voor de onderhoudsbehandeling moet de dosis geleidelijk worden verlaagd tot de minimale werkzame dosis.

#### *Reumatoïde artritis*

Gedurende de eerste 6 weken van de behandeling is de aanbevolen dosering 3 mg/kg/dag oraal toegediend in 2 afzonderlijke doses. Als het effect onvoldoende is, kan de dagelijkse dosis geleidelijk worden verhoogd naargelang de tolerantie, echter zonder 5 mg/kg te overschrijden. Om een volledige doeltreffende werking te bereiken kan een 12 weken durende behandeling met Sandimmun Neoral nodig zijn.

Voor de onderhoudsbehandeling moet de dosis individueel worden aangepast tot de minimale werkzame dosis op geleide van de tolerantie.

Sandimmun Neoral kan worden gecombineerd met lage doses corticosteroïden en/of niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (zie rubriek 4.4). Sandimmun Neoral kan eveneens worden gecombineerd met lage wekelijkse doses van methotrexaat bij patiënten die onvoldoende reageren op methotrexaat alleen: de aanvangsdosering van Sandimmun Neoral bedraagt 2,5 mg/kg/dag in twee afzonderlijke doses en kan, indien de tolerantie dit toelaat, worden verhoogd.

#### *Psoriasis*

De behandeling met Sandimmun Neoral moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de diagnose en de behandeling van psoriasis. Gezien de variabiliteit van deze aandoening moet de behandeling op individuele basis worden toegepast. Om een remissie te induceren, is de aanbevolen startdosering 2,5 mg/kg/dag oraal toegediend in twee afzonderlijke doses. Indien er na één maand geen enkele verbetering is ingetreden, kan de dagelijkse dosis geleidelijk worden verhoogd maar dient niet hoger te zijn dan 5 mg/kg. De behandeling moet worden stopgezet als de psoriasisletsels na zes weken behandeling met 5 mg/kg per dag onvoldoende verbeterd blijken te zijn of als de werkzame dosis niet verenigbaar is met de veiligheidsrichtlijnen (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten, van wie de toestand een snelle verbetering vereist, is een begin dosering van 5 mg/kg/dag gerechtvaardigd. Zodra een bevredigend effect is bereikt, mag Sandimmun Neoral gestopt worden en een terugval kan behandeld worden door het opnieuw starten met Sandimmun Neoral met de voordien werkzame dosis. Bij sommige patiënten kan een ononderbroken onderhoudsbehandeling nodig zijn.

Voor de onderhoudsbehandeling moeten de doses individueel worden aangepast tot de minimale werkzame dosis en mag 5 mg/kg/dag niet overschrijden.

#### *Atopische dermatitis*

De behandeling met Sandimmun Neoral moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de diagnose en de behandeling van atopische dermatitis. Vanwege de variabiliteit van deze aandoening moet de behandeling op individuele basis worden toegepast. De aanbevolen dosering bedraagt 2,5 tot 5 mg/kg/dag, toegediend in twee afzonderlijke orale doses. Als een aanvangsdosis van 2,5 mg/kg/dag binnen twee weken niet een voldoende respons oplevert, kan deze dosis snel worden verhoogd tot een maximum van 5 mg/kg/dag. In zeer ernstige gevallen is de kans op snel en adequaat onder controle brengen van de aandoening groter met een aanvangsdosis van 5 mg/kg/dag. Zodra een bevredigende respons is bereikt, dient de dosis geleidelijk verlaagd te worden en de behandeling met Sandimmun Neoral, indien mogelijk, te worden stopgezet. Een terugval kan worden behandeld met een nieuwe kuur van Sandimmun Neoral.

Hoewel een 8 weken durende behandeling voldoende kan zijn om de patiënt klachtenvrij te krijgen, is aangetoond dat een één jaar durende behandeling doeltreffend is en goed wordt verdragen, mits de controlerichtlijnen worden gevolgd.

### Overschakeling van Sandimmun naar Sandimmun Neoral

De beschikbare gegevens tonen aan dat na een 1:1 omschakeling van Sandimmun naar Sandimmun Neoral, de dalspiegels van ciclosporine in volbloed vergelijkbaar zijn. Bij veel patiënten kunnen echter hogere piekconcentraties ( $C_{max}$ ) en een verhoogde blootstelling aan het werkzaam bestanddeel (AUC) voorkomen. Bij een klein percentage patiënten zijn deze wijzigingen meer uitgesproken en kunnen ze klinisch significant zijn. Daarbij komt dat de absorptie van ciclosporine uit Sandimmun Neoral minder variabel is en dat de correlatie tussen de ciclosporine-dalspiegels en de blootstelling (in termen van AUC) sterker is dan bij Sandimmun.

Aangezien de omschakeling van Sandimmun naar Sandimmun Neoral kan resulteren in een verhoogde blootstelling aan het geneesmiddel, moeten de volgende regels in acht genomen worden:

Bij transplantatiepatiënten moet Sandimmun Neoral gestart worden met dezelfde dagelijkse dosis als tevoren gebruikt werd met Sandimmun. Ciclosporine-dalspiegels in volbloed moeten initieel worden gecontroleerd binnen 4 tot 7 dagen na de overschakeling op Sandimmun Neoral. Bovendien moeten klinische veiligheidsparameters zoals nierfunctie en bloeddruk worden gemeten gedurende de eerste 2 maanden na de overschakeling. Indien de ciclosporine-dalspiegels in het bloed buiten de therapeutische marge vallen en/of indien de klinische veiligheidsparameters verslechteren, moet de dosering overeenkomstig worden aangepast.

Bij patiënten die behandeld worden voor niet-transplantatie-indicaties, moet Sandimmun Neoral gestart worden met dezelfde dagelijkse dosis als tevoren gebruikt werd met Sandimmun. Twee, 4 en 8 weken na de overschakeling moeten de nierfunctie en de bloeddruk gecontroleerd worden. Indien de bloeddruk de waarden vóór de overschakeling significant overstijgt of indien de gGFS daalt tot meer dan 25% onder de gemeten waarde vóór de Sandimmun-behandeling bij meer dan één meting, moet de dosis worden verlaagd (zie ook 'Bijkomende voorzorgen' in rubriek 4.4). Bij onverwachte toxiciteit of ondoeltreffendheid van ciclosporine moeten de dalspiegels in het bloed eveneens worden gecontroleerd.

### Overschakeling tussen orale ciclosporinepreparaten

De overschakeling van het ene orale ciclosporinepreparaat naar een ander moet onder toezicht van een arts gebeuren, met inbegrip van de controle van de ciclosporinespiegels in het bloed voor transplantatiepatiënten.

### Speciale populaties

#### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

Alle indicaties

Ciclosporine ondergaat een minimale eliminatie via de nieren en de farmacokinetiek ervan wordt niet in sterke mate beïnvloed door een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Vanwege het nefrotisch potentieel (zie rubriek 4.8) is een nauwkeurige controle van de nierfunctie echter aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### *Niet-transplantatie-indicaties*

Met uitzondering van patiënten die behandeld worden voor nefrotisch syndroom, zouden patiënten met een nierfunctiestoornis geen ciclosporine mogen krijgen (zie deelrubriek betreffende bijkomende voorzorgen bij niet-transplantatie-indicaties in rubriek 4.4). Bij patiënten met het nefrotisch syndroom en met een verstoorde nierfunctie, mag de initiële dosis 2,5 mg/kg/dag niet overschrijden.

#### *Patiënten met een leverfunctiestoornis*

Ciclosporine wordt extensief gemetaboliseerd in de lever. Bij patiënten met leverinsufficiëntie kan de blootstelling aan ciclosporine met ongeveer een factor 2 tot 3 toenemen. Een dosisverlaging kan nodig zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis om de bloedwaarden binnen het aanbevolen doelbereik te houden (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Het is aanbevolen om de ciclosporine-bloedwaarden te controleren tot stabiele waarden bereikt zijn.



### *Pediatrische patiënten*

In klinische studies werden kinderen vanaf 1 jaar geïnccludeerd. In verscheidene studies hadden pediatrische patiënten hogere doses per kg lichaamsgewicht nodig dan volwassenen en verdroegen ze die ook.

Het gebruik van Sandimmun Neoral bij kinderen voor niet-transplantatie-indicaties anders dan nefrotisch syndroom kan niet worden aanbevolen (zie rubriek 4.4).

### *Ouderen (leeftijd 65 jaar en ouder)*

Ervaring met Sandimmun Neoral bij ouderen is beperkt.

In klinische studies met ciclosporine voor reumatoïde artritis ontwikkelden patiënten van 65 jaar of ouder vaker systolische hypertensie gedurende de behandeling en vertoonden vaker een toename van serumcreatinine  $\geq 50\%$  boven de uitgangswaarde na 3 tot 4 maanden behandeling.

De dosis voor oudere patiënten moet voorzichtig bepaald worden, meestal startend bij de ondergrens van de dosismarge, rekening houdend met de hogere frequentie van lever-, nier- of hartfunctiestoornissen en met bijkomende aandoeningen of andere geneesmiddelen en een hogere gevoeligheid voor infecties.

### Wijze van toediening

Oraal gebruik

Sandimmun Neoral capsules moeten heel worden doorgeslikt.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Combinatie met producten die *Hypericum perforatum* (Sint-Janskruid) bevatten (zie rubriek 4.5).

Combinatie met geneesmiddelen die substraat zijn voor de 'multidrug efflux transporter' P-glycoproteïne of de organisch-aniontransporteiwitten (OATP) en bij welke verhoogde plasmaconcentraties in verband zijn gebracht met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen, bv. bosentan, dabigatranetexilaat en aliskiren (zie rubriek 4.5).

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Medische supervisie

Sandimmun Neoral mag alleen worden voorgeschreven door artsen, die ervaren zijn in immunosuppressiebehandeling en een goede follow-up kunnen bieden met inbegrip van een regelmatig volledig lichamelijk onderzoek, meting van de bloeddruk en controle van de veiligheidsparameters in een laboratorium. Transplantatiepatiënten die dit geneesmiddel krijgen, dienen behandeld te worden in klinieken met een adequaat laboratorium en adequate ondersteunende medische voorzieningen. De arts die verantwoordelijk is voor de onderhoudsbehandeling dient volledige informatie te krijgen voor de follow-up van zijn patiënt.

### Lymfomen en andere maligniteiten

Zoals andere immunosuppressiva, verhoogt ciclosporine het risico op de ontwikkeling van lymfomen en andere kwaadaardige tumoren, in het bijzonder deze van de huid. Dit verhoogde risico lijkt eerder samen te hangen met de mate en de duur van de immunosuppressie dan met het gebruik van specifieke agentia.

Een therapeutisch schema bestaand uit meerdere immunosuppressiva (met inbegrip van ciclosporine) moet dus met voorzichtigheid gebruikt worden, omdat dit lymfoproliferatieve aandoeningen en tumoren van solide organen met zich kan meebrengen, soms met melding van fatale afloop.

Wegens het mogelijke risico op maligniteiten van de huid, moeten patiënten die Sandimmun Neoral krijgen, vooral deze die behandeld worden voor psoriasis of atopische dermatitis, gewaarschuwd worden om overmatige, onbeschermde blootstelling aan de zon te vermijden. Deze patiënten mogen niet gelijktijdig ultraviolet-B-bestraling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

#### Infecties

Zoals andere immunosuppressiva, maakt ciclosporine de patiënten vatbaar voor de ontwikkeling van verschillende bacteriële, schimmel-, parasitaire en virale infecties, vaak met opportunistische pathogenen. Activering van latente polyomavirusinfecties die kunnen leiden tot polyomavirus-geassocieerde nefropathie (PVAN), voornamelijk tot BK-virusnefropathie of tot JC-virus-geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) werd waargenomen bij patiënten die ciclosporine kregen. Deze aandoeningen zijn vaak gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve last en er moet rekening mee gehouden worden bij de differentiële diagnose bij immunogesupprimeerde patiënten met een verslechterende nierfunctie of met neurologische symptomen. Ernstige en/of fatale gevallen werden gemeld. Doeltreffende preventieve en therapeutische strategieën moeten worden toegepast, in het bijzonder bij patiënten die een veelvoudige en langdurige behandeling met immunosuppressiva krijgen.

#### Niertoxiciteit

Een frequent optredende en potentieel ernstige complicatie, een stijging van het serumcreatinine en -ureum, kan gedurende de behandeling met Sandimmun Neoral optreden. Deze functionele veranderingen zijn dosisafhankelijk en zijn in het begin omkeerbaar en reageren doorgaans op een verlaging van de dosis. Tijdens langdurige behandeling kunnen sommige patiënten renale structuurveranderingen ontwikkelen (bv. interstitiële fibrose), die bij niertransplantatiepatiënten moeten worden gedifferentieerd van veranderingen tengevolge van chronische afstoting. Regelmatige controle van de nierfunctie is daarom noodzakelijk in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor de indicatie in kwestie (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

#### Levertoxiciteit

Sandimmun Neoral kan ook een dosisafhankelijke en omkeerbare stijging van serumbilirubine en van leverenzymen veroorzaken (zie rubriek 4.8). Er zijn opgevraagde en spontane meldingen geweest van hepatotoxiciteit en leverschade, waaronder cholestase, geelzucht, hepatitis en leverfalen bij patiënten behandeld met ciclosporine. De meeste meldingen betroffen patiënten met significante comorbiditeiten, onderliggende aandoeningen en andere complicerende factoren waaronder complicaties van infecties en bijkomende medicatie die hepatotoxisch kan zijn. In sommige gevallen, voornamelijk bij transplantatiepatiënten, werd een fatale afloop gemeld (zie rubriek 4.8). De parameters om de leverfunctie te bepalen moeten zorgvuldig worden gecontroleerd en bij abnormale waarden kan een dosisverlaging nodig zijn (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

#### Ouderen (leeftijd 65 jaar en ouder)

Bij oudere patiënten moet de nierfunctie zeer nauwkeurig gecontroleerd worden.

#### Monitoring van de ciclosporinewaarden (zie rubriek 4.2)

Wanneer Sandimmun Neoral gebruikt wordt bij transplantatiepatiënten, is de routine-monitoring van het ciclosporinegehalte in het bloed een belangrijke veiligheidsmaatregel. Voor de meting van de ciclosporineconcentratie in volbloed heeft een specifiek monoklonaal antilichaam de voorkeur (meting van de moedersubstantie), hoewel ook een HPLC-methode, die eveneens de moedersubstantie meet, kan worden gebruikt. Als plasma of serum wordt gebruikt, dient een gestandaardiseerd separatieprotocol te worden gevolgd (tijd en temperatuur). Voor de initiële controle van patiënten die een levertransplantatie ondergaan, dienen specifieke monoklonale antistoffen te worden gebruikt, hetzij alleen, hetzij samen met niet-specifieke monoklonale antistoffen om zeker te zijn van een dosering die een doeltreffende immunosuppressie geeft.

Bij niet-transplantatiepatiënten wordt aanbevolen om de ciclosporinespiegels in het bloed af en toe te meten, bv. als Sandimmun Neoral samen wordt toegediend met stoffen die de farmacokinetiek van

ciclosporine kunnen beïnvloeden, of bij een ongewone klinische respons (bv. bij gebrek aan werkzaamheid of toegenomen geneesmiddelintolerantie zoals nierinsufficiëntie).

Het moet worden benadrukt dat de ciclosporineconcentratie in het bloed, het plasma of het serum slechts één van de talrijke factoren is, die de klinische toestand van de patiënt bepaalt. Daarom dienen de resultaten alleen als een leidraad voor de aanpassing van de dosis, in de totale context van andere klinische en laboratoriumonderzoeken.

#### Hypertensie

Tijdens de behandeling met Sandimmun Neoral moet de bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. Indien hypertensie optreedt, moet een toepasselijke behandeling met een antihypertensivum worden ingesteld. De voorkeur moet gegeven worden aan een antihypertensivum dat niet interfereert met de farmacokinetiek van ciclosporine, bv. isradipine (zie rubriek 4.5).

#### Verhoogde bloedlipiden

Aangezien gemeld werd dat Sandimmun Neoral een lichte en omkeerbare stijging van de bloedlipiden induceert, wordt aanbevolen de lipidenspiegel te bepalen vóór de behandeling en na de eerste maand van de behandeling. Bij gestegen waarden moet een beperking van voedingsvetten en, indien nodig, een verlaging van de dosis in overweging genomen worden.

#### Hyperkaliëmie

Ciclosporine verhoogt het risico op hyperkaliëmie, in het bijzonder bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is eveneens geboden wanneer ciclosporine samen met kaliumsparende geneesmiddelen wordt toegediend (bv. kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, antagonist van angiotensine-II-receptoren) of geneesmiddelen die kalium bevatten, alsook bij patiënten die een kaliumrijk dieet volgen. In deze gevallen is het aangeraden het kaliumgehalte te controleren.

#### Hypomagnesiëmie

Ciclosporine verhoogt de klaring van magnesium. Dit kan leiden tot symptomatische hypomagnesiëmie, in het bijzonder tijdens de periode rondom de transplantatie. Het is dus aanbevolen het serummagnesiumgehalte te controleren gedurende deze periode, vooral wanneer er neurologische symptomen/klachten zijn. Indien noodzakelijk, moeten magnesiumsupplementen worden toegediend.

#### Hyperurikemie

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met hyperurikemie.

#### Verzwakte levende vaccins

Gedurende een behandeling met ciclosporine kan vaccinatie minder doeltreffend zijn. Het gebruik van verzwakte levende vaccins moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

#### Interacties

Voorzichtigheid is geboden als ciclosporine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de plasmaspiegel van ciclosporine in belangrijke mate verhogen of verlagen door remming of inductie van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne (zie rubriek 4.5).

De niertoxiciteit moet worden gecontroleerd als ciclosporine wordt gestart in combinatie met werkzame stoffen die de ciclosporinespiegels verhogen of met stoffen met een synergetische nefrotoxische werking (zie rubriek 4.5).

Het gelijktijdig gebruik van ciclosporine en tacrolimus moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

Ciclosporine is een remmer van het CYP3A4, de 'multidrug efflux transporter' P-glycoproteïne en organisch-aniontransporteiwitten (OATP) en kan de plasmaspiegels verhogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn voor dit enzym en/of transporteiwit. Voorzichtigheid is geboden als ciclosporine samen met dergelijke geneesmiddelen wordt toegediend of gelijktijdig

gebruik moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Ciclosporine verhoogt de blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers (statines). Bij gelijktijdige toediening met ciclosporine, moet de dosering van de statines worden verlaagd of moet het gebruik van bepaalde statines worden vermeden volgens de aanbevelingen in de productinformatie. De behandeling met statines moet tijdelijk worden onderbroken of stopgezet bij patiënten met symptomen en klachten van myopathie of met risicofactoren die predisponeren voor ernstige nierschade, waaronder nierfalen als gevolg van rhabdomyolyse (zie rubriek 4.5).

Na het gelijktijdig toedienen van ciclosporine en *lercanidipine*, was de AUC van lercanidipine verdrievoudigd en de AUC van ciclosporine was met 21% toegenomen. Daarom dient de simultane combinatie van ciclosporine en lercanidipine te worden vermeden. Toediening van ciclosporine 3 uur na lercanidipine gaf geen wijziging van de AUC van lercanidipine, maar de AUC van ciclosporine was met 27% toegenomen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij deze combinatie met een interval van ten minste 3 uur.

#### Speciale hulpstoffen: polyoxyl-40 gehydrogeneerde ricinusolie

Sandimmun Neoral bevat polyoxyl-40 gehydrogeneerde ricinusolie die maagklachten en diarree kan veroorzaken.

#### Speciale hulpstoffen: ethanol

Sandimmun Neoral bevat ongeveer 12% vol. ethanol. Een dosis van 500 mg Sandimmun Neoral bevat 500 mg ethanol dat overeenkomt met bijna 15 ml bier of 5 ml wijn. Dit kan schadelijk zijn bij alcoholverslaafde patiënten en er moet rekening mee worden gehouden bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, bij patiënten met een leveraandoening of epilepsie of wanneer het geneesmiddel wordt toegediend aan een kind.

#### Bijkomende voorzorgen bij niet-transplantatie-indicaties

Patiënten met een verstoorde nierfunctie (behalve patiënten met het nefrotisch syndroom die een aanvaardbare graad van nierinsufficiëntie hebben), ongecontroleerde hypertensie, ongecontroleerde infecties of die een maligniteit hebben, zouden geen ciclosporine mogen krijgen.

Voor de behandeling wordt gestart, moet een betrouwbare bepaling van de nierfunctie worden uitgevoerd met minimaal twee metingen van de gGFS. De nierfunctie moet gedurende de behandeling frequent worden bepaald zodat de dosis kan worden aangepast (zie rubriek 4.2).

#### Bijkomende voorzorgen bij endogene uveïtis

Sandimmun Neoral moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met het neurologisch Behçet-syndroom. De neurologische toestand van deze patiënten moet zorgvuldig worden gecontroleerd.

Ervaring met het gebruik van Sandimmun Neoral bij kinderen met endogene uveïtis is beperkt.

#### Bijkomende voorzorgen bij nefrotisch syndroom

Patiënten met een abnormale nierfunctie vóór de behandeling moeten een begindosis van 2,5 mg/kg per dag krijgen en moeten zeer nauwlettend worden gecontroleerd.

Bij sommige patiënten kan het moeilijk zijn een door Sandimmun Neoral veroorzaakte nierdisfunctie op te sporen vanwege veranderingen van de nierfunctie door het nefrotisch syndroom zelf. Dit verklaart waarom in zeldzame gevallen structurele afwijkingen van de nieren in associatie met Sandimmun Neoral werden waargenomen zonder dat een stijging van het serumcreatinine werd vastgesteld. Een nierbiopsie moet worden overwogen bij patiënten met steroid-afhankelijke 'minimal-change' nefropathie bij wie Sandimmun Neoral gedurende meer dan één jaar werd gebruikt.

Bij patiënten met het nefrotisch syndroom en behandeld met immunosuppressiva, werden af en toe maligne tumoren (waaronder Hodgkin-lymfoom) gemeld.

#### Bijkomende voorzorgen bij reumatoïde artritis

Na 6 maanden behandeling moet de nierfunctie om de 4 tot 8 weken worden bepaald, afhankelijk van de stabiliteit van de ziekte, de co-medicatie en bijkomende aandoeningen. Frequentere controles zijn nodig, als de dosis van Sandimmun Neoral wordt verhoogd of als tegelijk ook een behandeling met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen wordt ingesteld of als de dosis daarvan wordt verhoogd. Het stopzetten van de behandeling met Sandimmun Neoral kan ook nodig zijn wanneer hypertensie, ontstaan gedurende de behandeling, niet onder controle te krijgen is door een geschikte therapie.

Zoals bij andere langdurige immunosuppressieve behandelingen moet rekening worden gehouden met een verhoogd risico op lymfoproliferatieve aandoeningen. Bijzondere voorzichtigheid is geboden indien Sandimmun Neoral samen met methotrexaat wordt toegediend, vanwege nefrotoxische synergie.

#### Bijkomende voorzorgen bij psoriasis

Het stopzetten van de behandeling met Sandimmun Neoral is aanbevolen indien hypertensie, ontstaan gedurende de behandeling, niet met geschikte therapie onder controle kan worden gebracht.

Oudere patiënten mogen alleen worden behandeld in geval van invaliderende psoriasis en hun nierfunctie moet zorgvuldig worden gecontroleerd.

De ervaring met het gebruik van Sandimmun Neoral bij kinderen met psoriasis is beperkt.

De ontwikkeling van maligne tumoren (vooral van de huid) bij psoriasispatiënten werd zowel bij ciclosporine als bij conventionele immunosuppressieve behandeling gemeld. Huidletsels die niet typisch zijn voor psoriasis, maar waarvan wordt vermoed dat ze maligne of premaligne zijn, moeten worden gebiopteerd vóór de behandeling met Sandimmun Neoral wordt gestart. Patiënten met maligne of premaligne huidafwijkingen zouden alleen met Sandimmun Neoral mogen worden behandeld na geschikte behandeling van deze letsels en als er geen andere optie voor succesvolle behandeling is.

Bij een klein aantal psoriasispatiënten behandeld met Sandimmun Neoral, traden lymfoproliferatieve aandoeningen op. Deze verdwenen bij het onmiddellijk stoppen met het geneesmiddel.

Patiënten die Sandimmun Neoral krijgen, mogen niet gelijktijdig behandeld worden met UVB-bestraling of PUVA-fotochemotherapie.

#### Bijkomende voorzorgen bij atopische dermatitis

Het stopzetten van de behandeling met Sandimmun Neoral is aanbevolen indien hypertensie, ontstaan gedurende de behandeling, niet met geschikte therapie onder controle kan worden gebracht.

De ervaring met het gebruik van Sandimmun Neoral bij kinderen met atopische dermatitis is beperkt.

Oudere patiënten mogen alleen worden behandeld in geval van invaliderende atopische dermatitis en hun nierfunctie zou zorgvuldig moeten worden gecontroleerd.

Goedaardige lymfadenopathie gaat gewoonlijk gepaard met opflakkingen van atopische dermatitis en verdwijnt steeds spontaan of bij de algemene verbetering van de ziekte.

Een lymfadenopathie, vastgesteld tijdens een behandeling met ciclosporine, moet regelmatig worden gecontroleerd.

Indien de lymfadenopathie niet verdwijnt ondanks verbetering van de ziekte-activiteit, moet als voorzorgsmaatregel een biopsie plaatsvinden om een lymfoom uit te sluiten.

Hoewel het wenselijk is te wachten tot actieve herpes simplex infecties genezen zijn voordat een behandeling met Sandimmun Neoral wordt gestart, betekent het optreden ervan tijdens de behandeling niet noodzakelijkerwijs dat de behandeling moet worden stopgezet, tenzij de infectie ernstig is.

Huidinfecties met *Staphylococcus aureus* zijn geen absolute contra-indicatie voor de behandeling met Sandimmun Neoral, maar moeten onder controle worden gebracht met geschikte antibiotica. Het gebruik van oraal erytromycine, waarvan bekend is dat het de concentratie van ciclosporine in het bloed kan verhogen (zie rubriek 4.5), moet worden vermeden. Als er geen alternatief is, moeten de bloedspiegels van ciclosporine, de nierfunctie en de bijwerkingen van ciclosporine nauwgezet worden gecontroleerd.

Patiënten die Sandimmun Neoral krijgen, mogen niet gelijktijdig behandeld worden met UVB-bestraling of PUVA-fotochemotherapie.

#### Pediatrisch gebruik bij niet-transplantatie-indicaties

Behalve voor de behandeling van nefrotisch syndroom, is er niet voldoende ervaring met Sandimmun Neoral. Het gebruik van Sandimmun Neoral bij kinderen jonger dan 16 jaar voor niet-transplantatie-indicaties anders dan nefrotisch syndroom kan niet worden aanbevolen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Geneesmiddeleninteracties

Van de vele geneesmiddelen waarvan gemeld is dat ze een interactie hebben met ciclosporine, worden hieronder alleen degenen vermeld waarvan de interacties duidelijk aangetoond zijn en waarvan geacht wordt dat ze klinische implicaties hebben.

Van verschillende middelen is bekend dat zij de ciclosporinespiegels in plasma of volbloed ofwel verhogen ofwel verlagen, gewoonlijk door het remmen of het induceren van enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van ciclosporine, in het bijzonder CYP3A4.

Ciclosporine is ook een remmer van CYP3A4, de 'multidrug efflux transporter' P-glycoproteïne en organisch-aniontransporteiwitten en kan de plasmaspiegels van andere geneesmiddelen die gelijktijdig gebruikt worden en die een substraat zijn van dit enzym en/of deze transporters, verhogen.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de biologische beschikbaarheid van ciclosporine verlagen of verhogen: bij transplantatiepatiënten moeten de ciclosporinespiegels vaak worden gemeten en indien nodig moet de dosis van ciclosporine worden aangepast, vooral op het moment van het starten of stoppen met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Bij niet-transplantatiepatiënten is het verband tussen de bloedspiegel en klinische effecten minder goed vastgesteld. Als tegelijkertijd geneesmiddelen worden toegediend waarvan bekend is dat ze de ciclosporinespiegels verhogen, kan het geschikter zijn om frequent de nierfunctie te bepalen en zorgvuldig op ciclosporinegerelateerde bijwerkingen te controleren dan om de bloedspiegels te meten.

#### Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verlagen

Alle inductoren van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne zullen de ciclosporinespiegels naar verwachting verlagen. Voorbeelden van geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verlagen zijn:

*Barbituraten, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne; nafcilline, sulfadimidine i.v.; probucol; orlistat; Hypericum perforatum (Sint-Janskruid), ticlopidine, sulfinpyrazon, terbinafine, bosentan.*

Producten die *Hypericum perforatum* (Sint-Janskruid) bevatten mogen niet gelijktijdig worden gebruikt met Sandimmun Neoral vanwege het risico op verlaagde bloedspiegels van ciclosporine en het daardoor verminderde effect (zie rubriek 4.3).

*Rifampicine* induceert het metabolisme van ciclosporine in de darmen en in de lever. Het kan nodig zijn om de dosis van ciclosporine met een factor 3 tot 5 te verhogen tijdens gelijktijdige toediening.

*Octreotide* verlaagt de orale absorptie van ciclosporine en het kan nodig zijn de dosis van ciclosporine met 50% te verhogen of over te schakelen op intraveneuze toediening.

#### Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verhogen

Alle remmers van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne kunnen de ciclosporinespiegels verhogen.

Voorbeelden zijn:

*Nicardipine, metoclopramide, orale anticonceptiva, methylprednisolon (hoge doses), allopurinol, cholinezuur en derivaten, proteaseremmers, imatinib, colchicine, nefazodon.*

*Macrolide-antibiotica: Erytromycine* kan de blootstelling aan ciclosporine met een factor 4 tot 7 verhogen, wat soms leidt tot nefrotoxiciteit. Er is aangetoond dat *claritromycine* de blootstelling aan ciclosporine verdubbelt. *Azitromycine* verhoogt de ciclosporinespiegels met ongeveer 20%.

*Azoolantimycotica: ketoconazol, fluconazol, itraconazol en voriconazol* kunnen de blootstelling aan ciclosporine meer dan verdubbelen.

*Verapamil* verhoogt de bloedconcentraties van ciclosporine met een factor 2 tot 3.

Gelijktijdige toediening met *telaprevir* verhoogde de voor de dosis genormaliseerde blootstelling aan ciclosporine (AUC) met ongeveer een factor 4,64.

*Amiodaron* verhoogt de plasmaconcentratie van ciclosporine in belangrijke mate en verhoogt tevens het serumcreatinine. Deze interactie kan optreden lang nadat amiodaron is stopgezet, door de zeer lange halfwaardetijd (ongeveer 50 dagen).

Er is aangetoond dat *danazol* de bloedconcentraties van ciclosporine met ongeveer 50% verhoogt.

*Diltiazem* (in een dosis van 90 mg/dag) kan de plasmaconcentratie van ciclosporine met 50% verhogen.

*Imatinib* kan de blootstelling aan ciclosporine en de  $C_{max}$  met ongeveer 20% verhogen.

#### Levensmiddeleninteracties

Er is gemeld dat een gelijktijdige inname van grapefruit en grapefruitsap (pompelmoessap) de biologische beschikbaarheid van ciclosporine verhoogt.

#### Combinaties met verhoogd risico op nefrotoxiciteit

Voorzichtigheid is geboden wanneer ciclosporine gelijktijdig gebruikt wordt met geneesmiddelen met een nefrotoxische synergie zoals *aminoglycosiden (met inbegrip van gentamicine, tobramycine), amfotericine B, ciprofloxacine; vancomycine, trimethoprim (+ sulfamethoxazol); derivaten van fibrinezuur (bv. bezafibraat, fenofibraat); niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (waaronder diclofenac, naproxen, sulindac); melfalan, histamine-H<sub>2</sub>-receptor-antagonisten (bv. cimetidine, ranitidine), methotrexaat (zie rubriek 4.4); tacrolimus.*

Bij gelijktijdig gebruik met een geneesmiddel dat een synergetische nefrotoxische werking kan hebben, moet de nierfunctie nauwkeurig worden gecontroleerd. Als de nierfunctie in belangrijke mate daalt, moet de dosis van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel worden verlaagd of moet worden overwogen om een alternatieve behandeling te geven.

Het gelijktijdig gebruik van ciclosporine en tacrolimus moet vermeden worden vanwege het risico op nefrotoxiciteit en de farmacokinetische interactie via CYP3A4 en/of P-gp (zie rubriek 4.4).

#### Effecten van ciclosporine op andere geneesmiddelen

Ciclosporine is een remmer van CYP3A4, de 'multidrug efflux transporter' P-glycoproteïne (P-gp) en organisch-aniontransporteiwitten (OATP). Gelijktijdige toediening van ciclosporine en

geneesmiddelen die een substraat zijn voor CYP3A4, P-gp en OATP kan de plasmaspiegels verhogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn voor dit enzym en/of transporteiwit.

Hieronder staan enkele voorbeelden daarvan:

Ciclosporine kan de klaring verlagen van *digoxine*, *colchicine*, *HMG-CoA-reductaseremmers* (*statines*) en etoposide. Als een van die geneesmiddelen samen met ciclosporine wordt toegediend, is nauwkeurige klinische observatie nodig om toxische verschijnselen van de geneesmiddelen vroeg te kunnen opsporen, zodat de dosering kan worden verlaagd of het middel kan worden stopgezet. Wanneer gelijktijdig toegediend met ciclosporine, moet de dosering van de statines worden verlaagd of moet het gebruik van bepaalde statines vermeden worden volgens de aanbevelingen in de productinformatie. Veranderingen in blootstelling van veelgebruikte statines met ciclosporine zijn samengevat in Tabel 1. De behandeling met statines moet tijdelijk worden onderbroken of stopgezet bij patiënten met symptomen en klachten van myopathie of met risicofactoren die predisponeren voor ernstige nierschade, waaronder nierfalen als gevolg van rbdomyolyse.

Tabel 1 Samenvatting van de blootstellingswijzigingen van vaak gebruikte statines met ciclosporine

Statine	Beschikbare doses	Wijzigingsfactor in ciclosporineblootstellin g
Atorvastatine	10-80 mg	8-10
Simvastatine	10-80 mg	6-8
Fluvastatine	20-80 mg	2-4
Lovastatine	20-40 mg	5-8
Pravastatine	20-80 mg	5-10
Rosuvastatine	5-40 mg	5-10
Pitavastatine	1-4 mg	4-6

Voorzichtigheid is aanbevolen wanneer ciclosporine samen met lercanidipine wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Na gelijktijdige toediening van ciclosporine en *aliskiren*, een Pgp-substaat, was de  $C_{max}$  van aliskiren ongeveer 2,5 keer toegenomen en de AUC-waarde ongeveer 5 keer. Het farmacokinetisch profiel van ciclosporine was echter niet significant gewijzigd. Gelijktijdige toediening van ciclosporine en aliskiren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van dabigatranetexilaat is niet aanbevolen omwille van de P-gp-inhibitoractiviteit van ciclosporine (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van *nifedipine* en ciclosporine kan resulteren in een hoger percentage tandvleeshyperplasie in vergelijking met ciclosporine alleen.

Bij gelijktijdige toediening van *diclofenac* en ciclosporine neemt de biologische beschikbaarheid van diclofenac significant toe, met als mogelijk gevolg een omkeerbare achteruitgang van de nierfunctie. De toegenomen biologische beschikbaarheid van diclofenac wordt zeer waarschijnlijk veroorzaakt door een vermindering van het hoge "first-pass" effect. Wanneer *niet-steroidale anti-inflammatoire middelen* met een zwak first-passeffect (bv. acetylsalicylzuur) samen met ciclosporine worden toegediend, valt een toename van de biologische beschikbaarheid ervan niet te verwachten.

In studies waarbij *everolimus* of *sirolimus* in combinatie met volledige doses ciclosporine voor micro-emulsie werd gebruikt, werden verhogingen van het serumcreatinine waargenomen. Dit effect is vaak omkeerbaar wanneer de dosis van ciclosporine wordt verlaagd. Everolimus en sirolimus hadden slechts een kleine invloed op de farmacokinetiek van ciclosporine. Het gelijktijdig toedienen van ciclosporine verhoogt significant de bloedspiegels van everolimus en sirolimus.



Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig toedienen van ciclosporine en *kaliumsparende geneesmiddelen* (bv. *kaliumsparende diuretica*, *ACE-remmers*, *antagonisten van angiotensine-II-receptoren*) of *geneesmiddelen die kalium bevatten*, omdat dit kan leiden tot een significante verhoging van het serumkalium (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine kan de plasmaconcentratie van *repaglinide* verhogen en zo ook het risico op hypoglykemie.

Gelijktijdige toediening van *bosentan* en ciclosporine bij gezonde vrijwilligers verhoogt de blootstelling aan bosentan verscheidene malen en er was een 35% afname in de blootstelling aan ciclosporine. Gelijktijdige toediening van ciclosporine met bosentan wordt niet aanbevolen (zie bovenstaande deelrubriek “Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verlagen” en rubriek 4.3).

De toediening van meerdere doses *ambrisentan* en ciclosporine aan gezonde vrijwilligers resulteerde in een ongeveer 2-voudige toename van de blootstelling aan ambrisentan, terwijl de blootstelling aan ciclosporine marginaal verhoogd werd (ongeveer 10%).

Een significant verhoogde blootstelling aan *antracyclineantibiotica* (bv. *doxorubicine*, *mitoxantron*, *daunorubicine*) werd waargenomen bij oncologiepatiënten bij de intraveneuze gelijktijdige toediening van antracyclineantibiotica en zeer hoge doses ciclosporine.

Tijdens behandeling met ciclosporine kan vaccinatie minder werkzaam zijn en het gebruik van levende geattenueerde vaccins moet worden vermeden.

#### Pediatrische patiënten

Interactiestudies werden alleen uitgevoerd bij volwassenen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij ratten en konijnen.

Ervaring met Sandimmun Neoral bij zwangere vrouwen is beperkt. Zwangere vrouwen die na transplantatie immunosuppressieve therapie krijgen, inclusief ciclosporine en ciclosporine-bevattende behandelingen, hebben een risico op voortijdige bevalling (<37 weken).

Er zijn beperkte waarnemingen beschikbaar van kinderen die *in utero* blootgesteld werden aan ciclosporine, tot de leeftijd van ongeveer 7 jaar. De nierfunctie en de bloeddruk bij deze kinderen waren normaal. Er zijn echter geen adequate en goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen. Daarom mag Sandimmun Neoral niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus. Het ethanolgehalte van de Sandimmun Neoral-preparaten dient ook in overweging te worden genomen bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.4).

#### Borstvoeding

Ciclosporine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het ethanolgehalte van de Sandimmun Neoral-preparaten moet ook in overweging genomen worden bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.4). Moeders die een behandeling krijgen met Sandimmun Neoral dienen geen borstvoeding te geven vanwege het potentieel van Sandimmun Neoral om ernstige bijwerkingen te veroorzaken bij pasgeborenen/kinderen die borstvoeding krijgen. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met het geneesmiddel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn beperkte gegevens over het effect van Sandimmun Neoral op de vruchtbaarheid bij mensen (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen gegevens met betrekking tot de effecten van Sandimmun Neoral op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De voornaamste bijwerkingen waargenomen in klinische studies en geassocieerd met de toediening van ciclosporine omvatten nierdisfunctie, tremor, hirsutisme, hypertensie, diarree, anorexia, misselijkheid en braken.

Veel bijwerkingen die zijn geassocieerd met ciclosporinetherapie zijn dosisafhankelijk en reageren op een verlaging van de dosis. In de verschillende indicaties is het algemene spectrum van bijwerkingen in essentie gelijk, echter met verschillen op gebied van hun incidentie en hun ernst. Gezien de hogere aanvangsdoses en de langere onderhoudsbehandeling vereist na een transplantatie, zijn de bijwerkingen meer frequent en gewoonlijk ernstiger bij transplantatiepatiënten dan bij patiënten behandeld voor andere indicaties.

Anafylactoïde reacties zijn waargenomen na intraveneuze toediening (zie rubriek 4.4).

##### Infecties en parasitaire aandoeningen

Patiënten die immunosuppressieve behandelingen krijgen, inclusief ciclosporine en ciclosporine-bevattende behandelingen, hebben een verhoogd risico op infecties (viraal, bacterieel, schimmel, parasitair) (zie rubriek 4.4). Zowel gegeneraliseerde als plaatselijke infecties kunnen voorkomen. Reeds bestaande infecties kunnen eveneens verergeren en reactivatie van polyomavirus-infecties kunnen leiden tot polyomavirus-geassocieerde nefropathie (PVAN) of tot JC virus-geassocieerde progressieve multifocale leukopathie. Ernstige en/of fatale gevallen werden gemeld.

##### Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Patiënten die immunosuppressieve behandelingen krijgen, inclusief ciclosporine en ciclosporine-bevattende behandelingen, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen of lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, vooral van de huid. Het voorkomen van maligniteiten neemt toe met de intensiteit en de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4). Sommige maligniteiten kunnen fataal zijn.

##### Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen uit klinische studies

Bijwerkingen uit klinische studies (Tabel 1) zijn gerangschikt volgens Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens frequentie, met de meest frequente bijwerkingen eerst. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst. Bovendien is de overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende conventie (CIOMS III): zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) zeer zelden ( $< 1/10,000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### **Tabel 1: Bijwerkingen uit klinische studies**

##### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Vaak	Leukopenie
Soms	Trombocytopenie, anemie
Zelden	Hemolytisch uremisch syndroom, micro-angiopathische hemolytische anemie
Niet bekend*	Trombotische microangiopathie, trombotische trombocytopenische purpura

##### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Zeer vaak      Hyperlipidemie  
Vaak            Hyperglykemie, anorexie, hyperurikemie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie

#### **Zenuwstelselaandoeningen**

Zeer vaak      Tremor, hoofdpijn  
Vaak            Convulsies, paresthesie  
Soms            Encefalopathie met inbegrip van Posterieur Reversibel Encefalopathiesyndroom (PRES), klachten en symptomen zoals convulsies, verwardheid, desoriëntatie, verminderde aanspreekbaarheid, agitatie, slapeloosheid, visusstoornissen, corticale blindheid, coma, parese, cerebellaire ataxie  
Zelden           Motorische polyneuropathie  
Zeer Zelden    Oedeem van de optische discus, waaronder papillair oedeem, gepaard gaande met eventuele visusstoornissen secundair aan benigne intracranieële hypertensie  
Niet bekend \*   Migraine

#### **Bloedvataandoeningen**

Zeer vaak      Hypertensie  
Vaak            Flushing

#### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Vaak            Misselijkheid, braken, ongemak van de buik, buikpijn, diarree, tandvleeshyperplasie, maagzweer  
Zelden           Pancreatitis

#### **Lever- en galaandoeningen**

Vaak            Abnormale leverfunctie (zie rubriek 4.4)  
Niet bekend \*   Hepatotoxiciteit en leverschade met inbegrip van cholestase, geelzucht, hepatitis en leverfalen, soms met fatale afloop (zie rubriek 4.4)

#### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Zeer vaak      Hirsutisme  
Vaak            Acne, hypertrichose  
Soms            Allergische rash

#### **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

Vaak            Myalgie, spierkrampen  
Zelden           Spierzwakte, myopathie

#### **Nier- en urinewegaandoeningen**

Zeer vaak      Verstoorde nierfunctie (zie rubriek 4.4)

#### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Zelden           Menstruatiestoornissen, gynaecomastie

#### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Vaak            Pyrexie, vermoeidheid  
Soms            Oedeem, gewichtstoename

\* Bijwerkingen gemeld uit postmarketingervaring, waarbij de bijwerkingenfrequentie niet bekend is doordat de grootte van de populatie onbekend is.

#### Andere bijwerkingen uit postmarketingervaring

Er zijn opgevraagde en spontane postmarketingmeldingen geweest van hepatotoxiciteit en leverschade, waaronder cholestase, geelzucht, hepatitis en leverfalen bij patiënten behandeld met ciclosporine. De meeste meldingen betroffen patiënten met significante comorbiditeiten, onderliggende aandoeningen en andere complicerende factoren waaronder complicaties van infecties en bijkomende medicatie die hepatotoxisch kan zijn. In sommige gevallen, voornamelijk bij transplantatiepatiënten, werd een fatale afloop gemeld (zie rubriek 4.4).

#### Acute en chronische nefrotoxiciteit

Patiënten die een therapie krijgen met calcineurine-inhibitoren (CNI), met inbegrip van ciclosporine en ciclosporine-bevattende behandelingen, hebben een verhoogd risico op acute of chronische nefrotoxiciteit. Er zijn meldingen geweest in klinische studies en uit postmarketingervaring, geassocieerd met het gebruik van Sandimmun Neoral. Gevallen van acute nefrotoxiciteit meldden verstoringen van de ion-homeostase, zoals hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie en hyperurikemie.

Gevalen die chronische morfologische wijzigingen melden, omvatten arteriolaire hyalinose, tubulaire atrofie en interstitiële fibrose (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

In klinische studies werden kinderen vanaf 1 jaar geïncludeerd, waarbij standaard ciclosporinedosering werd gebruikt met een veiligheidsprofiel vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

De orale LD<sub>50</sub> van ciclosporine is 2329 mg/kg bij muizen, 1480 mg/kg bij ratten en >1000 mg/kg bij konijnen. De intraveneuze LD<sub>50</sub> is 148 mg/kg bij muizen, 104 mg/kg bij ratten en 46 mg/kg bij konijnen.

#### Symptomen

De ervaring met acute overdosering van ciclosporine is beperkt. Orale doses ciclosporine tot 10 g (ongeveer 150 mg/kg) werden verdragen met relatief geringe klinische gevolgen zoals braken, sufheid, hoofdpijn, tachycardie en bij enkele patiënten matig ernstige omkeerbare nierfunctiestoornissen. Ernstige intoxicatiesymptomen werden echter gemeld na accidentele parenterale overdosering van ciclosporine bij premature neonaten.

#### Behandeling

In alle gevallen van overdosering, moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen en moet symptomatische behandeling worden toegepast. Geforceerd braken en een maagspoeling kunnen nuttig zijn gedurende de eerste uren na orale inname. Ciclosporine is niet in belangrijke mate dialyseerbaar en wordt door hemoperfusie op actieve kool niet goed geëlimineerd.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, calcineurineremmers, ATC-code: L04AD01

Ciclosporine (ook bekend als ciclosporine A) is een uit 11 aminozuren bestaand cyclisch polypeptide. Het is een krachtig immunosuppressivum waarvan bij dieren is aangetoond dat het de overleving van allogene transplantaten van huid, hart, nier, pancreas, beenmerg, dunne darm en long verlengt. Studies duiden erop dat ciclosporine het optreden van celgemedieerde reacties remt, inclusief afstoting van allogene transplantaten, vertraagde huidovergevoeligheid, experimentele allergische encefalomyelitis, Freund-adjuvansartritis, "graft-versus-host disease" (GVHD) en ook T-celafhankelijke antilichaamvorming. Op cellulair niveau remt ciclosporine de productie en afgifte van lymfokines, inclusief van het interleukine 2 (T-celgroeifactor, TCGF). Ciclosporine lijkt de rustende lymfocyten in de fasen G<sub>0</sub> of G<sub>1</sub> van de celcyclus te blokkeren en remt de antigeengetriggerde afgifte van lymfokines door geactiveerde T-lymfocyten.

Al het beschikbare bewijs wijst erop dat ciclosporine een specifiek en omkeerbaar effect op lymfocyten heeft. In tegenstelling tot cytostatica onderdrukt ciclosporine de hematopoëse niet en heeft het geen invloed op de functie van fagocyten.

Bij de mens werden transplantaties van solide organen en beenmerg met succes uitgevoerd gebruik makend van ciclosporine om afstoting en GVHD te voorkomen en te behandelen. Ciclosporine werd met succes gebruikt bij zowel hepatitis C-virus- (HCV)- positieve als HCV-negatieve levertransplantatiepatiënten. Met ciclosporine werden ook gunstige effecten waargenomen in de behandeling van diverse aandoeningen, die van auto-immune oorsprong zijn of als dusdanig kunnen worden beschouwd.

Pediatrie patiënten: de werkzaamheid van ciclosporine bij steroid-gevoelig nefrotisch syndroom is aangetoond.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Na orale toediening van Sandimmun Neoral worden de piekbloedconcentraties van ciclosporine binnen 1-2 uur bereikt. De absolute orale biologische beschikbaarheid van ciclosporine na toediening van Sandimmun Neoral bedraagt 20 tot 50%. Bij toediening van Sandimmun Neoral met een vetrijke maaltijd werd een daling van de AUC en de  $C_{max}$  van ongeveer 13 en 33% waargenomen. Binnen het therapeutische doseringsbereik is er een lineair verband tussen de toegediende dosis en de blootstelling (AUC) aan ciclosporine. De inter- en intra-individuele variabiliteit voor de AUC en de  $C_{max}$  bedraagt ongeveer 10-20%. Sandimmun Neoral-oplossing en zachte gelatinecapsules zijn bio-equivalent.

Sandimmun Neoral-toediening resulteert in een 59% hogere  $C_{max}$  en ongeveer 29% hogere biologische beschikbaarheid dan Sandimmun-toediening. De beschikbare gegevens duiden erop dat na een 1:1-overschakeling van Sandimmun zachte gelatinecapsules naar Sandimmun Neoral zachte gelatinecapsules de dalconcentraties in het volbloed vergelijkbaar zijn en binnen het gewenste therapeutische bereik blijven. Toediening van Sandimmun Neoral verbetert de dosislineariteit van de blootstelling aan ciclosporine ( $AUC_B$ ). Het absorptieprofiel van Sandimmun Neoral is constanter dan dat van Sandimmun en wordt minder beïnvloed door gelijktijdige voedselinname of door het dagritme.

### Distributie

Ciclosporine verdeelt zich grotendeels buiten het bloedvolume, met een gemiddeld schijnbaar distributievolume van 3,5 l/kg. In het bloed is 33 tot 47% aanwezig in het plasma, 4 tot 9% in de lymfocyten, 5 tot 12% in de granulocyten en 41 tot 58% in de erythrocyten. In het plasma is ongeveer 90% gebonden aan eiwitten, voornamelijk aan lipoproteïnen.

### Biotransformatie

Ciclosporine wordt in grote mate gemetaboliseerd tot een vijftiental metabolieten. Het metabolisme vindt voornamelijk plaats in de lever via cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en de belangrijkste metabole routes zijn mono- en dihydroxylatie en N-demethylatie op verschillende plaatsen in het molecuul. Alle metabolieten die tot dusver geïdentificeerd zijn, bevatten de intacte peptidestructuur van de moederverbinding; sommige hebben een zwakke immunosuppressieve werking (tot een tiende van die van het onveranderde geneesmiddel).

### Eliminatie

Eliminatie gebeurt hoofdzakelijk via de gal, waarbij slechts 6% van de orale dosis via de urine wordt uitgescheiden. Slechts 0,1% wordt in de urine uitgescheiden in onveranderde vorm.

De gegevens betreffende de terminale halfwaardetijd van ciclosporine variëren sterk afhankelijk van de toegepaste bepalingmethode en de onderzochte populatie. De terminale halfwaardetijd varieert van 6,3 uur bij gezonde vrijwilligers tot 20,4 uur bij patiënten met een ernstige leveraandoening (zie rubrieken 4.2 en 4.4). De terminale halfwaardetijd bij niertransplantatiepatiënten bedroeg ongeveer 11 uur, met een spreiding tussen 4 en 25 uur.

### Speciale populaties

#### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

In een studie uitgevoerd bij patiënten met terminaal nierfalen, was de systemische klaring ongeveer twee derde van de gemiddelde systemische klaring bij patiënten met normaal functionerende nieren. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt verwijderd met dialyse.

#### *Patiënten met een leverfunctiestoornis*

Er kan een 2- tot 3-voudige verhoging van de blootstelling aan ciclosporine worden waargenomen bij patiënten met leverfunctiestoornissen. In een studie uitgevoerd bij patiënten met een ernstige leveraandoening en met door biopsie aangetoonde levercirrose, was de terminale halfwaardetijd 20,4 uur (bereik van 10,8 tot 48,0 uur) in vergelijking met 7,4 tot 11,0 uur bij gezonde personen.

#### Pediatrische patiënten

Farmacokinetische gegevens van pediatrische patiënten aan wie Sandimmun of Sandimmun Neoral is toegediend zijn erg beperkt. Bij 15 niertransplantatiepatiënten in de leeftijd van 3-16 jaar, was de ciclosporine-volbloedklaring na intraveneuze toediening van Sandimmun  $10,6 \pm 3,7$  ml/min/kg (test: Cyclo-trac specifieke RIA). In een studie bij 7 niertransplantatiepatiënten in de leeftijd van 2-16 jaar varieerde de ciclosporineklaring van 9,8-15,5 ml/min/kg. Bij 9 levertransplantatiepatiënten in de leeftijd van 0,6-5,6 jaar, was de klaring  $9,3 \pm 5,4$  ml/min/kg (test: HPLC). In vergelijking met volwassen transplantatiepatiënten zijn de verschillen in biologische beschikbaarheid tussen Sandimmun Neoral en Sandimmun bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met deze waargenomen bij volwassenen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er werd voor ciclosporine geen bewijs gevonden van mutagene of teratogene effecten bij standaard testsystemen met orale toediening (tot 17 mg/kg/dag oraal bij ratten en tot 30 mg/kg/dag oraal bij konijnen). Bij toxische doses (30 mg/kg/dag oraal bij ratten en 100 mg/kg/dag oraal bij konijnen) was ciclosporine embryo- en foetotoxisch zoals aangetoond door verhoogde prenatale en postnatale sterfte en verminderd foetusgewicht samen met gerelateerde groeivertraging van het skelet.

In twee gepubliceerde onderzoeken, vertoonden konijnen die *in utero* werden blootgesteld aan ciclosporine (10 mg/kg/dag subcutaan) een verminderd aantal nefronen, nierhypertrofie, systemische hypertensie en progressieve nierinsufficiënte tot een leeftijd van 35 weken. Zwangere ratten die 12 mg/kg/dag intraveneus ciclosporine kregen (tweemaal de aanbevolen intraveneuze dosis voor mensen) hadden foetussen met een verhoogde incidentie van ventriculair septumdefect. Deze bevindingen werden niet aangetoond bij andere species en de relevantie ervan voor mensen is niet bekend. Er werd geen afname van de vruchtbaarheid aangetoond in studies bij mannelijke en vrouwelijke ratten.

Ciclosporine werd onderzocht in een aantal *in vitro*- en *in vivo* testen voor genotoxiciteit en er waren geen aanwijzingen voor een klinisch relevant mutageen potentieel.

Carcinogeniciteitsstudies werden uitgevoerd bij mannelijke en vrouwelijke ratten en muizen. In de 78 weken durende muizenstudie, bij doses van 1, 4 en 16 mg/kg/dag, werd bewijs gevonden van een statistisch significante tendens van lymfocytair lymfomen bij vrouwelijke dieren en de incidentie van hepatocellulaire carcinomen bij mannelijke dieren in de middelste doseringsgroep was significant hoger dan de controlewaarde. In de 24 maanden durende rattenstudie met doses van 0,5, 2 en 8 mg/kg/dag, was het aantal adenomen van de eilandjes van Langerhans significant hoger dan de controlewaarde bij de laagste dosis. De hepatocellulaire carcinomen en de adenomen van de eilandjes van Langerhans waren niet dosisafhankelijk.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Capsule-inhoud

Alfa-tocoferol  
Ethanol watervrij  
Propyleenglycol  
Maïsolie-mono-di-triglyceriden  
Macrogolglycerolhydroxystearaat/polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie.

Capsulewand

Titaandioxide (E 171)  
Glycerol 85%  
Propyleenglycol  
Gelatine

Opdruk

Karmijnzuur (E 120)

Capsule-inhoud

Alfa-tocoferol  
Ethanol watervrij  
Propyleenglycol  
Maïsolie-mono-di-triglyceriden  
Macrogolglycerolhydroxystearaat/polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie

Capsulewand

Zwart ijzeroxide (E172)  
Titaandioxide (E171)  
Glycerol 85%  
Propyleenglycol  
Gelatine

Opdruk

Karmijnzuur (E120)

Capsule-inhoud

Alfa-tocoferol  
Ethanol watervrij  
Propyleenglycol  
Maïsolie-mono-di-triglyceriden  
Macrogolglycerolhydroxystearaat/polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie

Capsulewand

Titaandioxide (E171)  
Glycerol 85%  
Propyleenglycol  
Gelatine

Opdruk

Karmijnzuur (E120)

Capsule-inhoud

Alfa-tocoferol  
Ethanol watervrij  
Propyleenglycol  
Maïsolie-mono-di-triglyceriden  
Macrogolglycerolhydroxystearaat/polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie

Capsulewand

Zwart ijzeroxide (E172)  
Titaandioxide (E 171)

Glycerol 85%  
Propyleenglycol  
Gelatine

Opdruk  
Karmijnzuur (E 120)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Sandimmun Neoral-capsules kunnen worden bewaard bij kamertemperatuur (beneden 25 °C). Een stijging van de temperatuur tot 30 °C gedurende maximaal 3 maanden heeft geen invloed op de kwaliteit van het product. Sandimmun Neoral-capsules moeten in de blisterverpakking worden bewaard tot ze nodig zijn voor gebruik. Wanneer een blisterverpakking wordt geopend, komt er een kenmerkende geur vrij. Dat is normaal en betekent niet dat er iets mis is met de capsule.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Blisterverpakkingen van dubbelzijdig aluminium bestaande uit aluminiumfolie aan de onderkant en aluminiumfolie aan de bovenkant.

[Nationaal te implementeren]

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen speciale vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres }

{tel }

{fax }

{e-mail }

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**



[Nationaal te implementeren]

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

[Nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van {naam van de lidstaat/naam van het nationaal bureau}.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sandimmun Neoral en verwante namen (zie bijlage I) 100 mg/ml drank  
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml drank bevat 100 mg ciclosporine.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Ethanol: 94,70 mg/ml. Sandimmun Neoral-drank bevat 12% v/v ethanol (9,5% m/v).

Propyleenglycol: 94,70 mg/ml.

Macrogolglycerolhydroxystearaat: 383,70 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Heldere, lichtgele tot bruingele oplossing.

Het preparaat van Sandimmun Neoral is een micro-emulsie-preconcentraat.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Transplantatie-indicaties

##### *Transplantatie van solide organen*

Preventie van transplantaatafstoting na transplantatie van solide organen.

Behandeling van cellulaire transplantaatafstoting bij patiënten die voorheen andere immunosuppressiva hebben gekregen.

##### *Beenmergtransplantatie*

Preventie van transplantaatafstoting na allogene beenmerg- en stamceltransplantatie.

Profylaxe of behandeling van "graft-versus-host-disease" (GVHD).

#### Niet-transplantatie-indicaties

##### *Endogene uveïtis*

Behandeling van visusbedreigende intermediaire uveïtis of uveïtis posterior van niet-infectieuze oorsprong bij patiënten bij wie de conventionele behandeling heeft gefaald of wanneer deze onaanvaardbare bijwerkingen veroorzaakte.

Behandeling van Behçet-uveïtis met herhaaldelijke ontstekingsaanvallen ter hoogte van de retina bij patiënten zonder neurologische verschijnselen.

##### *Nefrotisch syndroom*

Steroïd-afhankelijk en steroïd-resistent nefrotisch syndroom ten gevolge van primaire glomerulaire ziekten, zoals "minimal change" nefropathie, focale en segmentale glomerulosclerose of membraneuze glomerulonefritis.

Sandimmun Neoral kan gebruikt worden om remissies te induceren en te handhaven. Het kan ook gebruikt worden om een met steroïden verkregen remissie te handhaven, zodat de behandeling met steroïden kan worden stopgezet.

#### *Reumatoïde artritis*

Behandeling van ernstige, actieve reumatoïde artritis.

#### *Psoriasis*

Behandeling van ernstige psoriasis bij patiënten bij wie de gebruikelijke therapie niet geschikt is of niet werkzaam is.

#### *Atopische dermatitis*

Sandimmun Neoral is geïndiceerd bij patiënten met ernstige atopische dermatitis, wanneer een systemische behandeling vereist is.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

De aangegeven doseringen voor orale toediening zijn uitsluitend als richtlijn bedoeld.

De totale dagdosis van Sandimmun Neoral dient verdeeld in twee afzonderlijke doses, gelijk verdeeld over de dag, te worden toegediend. Het wordt aanbevolen om Sandimmun Neoral toe te dienen volgens een constant schema wat betreft het tijdstip en in relatie tot de maaltijden.

Sandimmun Neoral mag alleen worden voorgeschreven door of in nauwe samenwerking met een arts die ervaring heeft met immunosuppressieve behandelingen en/of orgaantransplantatie.

### Transplantatie

#### *Transplantatie van solide organen*

De behandeling met Sandimmun Neoral moet gestart worden binnen de 12 uur voorafgaand aan de chirurgische ingreep, met een dosis van 10 tot 15 mg/kg toegediend in twee afzonderlijke doses. Deze dosis moet worden aangehouden als de dagelijkse dosis gedurende 1 tot 2 weken na de ingreep en daarna geleidelijk worden verminderd aan de hand van de bloedwaarden in overeenstemming met lokale immunosuppressieve protocollen tot een aanbevolen onderhoudsdosis is bereikt van ongeveer 2 tot 6 mg/kg, toegediend in twee afzonderlijke doses.

Wanneer Sandimmun Neoral wordt toegediend samen met andere immunosuppressiva (bv. met corticosteroïden of als onderdeel van een drie- of viervoudige geneesmiddeltherapie), kunnen lagere doses gebruikt worden (bv. 3 tot 6 mg/kg toegediend in 2 afzonderlijke doses voor de initiële behandeling).

#### *Beenmergtransplantatie*

De initiële dosis moet gegeven worden op de dag vóór de transplantatie. In de meeste gevallen wordt hiervoor de voorkeur gegeven aan Sandimmun concentraat voor oplossing voor infusie. De aanbevolen intraveneuze dosering is 3 tot 5 mg/kg/dag. De infusie wordt voortgezet met deze dosis gedurende de periode direct na de transplantatie tot twee weken, voordat overgeschakeld wordt op orale onderhoudstherapie met Sandimmun Neoral in een dagelijkse dosis van ongeveer 12,5 mg/kg toegediend in twee afzonderlijke doses.

De onderhoudsbehandeling moet gedurende ten minste 3 maanden worden voortgezet (en bij voorkeur gedurende 6 maanden) voordat de dosis geleidelijk tot 0 verminderd wordt, 1 jaar na de transplantatie.

Wanneer Sandimmun Neoral gebruikt wordt om de behandeling te initiëren, is de aanbevolen dagelijkse dosis 12,5 tot 15 mg/kg toegediend in twee afzonderlijke doses, te starten op de dag voor de transplantatie.

Hogere doses van Sandimmun Neoral of Sandimmun intraveneuze behandeling kunnen noodzakelijk zijn in geval van gastro-intestinale stoornissen die de absorptie kunnen verminderen.

Bij sommige patiënten treedt GVHD op na stopzetten van de ciclosporinebehandeling, maar doorgaans reageren ze gunstig op het herstarten van de behandeling. In dergelijke gevallen moet een initiële, orale oplaaddosis van 10 tot 12,5 mg/kg gegeven worden, gevolgd door dagelijkse orale toediening van de onderhoudsdosis die voordien toereikend was. Voor de behandeling van een lichte, chronische GVHD dienen lage doses van Sandimmun Neoral te worden toegediend.

#### Niet-transplantatie-indicaties

Wanneer Sandimmun Neoral wordt gebruikt in een van de vastgestelde niet-transplantatie indicaties, moeten de volgende algemene regels gevolgd worden:

Voor het starten van de behandeling moet een betrouwbare uitgangswaarde voor de nierfunctie bepaald worden op basis van tenminste twee metingen. De op basis van de MDRD-formule geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (gGFS) kan gebruikt worden voor de schatting van de nierfunctie bij volwassenen. Een geschikte formule moet gebruikt worden om de gGFS bij pediatrische patiënten te bepalen. Aangezien Sandimmun Neoral de nierfunctie kan verstoren, moet de nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Als de gGFS daalt tot meer dan 25% onder de uitgangswaarde bij meer dan één meting, moet de dosis van Neoral met 25 tot 50% worden verlaagd. Als de gGFS-daling ten opzichte van de uitgangswaarde meer dan 35% bedraagt, moet een verdere verlaging van de dosis Sandimmun Neoral worden overwogen. Deze aanbevelingen gelden zelfs als de waarden van de patiënt nog binnen de normale laboratoriumwaarden liggen. Als de gGFS een maand na de dosisreductie niet is verbeterd, moet de behandeling met Sandimmun Neoral worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

De bloeddruk moet regelmatig gecontroleerd worden.

Voor de start van de behandeling moeten bilirubine en parameters ter bepaling van de leverfunctie worden gemeten en nauwkeurige monitoring tijdens de behandeling wordt aanbevolen. Bepaling van de serumlipiden, kalium, magnesium en urinezuur wordt aanbevolen vóór de behandeling en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling.

In niet-transplantatie-indicaties kan het relevant zijn om af en toe de ciclosporinespiegels in het bloed te meten. Dat is bijvoorbeeld het geval als Sandimmun Neoral samen wordt toegediend met stoffen die de farmacokinetiek van ciclosporine kunnen beïnvloeden, of bij een ongewone klinische respons (zoals gebrek aan werkzaamheid of toegenomen geneesmiddelintolerantie zoals nierinsufficiëntie).

De normale toedieningsweg is via de mond. Als het concentraat voor oplossing voor infusie gebruikt wordt, moet er speciale aandacht gegeven worden aan het toedienen van een juiste intraveneuze dosis die overeenstemt met de orale dosis. Raadpleging van een arts met ervaring in het gebruik van ciclosporine is aanbevolen.

Behalve bij patiënten met visusbedreigende endogene uveïtis en bij kinderen met nefrotisch syndroom, mag de totale dagelijkse dosis nooit 5 mg/kg overschrijden.

Voor de onderhoudsbehandeling moet de laagste werkzame en goed verdragen dosis individueel worden bepaald.

Bij patiënten bij wie binnen een bepaalde termijn (zie lager voor specifieke informatie) niet voldoende respons bereikt wordt of bij wie de werkzame dosis niet verenigbaar is met de vastgestelde veiligheidsrichtlijnen, moet de behandeling met Sandimmun Neoral worden stopgezet.

### *Endogene uveïtis*

Om remissie te induceren, is initieel 5 mg/kg/dag, oraal toegediend in twee afzonderlijke doses, aanbevolen tot remissie van de actieve uveale inflammatie en verbetering van de gezichtsscherpte zijn bereikt. Bij moeilijke gevallen kan de dosering worden verhoogd tot 7 mg/kg/dag voor een beperkte periode.

Om een eerste remissie te bereiken of om aanvallen van oculaire inflammatie tegen te gaan, kan systemische behandeling met corticosteroïden met dagelijkse doses van 0,2 tot 0,6 mg/kg prednison of een equivalent worden toegevoegd, als Sandimmun Neoral alleen niet volstaat. Na drie maanden mag de dosis van de corticosteroïden worden afgebouwd tot de laagste werkzame dosis.

Voor de onderhoudsbehandeling moet de dosis langzaam verlaagd worden tot de minimale werkzame dosis. Gedurende de perioden van remissie, mag dit 5 mg/kg/dag niet overschrijden.

Infectieoorzaken voor uveïtis moeten worden uitgesloten voordat immunosuppressiva kunnen worden gebruikt.

### *Nefrotisch syndroom*

Om remissie te induceren, wordt de aanbevolen dagelijkse dosis in 2 afzonderlijke orale doses gegeven.

Indien de nierfunctie normaal is (behalve voor proteïnurie), is de aanbevolen dagelijkse dosis als volgt:

- volwassenen: 5 mg/kg
- kinderen: 6 mg/kg

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis, mag de initiële dosering 2,5 mg/kg/dag niet overschrijden.

De combinatie van Sandimmun Neoral met lage doses orale corticosteroïden is aanbevolen indien het effect van Sandimmun Neoral alleen onvoldoende is, in het bijzonder bij steroïd-resistente patiënten.

Het duurt 3 tot 6 maanden voor er verbetering optreedt, afhankelijk van het soort glomerulopathie. Indien er na deze verbeteringsperiode geen verbetering wordt vastgesteld, moet de behandeling met Sandimmun Neoral worden stopgezet.

De doses moeten individueel worden aangepast naargelang de werkzaamheid (proteïnurie) en de veiligheid, maar mogen 5 mg/kg/dag bij volwassenen en 6 mg/kg/dag bij kinderen niet overschrijden.

Voor de onderhoudsbehandeling moet de dosis geleidelijk worden verlaagd tot de minimale werkzame dosis.

### *Reumatoïde artritis*

Gedurende de eerste 6 weken van de behandeling is de aanbevolen dosering 3 mg/kg/dag oraal toegediend in 2 afzonderlijke doses. Als het effect onvoldoende is, kan de dagelijkse dosis geleidelijk worden verhoogd naargelang de tolerantie, echter zonder 5 mg/kg te overschrijden. Om een volledige doeltreffende werking te bereiken kan een 12 weken durende behandeling met Sandimmun Neoral nodig zijn.

Voor de onderhoudsbehandeling moet de dosis individueel worden aangepast tot de minimale werkzame dosis op geleide van de tolerantie.

Sandimmun Neoral kan worden gecombineerd met lage doses corticosteroïden en/of niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (zie rubriek 4.4). Sandimmun Neoral kan eveneens worden gecombineerd met lage wekelijkse doses van methotrexaat bij patiënten die onvoldoende reageren op methotrexaat alleen: de aanvangsdosering van Sandimmun Neoral bedraagt 2,5 mg/kg/dag in twee afzonderlijke doses en kan, indien de tolerantie dit toelaat, worden verhoogd.

### *Psoriasis*

De behandeling met Sandimmun Neoral moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de diagnose en de behandeling van psoriasis. Gezien de variabiliteit van deze aandoening moet de behandeling op individuele basis worden toegepast. Om een remissie te induceren, is de aanbevolen startdoserings 2,5 mg/kg/dag oraal toegediend in twee afzonderlijke doses. Indien er na één maand geen enkele verbetering is ingetreden, kan de dagelijkse dosis geleidelijk worden verhoogd maar dient niet hoger te zijn dan 5 mg/kg. De behandeling moet worden stopgezet als de psoriasisletsels na zes weken behandeling met 5 mg/kg per dag onvoldoende verbeterd blijken te zijn of als de werkzame dosis niet verenigbaar is met de veiligheidsrichtlijnen (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten, van wie de toestand een snelle verbetering vereist, is een beginindosering van 5 mg/kg/dag gerechtvaardigd. Zodra een bevredigend effect is bereikt, mag Sandimmun Neoral gestopt worden en een terugval kan behandeld worden door het opnieuw starten met Sandimmun Neoral met de voordien werkzame dosis. Bij sommige patiënten kan een ononderbroken onderhoudsbehandeling nodig zijn.

Voor de onderhoudsbehandeling moeten de doses individueel worden aangepast tot de minimale werkzame dosis en mag 5 mg/kg/dag niet overschrijden.

### *Atopische dermatitis*

De behandeling met Sandimmun Neoral moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de diagnose en de behandeling van atopische dermatitis. Vanwege de variabiliteit van deze aandoening moet de behandeling op individuele basis worden toegepast. De aanbevolen dosering bedraagt 2,5 tot 5 mg/kg/dag, toegediend in twee afzonderlijke orale doses. Als een aanvangsdosis van 2,5 mg/kg/dag binnen twee weken niet een voldoende respons oplevert, kan deze dosis snel worden verhoogd tot een maximum van 5 mg/kg/dag. In zeer ernstige gevallen is de kans op snel en adequaat onder controle brengen van de aandoening groter met een aanvangsdosis van 5 mg/kg/dag. Zodra een bevredigende respons is bereikt, dient de dosis geleidelijk verlaagd te worden en de behandeling met Sandimmun Neoral, indien mogelijk, te worden stopgezet. Een terugval kan worden behandeld met een nieuwe kuur van Sandimmun Neoral.

Hoewel een 8 weken durende behandeling voldoende kan zijn om de patiënt klachtenvrij te krijgen, is aangetoond dat een één jaar durende behandeling doeltreffend is en goed wordt verdragen, mits de controlerichtlijnen worden gevolgd.

### *Overschakeling van Sandimmun naar Sandimmun Neoral*

De beschikbare gegevens tonen aan dat na een 1:1 omschakeling van Sandimmun naar Sandimmun Neoral, de dalspiegels van ciclosporine in volbloed vergelijkbaar zijn. Bij veel patiënten kunnen echter hogere piekconcentraties ( $C_{max}$ ) en een verhoogde blootstelling aan het werkzaam bestanddeel (AUC) voorkomen. Bij een klein percentage patiënten zijn deze wijzigingen meer uitgesproken en kunnen ze klinisch significant zijn. Daarbij komt dat de absorptie van ciclosporine uit Sandimmun Neoral minder variabel is en dat de correlatie tussen de ciclosporine-dalspiegels en de blootstelling (in termen van AUC) sterker is dan bij Sandimmun.

Aangezien de omschakeling van Sandimmun naar Sandimmun Neoral kan resulteren in een verhoogde blootstelling aan het geneesmiddel, moeten de volgende regels in acht genomen worden:

Bij transplantatiepatiënten moet Sandimmun Neoral gestart worden met dezelfde dagelijkse dosis als tevoren gebruikt werd met Sandimmun. Ciclosporine-dalspiegels in volbloed moeten initieel worden gecontroleerd binnen 4 tot 7 dagen na de overschakeling op Sandimmun Neoral. Bovendien moeten klinische veiligheidsparameters zoals nierfunctie en bloeddruk worden gemeten gedurende de eerste 2 maanden na de overschakeling. Indien de ciclosporine-dalspiegels in het bloed buiten de therapeutische marge vallen en/of indien de klinische veiligheidsparameters verslechteren, moet de dosering overeenkomstig worden aangepast.

Bij patiënten die behandeld worden voor niet-transplantatie-indicaties, moet Sandimmun Neoral gestart worden met dezelfde dagelijkse dosis als tevoren gebruikt werd met Sandimmun. Twee, 4 en 8 weken na de overschakeling moeten de nierfunctie en de bloeddruk gecontroleerd worden. Indien de bloeddruk de waarden vóór de overschakeling significant overstijgt of indien de gGFS daalt tot meer dan 25% onder de gemeten waarde vóór de Sandimmun-behandeling bij meer dan één meting, moet de dosis worden verlaagd (zie ook 'Bijkomende voorzorgen' in rubriek 4.4). Bij onverwachte toxiciteit of ondoeltreffendheid van ciclosporine moeten de dalspiegels in het bloed eveneens worden gecontroleerd.

#### Overschakeling tussen orale ciclosporinepreparaten

De overschakeling van het ene orale ciclosporinepreparaat naar een ander moet onder toezicht van een arts gebeuren, met inbegrip van de controle van de ciclosporinespiegels in het bloed voor transplantatiepatiënten.

#### Speciale populaties

##### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

Alle indicaties

Ciclosporine ondergaat een minimale eliminatie via de nieren en de farmacokinetiek ervan wordt niet in sterke mate beïnvloed door een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Vanwege het nefrotoxisch potentieel (zie rubriek 4.8) is een nauwkeurige controle van de nierfunctie echter aanbevolen (zie rubriek 4.4).

##### Niet-transplantatie-indicaties

Met uitzondering van patiënten die behandeld worden voor nefrotisch syndroom, zouden patiënten met een nierfunctiestoornis geen ciclosporine mogen krijgen (zie deelrubriek betreffende bijkomende voorzorgen bij niet-transplantatie-indicaties in rubriek 4.4). Bij patiënten met het nefrotisch syndroom en met een verstoorde nierfunctie, mag de initiële dosis 2,5 mg/kg/dag niet overschrijden.

##### *Patiënten met een leverfunctiestoornis*

Ciclosporine wordt extensief gemetaboliseerd in de lever. Bij patiënten met leverinsufficiëntie kan de blootstelling aan ciclosporine met ongeveer een factor 2 tot 3 toenemen. Een dosisverlaging kan nodig zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis om de bloedwaarden binnen het aanbevolen doelbereik te houden (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Het is aanbevolen om de ciclosporine-bloedwaarden te controleren tot stabiele waarden bereikt zijn.

##### *Pediatrische patiënten*

In klinische studies werden kinderen vanaf 1 jaar geïnccludeerd. In verscheidene studies hadden pediatrische patiënten hogere doses per kg lichaamsgewicht nodig dan volwassenen en verdroegen ze die ook.

Het gebruik van Sandimmun Neoral bij kinderen voor niet-transplantatie indicaties andere dan nefrotisch syndroom kan niet worden aanbevolen (zie rubriek 4.4).

##### *Ouderen (leeftijd 65 jaar en ouder)*

Ervaring met Sandimmun Neoral bij ouderen is beperkt.

In klinische studies met ciclosporine voor reumatoïde artritis ontwikkelden patiënten van 65 jaar of ouder vaker systolische hypertensie gedurende de behandeling en vertoonden vaker een toename van serumcreatinine  $\geq 50\%$  boven de uitgangswaarde na 3 tot 4 maanden behandeling.

De dosis voor oudere patiënten moet voorzichtig bepaald worden, meestal startend bij de ondergrens van de dosismarge, rekening houdend met de hogere frequentie van lever-, nier- of hartfunctiestoornissen en met bijkomende aandoeningen of andere geneesmiddelen en een hogere gevoeligheid voor infecties.

#### Wijze van toediening

## Oraal gebruik

Sandimmun Neoral-drank moet worden verdund, bij voorkeur met appel- of sinaasappelsap. Andere dranken zoals frisdranken kunnen echter ook gebruikt worden naar eigen smaak. De oplossing moet vlak voor de inname goed geroerd worden. Als gevolg van de mogelijke interferentie met het P450-afhankelijk enzymstelsel, moet grapefruitsap (pompelmoessap) worden vermeden voor de verdunding (zie rubriek 4.5). De doseerspuit mag niet in contact komen met het oplosmiddel. Indien de doseerspuit gereinigd moet worden, spoel deze dan niet af, maar veeg de buitenkant af met een droge doek (zie rubriek 6.6).

*Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

Voor instructies over verdunding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Combinatie met producten die *Hypericum perforatum* (Sint-Janskruid) bevatten (zie rubriek 4.5).

Combinatie met geneesmiddelen die substraat zijn voor de ‘multidrug efflux transporter’ P-glycoproteïne of de organisch-aniontransporteiwitten (OATP) en bij welke verhoogde plasmaconcentraties in verband zijn gebracht met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen, bv. bosentan, dabigatran etexilaat en aliskiren (zie rubriek 4.5).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Medische supervisie

Sandimmun Neoral mag alleen worden voorgeschreven door artsen, die ervaren zijn in immunosuppressiebehandeling en een goede follow-up kunnen bieden met inbegrip van een regelmatig volledig lichamelijk onderzoek, meting van de bloeddruk en controle van de veiligheidsparameters in een laboratorium. Transplantatiepatiënten die dit geneesmiddel krijgen, dienen behandeld te worden in klinieken met een adequaat laboratorium en adequate ondersteunende medische voorzieningen. De arts die verantwoordelijk is voor de onderhoudsbehandeling dient volledige informatie te krijgen voor de follow-up van zijn patiënt.

### Lymfomen en andere maligniteiten

Zoals andere immunosuppressiva, verhoogt ciclosporine het risico op de ontwikkeling van lymfomen en andere kwaadaardige tumoren, in het bijzonder deze van de huid. Dit verhoogde risico lijkt eerder samen te hangen met de mate en de duur van de immunosuppressie dan met het gebruik van specifieke agentia.

Een therapeutisch schema bestaand uit meerdere immunosuppressiva (met inbegrip van ciclosporine) moet dus met voorzichtigheid gebruikt worden, omdat dit lymfoproliferatieve aandoeningen en tumoren van solide organen met zich kan meebrengen, soms met melding van fatale afloop.

Wegens het mogelijke risico op maligniteiten van de huid, moeten patiënten die Sandimmun Neoral krijgen, vooral deze die behandeld worden voor psoriasis of atopische dermatitis, gewaarschuwd worden om overmatige, onbeschermde blootstelling aan de zon te vermijden. Deze patiënten mogen niet gelijktijdig ultraviolet-B-bestraling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

### Infecties

Zoals andere immunosuppressiva, maakt ciclosporine de patiënten vatbaar voor de ontwikkeling van verschillende bacteriële, schimmel-, parasitaire en virale infecties, vaak met opportunistische pathogenen. Activering van latente polyomavirusinfecties die kunnen leiden tot polyomavirus-geassocieerde nefropathie (PVAN), voornamelijk tot BK-virus-nefropathie of tot JC-virus-geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) werd waargenomen bij patiënten die ciclosporine kregen. Deze aandoeningen zijn vaak gerelateerd aan een hoge totale



immunosuppressieve last en er moet rekening mee gehouden worden bij de differentiële diagnose bij immunosuppressieerde patiënten met een verslechterende nierfunctie of met neurologische symptomen. Ernstige en/of fatale gevallen werden gemeld. Doeltreffende preventieve en therapeutische strategieën moeten worden toegepast, in het bijzonder bij patiënten die een veelvoudige en langdurige behandeling met immunosuppressiva krijgen.

#### Niertoxiciteit

Een frequent optredende en potentieel ernstige complicatie, een stijging van het serumcreatinine en -ureum, kan gedurende de behandeling met Sandimmun Neoral optreden. Deze functionele veranderingen zijn dosisafhankelijk en zijn in het begin omkeerbaar en reageren doorgaans op een verlaging van de dosis. Tijdens langdurige behandeling kunnen sommige patiënten renale structuurveranderingen ontwikkelen (bv. interstitiële fibrose), die bij niertransplantatiepatiënten moeten worden gedifferentieerd van veranderingen tengevolge van chronische afstoting. Regelmatige controle van de nierfunctie is daarom noodzakelijk in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor de indicatie in kwestie (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

#### Levertoxiciteit

Sandimmun Neoral kan ook een dosisafhankelijke en omkeerbare stijging van serumbilirubine en van leverenzymen veroorzaken (zie rubriek 4.8). Er zijn opgevraagde en spontane meldingen geweest van hepatotoxiciteit en leverschade, waaronder cholestase, geelzucht, hepatitis en leverfalen bij patiënten behandeld met ciclosporine. De meeste meldingen betroffen patiënten met significante comorbiditeiten, onderliggende aandoeningen en andere complicerende factoren waaronder complicaties van infecties en bijkomende medicatie die hepatotoxisch kan zijn. In sommige gevallen, voornamelijk bij transplantatiepatiënten, werd een fatale afloop gemeld (zie rubriek 4.8). De parameters om de leverfunctie te bepalen moeten zorgvuldig worden gecontroleerd en bij abnormale waarden kan een dosisverlaging nodig zijn (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

#### Ouderen (leeftijd 65 jaar en ouder)

Bij oudere patiënten moet de nierfunctie zeer nauwkeurig gecontroleerd worden.

#### Monitoring van de ciclosporinewaarden (zie rubriek 4.2)

Wanneer Sandimmun Neoral gebruikt wordt bij transplantatiepatiënten, is de routine-monitoring van het ciclosporinegehalte in het bloed een belangrijke veiligheidsmaatregel. Voor de meting van de ciclosporineconcentratie in volbloed heeft een specifiek monoklonaal antilichaam de voorkeur (meting van de moedersubstantie), hoewel ook een HPLC-methode, die eveneens de moedersubstantie meet, kan worden gebruikt. Als plasma of serum wordt gebruikt, dient een gestandaardiseerd separatieprotocol te worden gevolgd (tijd en temperatuur). Voor de initiële controle van patiënten die een levertransplantatie ondergaan, dienen specifieke monoklonale antistoffen te worden gebruikt, hetzij alleen, hetzij samen met niet-specifieke monoklonale antistoffen om zeker te zijn van een dosering die een doeltreffende immunosuppressie geeft.

Bij niet-transplantatiepatiënten wordt aanbevolen om de ciclosporinespiegels in het bloed af en toe te meten, bv. als Sandimmun Neoral samen wordt toegediend met stoffen die de farmacokinetiek van ciclosporine kunnen beïnvloeden, of bij een ongewone klinische respons (bv. bij gebrek aan werkzaamheid of toegenomen geneesmiddelintolerantie zoals nierinsufficiëntie).

Het moet worden benadrukt dat de ciclosporineconcentratie in het bloed, het plasma of het serum slechts één van de talrijke factoren is, die de klinische toestand van de patiënt bepaalt. Daarom dienen de resultaten alleen als een leidraad voor de aanpassing van de dosis, in de totale context van andere klinische en laboratoriumonderzoeken.

#### Hypertensie

Tijdens de behandeling met Sandimmun Neoral moet de bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. Indien hypertensie optreedt, moet een toepasselijke behandeling met een antihypertensivum worden ingesteld. De voorkeur moet gegeven worden aan een antihypertensivum dat niet interfereert met de farmacokinetiek van ciclosporine, bv. isradipine (zie rubriek 4.5).

### Verhoogde bloedlipiden

Aangezien gemeld werd dat Sandimmun Neoral een lichte en omkeerbare stijging van de bloedlipiden induceert, wordt aanbevolen de lipidenspiegel te bepalen vóór de behandeling en na de eerste maand van de behandeling. Bij gestegen waarden moet een beperking van voedingsvetten en, indien nodig, een verlaging van de dosis in overweging genomen worden.

### Hyperkaliëmie

Ciclosporine verhoogt het risico op hyperkaliëmie, in het bijzonder bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is eveneens geboden wanneer ciclosporine samen met kaliumsparende geneesmiddelen wordt toegediend (bv. kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, antagonist van angiotensine-II-receptoren) of geneesmiddelen die kalium bevatten, alsook bij patiënten die een kaliumrijk dieet volgen. In deze gevallen is het aangeraden het kaliumgehalte te controleren.

### Hypomagnesiëmie

Ciclosporine verhoogt de klaring van magnesium. Dit kan leiden tot symptomatische hypomagnesiëmie, in het bijzonder tijdens de periode rondom de transplantatie. Het is dus aanbevolen het serummagnesiumgehalte te controleren gedurende deze periode, vooral wanneer er neurologische symptomen/klachten zijn. Indien noodzakelijk, moeten magnesiumsupplementen worden toegediend.

### Hyperurikemie

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met hyperurikemie.

### Verzwakte levende vaccins

Gedurende een behandeling met ciclosporine kan vaccinatie minder doeltreffend zijn. Het gebruik van verzwakte levende vaccins moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

### Interacties

Voorzichtigheid is geboden als ciclosporine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de plasmaspiegel van ciclosporine in belangrijke mate verhogen of verlagen door remming of inductie van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne (zie rubriek 4.5).

De niertoxiciteit moet worden gecontroleerd als ciclosporine wordt gestart in combinatie met werkzame stoffen die de ciclosporinespiegels verhogen of met stoffen met een synergetische nefrotoxische werking (zie rubriek 4.5).

Het gelijktijdig gebruik van ciclosporine en tacrolimus moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

Ciclosporine is een remmer van het CYP3A4, de 'multidrug efflux transporter' P-glycoproteïne en organisch-anion-transporteiwitten (OATP) en kan de plasmaspiegels verhogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn voor dit enzym en/of transporteiwit. Voorzichtigheid is geboden als ciclosporine samen met dergelijke geneesmiddelen wordt toegediend of gelijktijdig gebruik moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Ciclosporine verhoogt de blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers (statines). Bij gelijktijdige toediening met ciclosporine, moet de dosering van de statines worden verlaagd of moet het gebruik van bepaalde statines worden vermeden volgens de aanbevelingen in de productinformatie. De behandeling met statines moet tijdelijk worden onderbroken of stopgezet bij patiënten met symptomen en klachten van myopathie of met risicofactoren die predisponeren voor ernstige nierschade, waaronder nierfalen als gevolg van rhabdomyolyse (zie rubriek 4.5).

Na het gelijktijdig toedienen van ciclosporine en *lercanidipine*, was de AUC van lercanidipine verdrievoudigd en de AUC van ciclosporine was met 21% toegenomen. Daarom dient de simultane combinatie van ciclosporine en lercanidipine te worden vermeden. Toediening van ciclosporine 3 uur na lercanidipine gaf geen wijziging van de AUC van lercanidipine, maar de AUC van ciclosporine

was met 27% toegenomen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij deze combinatie met een interval van ten minste 3 uur.

#### Speciale hulpstoffen: polyoxyl-40 gehydrogeneerde ricinusolie

Sandimmun Neoral bevat polyoxyl-40 gehydrogeneerde ricinusolie, die maagklachten en diarree kan veroorzaken.

#### Speciale hulpstoffen: ethanol

Sandimmun Neoral bevat ongeveer 12% vol. ethanol. Een dosis van 500 mg Sandimmun Neoral bevat 500 mg ethanol dat overeenkomt met bijna 15 ml bier of 5 ml wijn. Dit kan schadelijk zijn bij alcoholverslaafde patiënten en er moet rekening mee worden gehouden bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, bij patiënten met een leveraandoening of epilepsie of wanneer het geneesmiddel wordt toegediend aan een kind.

#### Bijkomende voorzorgen bij niet-transplantatie-indicaties

Patiënten met een verstoorde nierfunctie (behalve patiënten met het nefrotisch syndroom, die een aanvaardbare graad van nierinsufficiëntie hebben), ongecontroleerde hypertensie, ongecontroleerde infecties of die een maligniteit hebben, zouden geen ciclosporine mogen krijgen.

Voor de behandeling wordt gestart, moet een betrouwbare bepaling van de nierfunctie worden uitgevoerd met minimaal twee metingen van de gGFS. De nierfunctie moet gedurende de behandeling frequent worden bepaald zodat de dosis kan worden aangepast (zie rubriek 4.2).

#### Bijkomende voorzorgen bij endogene uveïtis

Sandimmun Neoral moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met het neurologisch Behçet-syndroom. De neurologische toestand van deze patiënten moet zorgvuldig worden gecontroleerd.

Ervaring met het gebruik van Sandimmun Neoral bij kinderen met endogene uveïtis is beperkt.

#### Bijkomende voorzorgen bij nefrotisch syndroom

Patiënten met een abnormale nierfunctie vóór de behandeling moeten een begintosis van 2,5 mg/kg per dag krijgen en moeten zeer nauwlettend worden gecontroleerd.

Bij sommige patiënten kan het moeilijk zijn een door Sandimmun Neoral veroorzaakte nierdisfunctie op te sporen vanwege veranderingen van de nierfunctie door het nefrotisch syndroom zelf. Dit verklaart waarom in zeldzame gevallen structurele afwijkingen van de nieren in associatie met Sandimmun Neoral werden waargenomen zonder dat een stijging van het serumcreatinine werd vastgesteld. Een nierbiopsie moet worden overwogen bij patiënten met steroïd-afhankelijke 'minimal-change' nefropathie bij wie Sandimmun Neoral gedurende meer dan één jaar werd gebruikt.

Bij patiënten met het nefrotisch syndroom en behandeld met immunosuppressiva, werden af en toe maligne tumoren (waaronder Hodgkin-lymfoom) gemeld.

#### Bijkomende voorzorgen bij reumatoïde artritis

Na 6 maanden behandeling moet de nierfunctie om de 4 tot 8 weken worden bepaald, afhankelijk van de stabiliteit van de ziekte, de co-medicatie en bijkomende aandoeningen. Frequentere controles zijn nodig, als de dosis van Sandimmun Neoral wordt verhoogd of als tegelijk ook een behandeling met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen wordt ingesteld of als de dosis daarvan wordt verhoogd. Het stopzetten van de behandeling met Sandimmun Neoral kan ook nodig zijn wanneer hypertensie, ontstaan gedurende de behandeling, niet onder controle te krijgen is door een geschikte therapie.

Zoals bij andere langdurige immunosuppressieve behandelingen moet rekening worden gehouden met een verhoogd risico op lymfoproliferatieve aandoeningen. Bijzondere voorzichtigheid is geboden

indien Sandimmun Neoral samen met methotrexaat wordt toegediend, vanwege nefrotoxische synergie.

#### Bijkomende voorzorgen bij psoriasis

Het stopzetten van de behandeling met Sandimmun Neoral is aanbevolen indien hypertensie, ontstaan gedurende de behandeling, niet met geschikte therapie onder controle kan worden gebracht.

Oudere patiënten mogen alleen worden behandeld in geval van invaliderende psoriasis en hun nierfunctie moet zorgvuldig worden gecontroleerd.

De ervaring met het gebruik van Sandimmun Neoral bij kinderen met psoriasis is beperkt.

De ontwikkeling van maligne tumoren (vooral van de huid) bij psoriasispatiënten werd zowel bij ciclosporine als bij conventionele immunosuppressieve behandeling gemeld. Huidletsels die niet typisch zijn voor psoriasis, maar waarvan wordt vermoed dat ze maligne of premaligne zijn, moeten worden gebiopteerd vóór de behandeling met Sandimmun Neoral wordt gestart. Patiënten met maligne of premaligne huidafwijkingen zouden alleen met Sandimmun Neoral mogen worden behandeld na geschikte behandeling van deze letsels en als er geen andere optie voor succesvolle behandeling is.

Bij een klein aantal psoriasispatiënten behandeld met Sandimmun Neoral, traden lymfoproliferatieve aandoeningen op. Deze verdwenen bij het onmiddellijk stoppen met het geneesmiddel.

Patiënten die Sandimmun Neoral krijgen, mogen niet gelijktijdig behandeld worden met UVB-bestraling of PUVA-fotochemotherapie.

#### Bijkomende voorzorgen bij atopische dermatitis

Het stopzetten van de behandeling met Sandimmun Neoral is aanbevolen indien hypertensie, ontstaan gedurende de behandeling, niet met geschikte therapie onder controle kan worden gebracht.

De ervaring met het gebruik van Sandimmun Neoral bij kinderen met atopische dermatitis is beperkt.

Oudere patiënten mogen alleen worden behandeld in geval van invaliderende atopische dermatitis en hun nierfunctie zou zorgvuldig moeten worden gecontroleerd.

Goedaardige lymfadenopathie gaat gewoonlijk gepaard met opflakkingen van atopische dermatitis en verdwijnt steeds spontaan of bij de algemene verbetering van de ziekte.

Een lymfadenopathie, vastgesteld tijdens een behandeling met ciclosporine, moet regelmatig worden gecontroleerd.

Indien de lymfadenopathie niet verdwijnt ondanks verbetering van de ziekte-activiteit, moet als voorzorgsmaatregel een biopsie plaatsvinden om een lymfoom uit te sluiten.

Hoewel het wenselijk is te wachten tot actieve herpes simplex infecties genezen zijn voordat een behandeling met Sandimmun Neoral wordt gestart, betekent het optreden ervan tijdens de behandeling niet noodzakelijkerwijs dat de behandeling moet worden stopgezet, tenzij de infectie ernstig is.

Huidinfecties met *Staphylococcus aureus* zijn geen absolute contra-indicatie voor de behandeling met Sandimmun Neoral, maar moeten onder controle worden gebracht met geschikte antibiotica. Het gebruik van oraal erytromycine, waarvan bekend is dat het de concentratie van ciclosporine in het bloed kan verhogen (zie rubriek 4.5), moet worden vermeden. Als er geen alternatief is, moeten de bloedspiegels van ciclosporine, de nierfunctie en de bijwerkingen van ciclosporine nauwgezet worden gecontroleerd.

Patiënten die Sandimmun Neoral krijgen, mogen niet gelijktijdig behandeld worden met UVB-bestraling of PUVA-fotochemotherapie.

#### Pediatrisch gebruik bij niet-transplantatie-indicaties

Behalve voor de behandeling van nefrotisch syndroom, is er niet voldoende ervaring met Sandimmun Neoral. Het gebruik van Sandimmun Neoral bij kinderen jonger dan 16 jaar voor niet-transplantatie-indicaties anders dan nefrotisch syndroom kan niet worden aanbevolen.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Geneesmiddeleninteracties

Van de vele geneesmiddelen waarvan gemeld is dat ze een interactie hebben met ciclosporine, worden hieronder alleen degenen vermeld waarvan de interacties duidelijk aangetoond zijn en waarvan geacht wordt dat ze klinische implicaties hebben.

Van verschillende middelen is bekend dat zij de ciclosporinespiegels in plasma of volbloed ofwel verhogen ofwel verlagen, gewoonlijk door het remmen of het induceren van enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van ciclosporine, in het bijzonder CYP3A4.

Ciclosporine is ook een remmer van CYP3A4, de ‘multidrug efflux transporter’ P-glycoproteïne en organisch-aniontransporteiwitten en kan de plasmaspiegels van andere geneesmiddelen die gelijktijdig gebruikt worden en die een substraat zijn van dit enzym en/of deze transporters, verhogen.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de biologische beschikbaarheid van ciclosporine verlagen of verhogen: bij transplantatiepatiënten moeten de ciclosporinespiegels vaak worden gemeten en indien nodig moet de dosis van ciclosporine worden aangepast, vooral op het moment van het starten of stoppen met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Bij niet-transplantatiepatiënten is het verband tussen de bloedspiegel en klinische effecten minder goed vastgesteld. Als tegelijkertijd geneesmiddelen worden toegediend waarvan bekend is dat ze de ciclosporinespiegels verhogen, kan het geschikter zijn om frequent de nierfunctie te bepalen en zorgvuldig op ciclosporine gerelateerde bijwerkingen te controleren dan om de bloedspiegels te meten.

#### Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verlagen

Alle inductoren van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne zullen de ciclosporinespiegels naar verwachting verlagen. Voorbeelden van geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verlagen zijn:

*Barbituraten, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne; nafcilline, sulfadimidine i.v.; probucol; orlistat; Hypericum perforatum (Sint-Janskruid), ticlopidine, sulfinpyrazon, terbinafine, bosentan.*

Producten die *Hypericum perforatum* (Sint-Janskruid) bevatten mogen niet gelijktijdig worden gebruikt met Sandimmun Neoral vanwege het risico op verlaagde bloedspiegels van ciclosporine en het daardoor verminderde effect (zie rubriek 4.3).

*Rifampicine* induceert het metabolisme van ciclosporine in de darmen en in de lever. Het kan nodig zijn om de dosis van ciclosporine met een factor 3 tot 5 te verhogen tijdens gelijktijdige toediening.

*Octreotide* verlaagt de orale absorptie van ciclosporine en het kan nodig zijn de dosis van ciclosporine met 50% te verhogen of over te schakelen op intraveneuze toediening.

#### Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verhogen

Alle remmers van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne kunnen de ciclosporinespiegels verhogen.

Voorbeelden zijn:

*Nicardipine, metoclopramide, orale anticonceptiva, methylprednisolon (hoge doses), allopurinol, cholinezuur en derivaten, proteaseremmers, imatinib, colchicine, nefazodon.*

*Macrolide-antibiotica: Erytromycine* kan de blootstelling aan ciclosporine met een factor 4 tot 7 verhogen, wat soms leidt tot nefrotoxiciteit. Er is aangetoond dat *claritromycine* de blootstelling aan ciclosporine verdubbelt. *Azitromycine* verhoogt de ciclosporinespiegels met ongeveer 20%.

*Azoolantimycotica: ketoconazol, fluconazol, itraconazol en voriconazol* kunnen de blootstelling aan ciclosporine meer dan verdubbelen.

*Verapamil* verhoogt de bloedconcentraties van ciclosporine met een factor 2 tot 3.

Gelijktijdige toediening met *telaprevir* verhoogde de voor de dosis genormaliseerde blootstelling aan ciclosporine (AUC) met ongeveer een factor 4,64.

*Amiodaron* verhoogt de plasmaconcentratie van ciclosporine in belangrijke mate en verhoogt tevens het serumcreatinine. Deze interactie kan optreden lang nadat amiodaron is stopgezet, door de zeer lange halfwaardetijd (ongeveer 50 dagen).

Er is aangetoond dat *danazol* de bloedconcentraties van ciclosporine met ongeveer 50% verhoogt.

*Diltiazem* (in een dosis van 90 mg/dag) kan de plasmaconcentratie van ciclosporine met 50% verhogen.

*Imatinib* kan de blootstelling aan ciclosporine en de  $C_{max}$  met ongeveer 20% verhogen.

#### Levensmiddeleninteracties

Er is gemeld dat een gelijktijdige inname van grapefruit en grapefruitsap (pompelmoessap) de biologische beschikbaarheid van ciclosporine verhoogt.

#### Combinaties met verhoogd risico op nefrotoxiciteit

Voorzichtigheid is geboden wanneer ciclosporine gelijktijdig gebruikt wordt met geneesmiddelen met een nefrotoxische synergie zoals *aminoglycosiden (met inbegrip van gentamicine, tobramycine), amfotericine B, ciprofloxacine; vancomycine, trimethoprim (+ sulfamethoxazol); derivaten van fibrinezuur (bv. bezafibraat, fenofibraat); niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (waaronder diclofenac, naproxen, sulindac); melfalan, histamine-H<sub>2</sub>-receptor-antagonisten (bv. cimetidine, ranitidine), methotrexaat (zie rubriek 4.4); tacrolimus.*

Bij gelijktijdig gebruik met een geneesmiddel dat een synergetische nefrotoxische werking kan hebben, moet de nierfunctie nauwkeurig worden gecontroleerd. Als de nierfunctie in belangrijke mate daalt, moet de dosis van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel worden verlaagd of moet worden overwogen om een alternatieve behandeling te geven.

Het gelijktijdig gebruik van ciclosporine en tacrolimus moet vermeden worden vanwege het risico op nefrotoxiciteit en de farmacokinetische interactie via CYP3A4 en/of P-gp (zie rubriek 4.4).

#### Effecten van ciclosporine op andere geneesmiddelen

Ciclosporine is een remmer van CYP3A4, de 'multidrug efflux transporter' P-glycoproteïne (P-gp) en organisch-aniontransporteiwitten (OATP). Gelijktijdige toediening van ciclosporine en geneesmiddelen die een substraat zijn voor CYP3A4, P-gp en OATP kan de plasmaspiegels verhogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn voor dit enzym en/of transporteiwit.

Hieronder staan enkele voorbeelden daarvan:

Ciclosporine kan de klaring verlagen van *digoxine, colchicine, HMG-CoA-reductaseremmers (statines)* en etoposide. Als een van die geneesmiddelen samen met ciclosporine wordt toegediend, is nauwkeurige klinische observatie nodig om toxische verschijnselen van de geneesmiddelen vroeg te kunnen opsporen, zodat de dosering kan worden verlaagd of het middel kan worden stopgezet. Wanneer gelijktijdig toegediend met ciclosporine, moet de dosering van de statines worden verlaagd of moet het gebruik van bepaalde statines vermeden worden volgens de aanbevelingen in de

productinformatie. Veranderingen in blootstelling van veelgebruikte statines met ciclosporine zijn samengevat in Tabel 1. De behandeling met statines moet tijdelijk worden onderbroken of stopgezet bij patiënten met symptomen en klachten van myopathie of met risicofactoren die predisponeren voor ernstige nierschade, waaronder nierfalen als gevolg van rhabdomyolyse.

Tabel 1 Samenvatting van de blootstellingswijzigingen van vaak gebruikte statines met ciclosporine

Statine	Beschikbare doses	Wijzigingsfactor in ciclosporineblootstelling
Atorvastatine	10-80 mg	8-10
Simvastatine	10-80 mg	6-8
Fluvastatine	20-80 mg	2-4
Lovastatine	20-40 mg	5-8
Pravastatine	20-80 mg	5-10
Rosuvastatine	5-40 mg	5-10
Pitavastatine	1-4 mg	4-6

Voorzichtigheid is aanbevolen wanneer ciclosporine samen met lercanidipine wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Na gelijktijdige toediening van ciclosporine en *aliskiren*, een Pgp-substraat, was de  $C_{max}$  van aliskiren ongeveer 2,5 keer toegenomen en de AUC-waarde ongeveer 5 keer. Het farmacokinetisch profiel van ciclosporine was echter niet significant gewijzigd. Gelijktijdige toediening van ciclosporine en aliskiren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van dabigatranetexilaat is niet aanbevolen omwille van de P-gp-inhibitoractiviteit van ciclosporine (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van *nifedipine* en ciclosporine kan resulteren in een hoger percentage tandvleeshyperplasie in vergelijking met ciclosporine alleen.

Bij gelijktijdige toediening van *diclofenac* en ciclosporine neemt de biologische beschikbaarheid van diclofenac significant toe, met als mogelijk gevolg een omkeerbare achteruitgang van de nierfunctie. De toegenomen biologische beschikbaarheid van diclofenac wordt zeer waarschijnlijk veroorzaakt door een vermindering van het hoge "first-pass" effect. Wanneer *niet-steroidale anti-inflammatoire middelen* met een zwak first-passeffect (bv. acetylsalicylzuur) samen met ciclosporine worden toegediend, valt een toename van de biologische beschikbaarheid ervan niet te verwachten.

In studies waarbij *everolimus* of *sirolimus* in combinatie met volledige doses ciclosporine voor micro-emulsie werd gebruikt, werden verhogingen van het serumcreatinine waargenomen. Dit effect is vaak omkeerbaar wanneer de dosis van ciclosporine wordt verlaagd. Everolimus en sirolimus hadden slechts een kleine invloed op de farmacokinetiek van ciclosporine. Het gelijktijdig toedienen van ciclosporine verhoogt significant de bloedspiegels van everolimus en sirolimus.

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig toedienen van ciclosporine en *kaliumsparende geneesmiddelen* (bv. *kaliumsparende diuretica*, *ACE-remmers*, *antagonisten van angiotensine-II-receptoren*) of *geneesmiddelen die kalium bevatten*, omdat dit kan leiden tot een significante verhoging van het serumkalium (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine kan de plasmaconcentratie van *repaglinide* verhogen en zo ook het risico op hypoglykemie.

Gelijktijdige toediening van *bosentan* en ciclosporine bij gezonde vrijwilligers verhoogt de blootstelling aan bosentan verscheidene malen en er was een 35% afname in de blootstelling aan

ciclosporine. Gelijktijdige toediening van ciclosporine met bosentan wordt niet aanbevolen (zie bovenstaande deelrubriek “Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verlagen” en rubriek 4.3).

De toediening van meerdere doses *ambrisentan* en ciclosporine aan gezonde vrijwilligers resulteerde in een ongeveer 2-voudige toename van de blootstelling aan ambrisentan, terwijl de blootstelling aan ciclosporine marginaal verhoogd werd (ongeveer 10%).

Een significant verhoogde blootstelling aan *anticyclineantibiotica* (bv. *doxorubicine*, *mitoxantron*, *daunorubicine*) werd waargenomen bij oncologiepatiënten bij de intraveneuze gelijktijdige toediening van anticyclineantibiotica en zeer hoge doses ciclosporine.

Tijdens behandeling met ciclosporine kan vaccinatie minder werkzaam zijn en het gebruik van levende gattenuerde vaccins moet worden vermeden.

#### Pediatrische patiënten

Interactiestudies werden alleen uitgevoerd bij volwassenen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij ratten en konijnen.

Ervaring met Sandimmun Neoral bij zwangere vrouwen is beperkt. Zwangere vrouwen die na transplantatie immunosuppressieve therapie krijgen, inclusief ciclosporine en ciclosporine-bevattende behandelingen, hebben een risico op voortijdige bevalling (<37 weken).

Er zijn beperkte waarnemingen beschikbaar van kinderen die *in utero* blootgesteld werden aan ciclosporine, tot de leeftijd van ongeveer 7 jaar. De nierfunctie en de bloeddruk bij deze kinderen waren normaal. Er zijn echter geen adequate en goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen. Daarom mag Sandimmun Neoral niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus. Het ethanolgehalte van de Sandimmun Neoral-preparaten dient ook in overweging te worden genomen bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.4).

#### Borstvoeding

Ciclosporine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het ethanolgehalte van de Sandimmun Neoral-preparaten moet ook in overweging genomen worden bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.4). Moeders die een behandeling krijgen met Sandimmun Neoral dienen geen borstvoeding te geven vanwege het potentieel van Sandimmun Neoral om ernstige bijwerkingen te veroorzaken bij pasgeborenen/kinderen die borstvoeding krijgen. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met het geneesmiddel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn beperkte gegevens over het effect van Sandimmun Neoral op de vruchtbaarheid bij mensen (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Er zijn geen gegevens met betrekking tot de effecten van Sandimmun Neoral op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel



De voornaamste bijwerkingen waargenomen in klinische studies en geassocieerd met de toediening van ciclosporine omvatten nierdisfunctie, tremor, hirsutisme, hypertensie, diarree, anorexia, misselijkheid en braken.

Veel bijwerkingen die zijn geassocieerd met ciclosporinetherapie zijn dosisafhankelijk en reageren op een verlaging van de dosis. In de verschillende indicaties is het algemene spectrum van bijwerkingen in essentie gelijk, echter met verschillen op gebied van hun incidentie en hun ernst. Gezien de hogere aanvangsdoses en de langere onderhoudsbehandeling vereist na een transplantatie, zijn de bijwerkingen meer frequent en gewoonlijk ernstiger bij transplantatiepatiënten dan bij patiënten behandeld voor andere indicaties.

Anafylactoïde reacties zijn waargenomen na intraveneuze toediening (zie rubriek 4.4).

#### Infecties en parasitaire aandoeningen

Patiënten die immunosuppressieve behandelingen krijgen, inclusief ciclosporine en ciclosporine-bevattende behandelingen, hebben een verhoogd risico op infecties (viraal, bacterieel, schimmel, parasitair) (zie rubriek 4.4). Zowel gegeneraliseerde als plaatselijke infecties kunnen voorkomen. Reeds bestaande infecties kunnen eveneens verergeren en reactivatie van polyomavirus-infecties kunnen leiden tot polyomavirus-geassocieerde nefropathie (PVAN) of tot JC virus-geassocieerde progressieve multifocale leukopathie. Ernstige en/of fatale gevallen werden gemeld.

#### Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Patiënten die immunosuppressieve behandelingen krijgen, inclusief ciclosporine en ciclosporine-bevattende behandelingen, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen of lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, vooral van de huid. Het voorkomen van maligniteiten neemt toe met de intensiteit en de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4). Sommige maligniteiten kunnen fataal zijn.

#### Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen uit klinische studies

Bijwerkingen uit klinische studies (Tabel 1) zijn gerangschikt volgens Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens frequentie, met de meest frequente bijwerkingen eerst. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst. Bovendien is de overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende conventie (CIOMS III): zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) zeer zelden ( $< 1/10,000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### **Tabel 1: Bijwerkingen uit klinische studies**

#### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Vaak	Leukopenie
Soms	Trombocytopenie, anemie
Zelden	Hemolytisch uremisch syndroom, micro-angiopathische hemolytische anemie
Niet bekend*	Trombotische microangiopathie, trombotische trombocytopenische purpura

#### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Zeer vaak	Hyperlipidemie
Vaak	Hyperglykemie, anorexie, hyperurikemie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie

#### **Zenuwstelselaandoeningen**

Zeer vaak	Tremor, hoofdpijn
Vaak	Convulsies, paresthesie
Soms	Encefalopathie met inbegrip van Posterieur Reversibel Encefalopathiesyndroom (PRES), klachten en symptomen zoals convulsies, verwardheid, desoriëntatie, verminderde aanspreekbaarheid, agitatie, slapeloosheid, visusstoornissen, corticale blindheid, coma, parese, cerebellaire ataxie
Zelden	Motorische polyneuropathie
Zeer Zelden	Oedeem van de optische discus, waaronder papillair oedeem, gepaard gaande met

eventuele visusstoornissen secundair aan benigne intracranieële hypertensie  
Niet bekend \* Migraine

#### **Bloedvataandoeningen**

Zeer vaak Hypertensie

Vaak Flushing

#### **Maagdarmstelselaandoeningen**

Vaak Misselijkheid, braken, ongemak van de buik, buikpijn, diarree, tandvleeshyperplasie, maagzweer

Zelden Pancreatitis

#### **Lever- en galaandoeningen**

Vaak Abnormale leverfunctie (zie rubriek 4.4)

Niet bekend \* Hepatotoxiciteit en leverschade met inbegrip van cholestase, geelzucht, hepatitis en leverfalen, soms met fatale afloop (zie rubriek 4.4)

#### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

Zeer vaak Hirsutisme

Vaak Acne, hypertrichose

Soms Allergische rash

#### **Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen**

Vaak Myalgie, spierkrampen

Zelden Spierzwakte, myopathie

#### **Nier- en urinewegaandoeningen**

Zeer vaak Verstoorde nierfunctie (zie rubriek 4.4)

#### **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen**

Zelden Menstruatiestoornissen, gynaecomastie

#### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

Vaak Pyrexie, vermoeidheid

Soms Oedeem, gewichtstoename

\* Bijwerkingen gemeld uit postmarketingervaring, waarbij de bijwerkingenfrequentie niet bekend is doordat de grootte van de populatie onbekend is.

#### Andere bijwerkingen uit postmarketingervaring

Er zijn opgevraagde en spontane postmarketing meldingen geweest van hepatotoxiciteit en leverschade, waaronder cholestase, geelzucht, hepatitis en leverfalen bij patiënten behandeld met ciclosporine. De meeste meldingen betroffen patiënten met significante comorbiditeiten, onderliggende aandoeningen en andere complicerende factoren waaronder complicaties van infecties en bijkomende medicatie die hepatotoxisch kan zijn. In sommige gevallen, voornamelijk bij transplantatiepatiënten, werd een fatale afloop gemeld (zie rubriek 4.4).

#### Acute en chronische nefrotoxiciteit

Patiënten die een therapie krijgen met calcineurine-inhibitoren (CNI), met inbegrip van ciclosporine en ciclosporine-bevattende behandelingen, hebben een verhoogd risico op acute of chronische nefrotoxiciteit. Er zijn meldingen geweest in klinische studies en uit postmarketingervaring, geassocieerd met het gebruik van Sandimmun Neoral. Gevallen van acute nefrotoxiciteit meldden verstoringen van de ion-homeostase, zoals hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie en hyperurikemie. Gevallen die chronische morfologische wijzigingen melden, omvatten arteriolaire hyalinose, tubulaire atrofie en interstitiële fibrose (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

In klinische studies werden kinderen vanaf 1 jaar geïncludeerd, waarbij standaard ciclosporinedosering werd gebruikt met een veiligheidsprofiel vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

De orale LD<sub>50</sub> van ciclosporine is 2329 mg/kg bij muizen, 1480 mg/kg bij ratten en >1000 mg/kg bij konijnen. De intraveneuze LD<sub>50</sub> is 148 mg/kg bij muizen, 104 mg/kg bij ratten en 46 mg/kg bij konijnen.

### Symptomen

De ervaring met acute overdosering van ciclosporine is beperkt. Orale doses ciclosporine tot 10 g (ongeveer 150 mg/kg) werden verdragen met relatief geringe klinische gevolgen zoals braken, sufheid, hoofdpijn, tachycardie en bij enkele patiënten matig ernstige omkeerbare nierfunctiestoornissen. Ernstige intoxicatiesymptomen werden echter gemeld na accidentele parenterale overdosering van ciclosporine bij premature neonaten.

### Behandeling

In alle gevallen van overdosering, moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen en moet symptomatische behandeling worden toegepast. Geforceerd braken en een maagspoeling kunnen nuttig zijn gedurende de eerste uren na orale inname. Ciclosporine is niet in belangrijke mate dialyseerbaar en wordt door hemoperfusie op actieve kool niet goed geëlimineerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, calcineurineremmers, ATC-code: L04AD01

Ciclosporine (ook bekend als ciclosporine A) is een uit 11 aminozuren bestaand cyclisch polypeptide. Het is een krachtig immunosuppressivum waarvan bij dieren is aangetoond dat het de overleving van allogene transplantaten van huid, hart, nier, pancreas, beenmerg, dunne darm en long verlengt. Studies duiden erop dat ciclosporine het optreden van celgemedieerde reacties remt, inclusief afstoting van allogene transplantaten, vertraagde huidovergevoeligheid, experimentele allergische encefalomyelitis, Freund-adjuvans artritis, "graft-versus-host disease" (GVHD) en ook T-celafhankelijke antilichaamvorming. Op cellulair niveau remt ciclosporine de productie en afgifte van lymfokines, inclusief van het interleukine 2 (T-celgroefactor, TCGF). Ciclosporine lijkt de rustende lymfocyten in de fasen G<sub>0</sub> of G<sub>1</sub> van de celcyclus te blokkeren en remt de antigengen-triggerde afgifte van lymfokines door geactiveerde T-lymfocyten.

Al het beschikbare bewijs wijst erop dat ciclosporine een specifiek en omkeerbaar effect op lymfocyten heeft. In tegenstelling tot cytostatica onderdrukt ciclosporine de hematopoëse niet en heeft het geen invloed op de functie van fagocyten.

Bij de mens werden transplantaties van solide organen en beenmerg met succes uitgevoerd gebruik makend van ciclosporine om afstoting en GVHD te voorkomen en te behandelen. Ciclosporine werd met succes gebruikt bij zowel hepatitis C-virus-(HCV)-positieve als HCV-negatieve levertransplantatiepatiënten. Met ciclosporine werden ook gunstige effecten waargenomen in de behandeling van diverse aandoeningen, die van auto-immune oorsprong zijn of als dusdanig kunnen worden beschouwd.

Pediatrische patiënten: de werkzaamheid van ciclosporine bij steroid-gevoelig nefrotisch syndroom is aangetoond.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening van Sandimmun Neoral worden de piekbloedconcentraties van ciclosporine binnen 1-2 uur bereikt. De absolute orale biologische beschikbaarheid van ciclosporine na toediening van Sandimmun Neoral bedraagt 20 tot 50%. Bij toediening van Sandimmun Neoral met een vetrijke maaltijd werd een daling van de AUC en de  $C_{\max}$  van ongeveer 13 en 33% waargenomen. Binnen het therapeutische doseringsbereik is er een lineair verband tussen de toegediende dosis en de blootstelling (AUC) aan ciclosporine. De inter- en intra-individuele variabiliteit voor de AUC en de  $C_{\max}$  bedraagt ongeveer 10-20%. Sandimmun Neoral-oplossing en zachte gelatinecapsules zijn bio-equivalent.

Sandimmun Neoral-toediening resulteert in een 59% hogere  $C_{\max}$  en ongeveer 29% hogere biologische beschikbaarheid dan Sandimmun-toediening. De beschikbare gegevens duiden erop dat na een 1:1-overschakeling van Sandimmun zachte gelatinecapsules naar Sandimmun Neoral zachte gelatinecapsules de dalconcentraties in het volbloed vergelijkbaar zijn en binnen het gewenste therapeutische bereik blijven. Toediening van Sandimmun Neoral verbetert de dosislineariteit van de blootstelling aan ciclosporine ( $AUC_B$ ). Het absorptieprofiel van Sandimmun Neoral is constanter dan dat van Sandimmun en wordt minder beïnvloed door gelijktijdige voedselinname of door het dagritme.

### Distributie

Ciclosporine verdeelt zich grotendeels buiten het bloedvolume, met een gemiddeld schijnbaar distributievolume van 3,5 l/kg. In het bloed is 33 tot 47% aanwezig in het plasma, 4 tot 9% in de lymfocyten, 5 tot 12% in de granulocyten en 41 tot 58% in de erythrocyten. In het plasma is ongeveer 90% gebonden aan eiwitten, voornamelijk aan lipoproteïnen.

### Biotransformatie

Ciclosporine wordt in grote mate gemetaboliseerd tot een vijftiental metabolieten. Het metabolisme vindt voornamelijk plaats in de lever via cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en de belangrijkste metabole routes zijn mono- en dihydroxylatie en N-demethylatie op verschillende plaatsen in het molecuul. Alle metabolieten die tot dusver geïdentificeerd zijn, bevatten de intacte peptidestructuur van de moederverbinding; sommige hebben een zwakke immunosuppressieve werking (tot een tiende van die van het onveranderde geneesmiddel).

### Eliminatie

Eliminatie gebeurt hoofdzakelijk via de gal, waarbij slechts 6% van de orale dosis via de urine wordt uitgescheiden. Slechts 0,1% wordt in de urine uitgescheiden in onveranderde vorm.

De gegevens betreffende de terminale halfwaardetijd van ciclosporine variëren sterk afhankelijk van de toegepaste bepalingmethode en de onderzochte populatie. De terminale halfwaardetijd varieert van 6,3 uur bij gezonde vrijwilligers tot 20,4 uur bij patiënten met een ernstige leveraandoening (zie rubrieken 4.2 en 4.4). De terminale halfwaardetijd bij niertransplantatiepatiënten bedroeg ongeveer 11 uur, met een spreiding tussen 4 en 25 uur.

### Speciale populaties

#### *Patiënten met een nierfunctiestoornis*

In een studie uitgevoerd bij patiënten met terminaal nierfalen, was de systemische klaring ongeveer twee derde van de gemiddelde systemische klaring bij patiënten met normaal functionerende nieren. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt verwijderd met dialyse.

#### *Patiënten met een leverfunctiestoornis*

Er kan een 2- tot 3-voudige verhoging van de blootstelling aan ciclosporine worden waargenomen bij patiënten met leverfunctiestoornissen. In een studie uitgevoerd bij patiënten met een ernstige leveraandoening en met door biopsie aangetoonde levercirrose, was de terminale halfwaardetijd 20,4 uur (bereik van 10,8 tot 48,0 uur) in vergelijking met 7,4 tot 11,0 uur bij gezonde personen.

### Pediatrische patiënten

Farmacokinetische gegevens van pediatrische patiënten aan wie Sandimmun of Sandimmun Neoral is toegediend zijn erg beperkt. Bij 15 niertransplantatiepatiënten in de leeftijd van 3-16 jaar, was de ciclosporine-volbloedklaring na intraveneuze toediening van Sandimmun  $10,6 \pm 3,7$  ml/min/kg (test: Cyclo-trac specifieke RIA). In een studie bij 7 niertransplantatiepatiënten in de leeftijd van 2-16 jaar varieerde de ciclosporineklaring van 9,8-15,5 ml/min/kg. Bij 9 levertransplantatiepatiënten in de leeftijd van 0,6-5,6 jaar, was de klaring  $9,3 \pm 5,4$  ml/min/kg (test: HPLC). In vergelijking met volwassen transplantatiepatiënten zijn de verschillen in biologische beschikbaarheid tussen Sandimmun Neoral en Sandimmun bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met deze waargenomen bij volwassenen.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werd voor ciclosporine geen bewijs gevonden van mutagene of teratogene effecten bij standaard testsystemen met orale toediening (tot 17 mg/kg/dag oraal bij ratten en tot 30 mg/kg/dag oraal bij konijnen). Bij toxische doses (30 mg/kg/dag oraal bij ratten en 100 mg/kg/dag oraal bij konijnen) was ciclosporine embryo- en foetotoxisch zoals aangetoond door verhoogde prenatale en postnatale sterfte en verminderd foetusgewicht samen met gerelateerde groeivertraging van het skelet.

In twee gepubliceerde onderzoeken, vertoonden konijnen die *in utero* werden blootgesteld aan ciclosporine (10 mg/kg/dag subcutaan) een verminderd aantal nefronen, nierhypertrofie, systemische hypertensie en progressieve nierinsufficiënte tot een leeftijd van 35 weken. Zwangere ratten die 12 mg/kg/dag intraveneus ciclosporine kregen (tweemaal de aanbevolen intraveneuze dosis voor mensen) hadden foetussen met een verhoogde incidentie van ventriculair septumdefect. Deze bevindingen werden niet aangetoond bij andere species en de relevantie ervan voor mensen is niet bekend. Er werd geen afname van de vruchtbaarheid aangetoond in studies bij mannelijke en vrouwelijke ratten.

Ciclosporine werd onderzocht in een aantal *in vitro*- en *in vivo* testen voor genotoxiciteit en er waren geen aanwijzingen voor een klinisch relevant mutageen potentieel.

Carcinogeniciteitstudies werden uitgevoerd bij mannelijke en vrouwelijke ratten en muizen. In de 78 weken durende muizenstudie, bij doses van 1, 4 en 16 mg/kg/dag, werd bewijs gevonden van een statistisch significante tendens van lymfocytair lymfomen bij vrouwelijke dieren en de incidentie van hepatocellulaire carcinomen bij mannelijke dieren in de middelste doseringsgroep was significant hoger dan de controlewaarde. In de 24 maanden durende rattenstudie met doses van 0,5, 2 en 8 mg/kg/dag, was het aantal adenomen van de eilandjes van Langerhans significant hoger dan de controlewaarde bij de laagste dosis. De hepatocellulaire carcinomen en de adenomen van de eilandjes van Langerhans waren niet dosisafhankelijk.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Alfa-tocoferol  
Ethanol watervrij  
Propyleenglycol  
Maïsolie-mono-di-triglyceriden  
Macrogolglycerolhydroxystearaat/polyoxyl-40-gehydrogeneerde ricinusolie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

#### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Sandimmun Neoral-drank moet bewaard worden tussen 15 en 30 °C, maar bij voorkeur niet beneden 20 °C gedurende meer dan een maand omdat de drank olieachtige bestanddelen van natuurlijke oorsprong bevat die de neiging hebben om te stollen bij lage temperaturen. De vorming van een gelachtige substantie kan plaatsvinden bij temperaturen lager dan 20 °C, wat echter omkeerbaar is bij temperaturen tot 30 °C. Kleine vlokken of een licht sediment kan nog aanwezig blijven. Deze verschijnselen hebben geen invloed op de werkzaamheid en de veiligheid van het product en de dosering met de doseerspuit blijft nauwkeurig. Na opening van de fles moet Sandimmun Neoral-drank binnen 2 maanden gebruikt worden.

#### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50 ml amberkleurige glazen fles met een aluminium dop en een rubberen stop. Een dispenseerset wordt eveneens meegeleverd.

[Nationaal te implementeren]

#### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Sandimmun Neoral-drank wordt geleverd met twee doseerspuiten voor het afmeten van de doses. De doseerspuit van 1 ml wordt gebruikt om een dosis kleiner dan of gelijk aan 1 ml af te meten (elk maatstreepje van 0,05 ml komt overeen met 5 mg ciclosporine). De doseerspuit van 4 ml wordt gebruikt om doses groter dan 1 ml en tot 4 ml af te meten (elk maatstreepje van 0,1 ml komt overeen met 10 mg ciclosporine).

#### Eerste gebruik van Sandimmun Neoral-drank

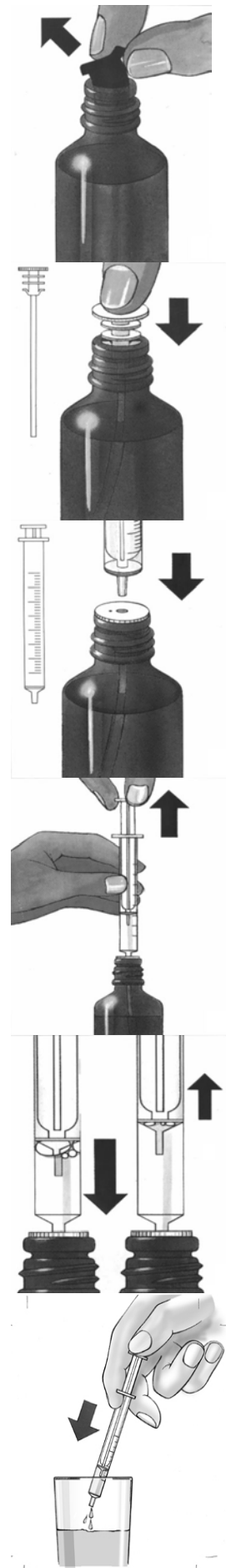
1. Til het kapje in het midden van de metalen afsluitring op.



2. Trek de afsluitring volledig van de fles af.



3. Verwijder de zwarte stop en gooi deze weg.
4. Duw het buisje met de witte stop stevig in de flessenhals.
5. Kies de doseerspuit afhankelijk van het voorgeschreven volume. Gebruik de doseerspuit van 1 ml voor een volume kleiner dan of gelijk aan 1 ml. Gebruik de doseerspuit van 4 ml voor een volume groter dan 1 ml. Plaats het uiteinde van de doseerspuit in de witte stop.
6. Zuig de voorgeschreven hoeveelheid van de oplossing op (breng de onderzijde van de zuiger voor het maatstreepje dat overeenkomt met het voorgeschreven volume).
7. Verwijder grote luchtballen door de zuiger een paar maal op-en-neer te bewegen, voordat de doseerspuit met de voorgeschreven dosis van de fles wordt gehaald. De aanwezigheid van een paar kleine luchtbelletjes is van geen belang en heeft geen enkele invloed op de dosis.
8. Druk het geneesmiddel uit de doseerspuit in een klein glas met wat vloeistof (geen pompelmoes-/grapefruitsap). Vermijd elk contact tussen de doseerspuit en de vloeistof in het glas. Het geneesmiddel kan gemengd worden net voor het wordt ingenomen. Roer en drink het volledige mengsel onmiddellijk op. Zodra het gemengd is moet het onmiddellijk na de bereiding worden ingenomen.



9. Veeg na gebruik de buitenkant van de doseerspuit alleen schoon met een droog doekje en stop de doseerspuit terug in de huls. De witte stop en het buisje moeten in de fles blijven. Sluit de fles met de bijgeleverde dop.



### **Volgend gebruik**

Begin bij punt 5.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail }

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

[nationaal te implementeren]

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

[nationaal te implementeren]

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van {naam van de lidstaat/naam van het nationaal bureau}



## **ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sandimmun Neoral en verwante namen (zie Bijlage I) 10 mg zachte capsules  
Sandimmun Neoral en verwante namen (zie Bijlage I) 25 mg zachte capsules  
Sandimmun Neoral en verwante namen (zie Bijlage I) 50 mg zachte capsules  
Sandimmun Neoral en verwante namen (zie Bijlage I) 100 mg zachte capsules

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

Ciclosporine

**2. GEHALTE AAN WERKZAM STOFFEN**

Ciclosporine  
[Nationaal te implementeren]

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ethanol (zie bijsluiter voor bijkomende informatie).  
[Nationaal te implementeren]

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Capsule, zacht  
[Nationaal te implementeren]

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
[Nationaal te implementeren]

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.  
[Nationaal te implementeren]

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

[Nationaal te implementeren]

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

[Nationaal te implementeren]

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[Nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

[Nationaal te implementeren]

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail }

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

[Nationaal te implementeren]

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[Nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

[Nationaal te implementeren]

## **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[Nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sandimmun Neoral en verwante namen (zie Bijlage I) 10 mg zachte capsules  
Sandimmun Neoral en verwante namen (zie Bijlage I) 25 mg zachte capsules  
Sandimmun Neoral en verwante namen (zie Bijlage I) 50 mg zachte capsules  
Sandimmun Neoral en verwante namen (zie Bijlage I) 100 mg zachte capsules  
[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

Ciclosporine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I – Nationaal te implementeren]

Ciclosporine

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

[Nationaal te implementeren]

**4. PARTIJNUMMER**

[Nationaal te implementeren]

**5. OVERIGE**

[Nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VAN DE DOOS EN DE FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Sandimmun Neoral en verwante namen (zie Bijlage I) 100 mg/ml drank  
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Ciclosporine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke ml bevat 10 mg ciclosporine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat ethanol (zie bijsluiter voor bijkomende informatie).

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Drank die 100 mg ciclosporine per ml bevat.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

[nationaal te implementeren]

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

[nationaal te implementeren]

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

[nationaal te implementeren]

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

[nationaal te implementeren]

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

[nationaal te implementeren]

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

[nationaal te implementeren]

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

[nationaal te implementeren]

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

## **BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

<b>Sandimmun Neoral 10 mg zachte capsules</b>
<b>Sandimmun Neoral 25 mg zachte capsules</b>
<b>Sandimmun Neoral 50 mg zachte capsules</b>
<b>Sandimmun Neoral 100 mg zachte capsules</b>

ciclosporine

### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Sandimmun Neoral en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

## **1. Wat is Sandimmun Neoral en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

### **Wat Sandimmun Neoral is**

De naam van uw geneesmiddel is Sandimmun Neoral. De werkzame stof is ciclosporine. Dit behoort tot een groep geneesmiddelen bekend als immunosuppressiva. Deze geneesmiddelen worden gebruikt om de immuunreacties van het lichaam te verminderen.

### **Waarvoor Sandimmun Neoral gebruikt wordt en hoe Sandimmun Neoral werkt**

- **Als u een orgaantransplantatie, een beenmerg- of een stamceltransplantatie ondergaan heeft** is de functie van Sandimmun Neoral het reguleren van het immuunsysteem van uw lichaam. Sandimmun Neoral voorkomt de afstoting van getransplanteerde organen door de ontwikkeling van bepaalde cellen te blokkeren die normaal gesproken het getransplanteerde weefsel zouden aanvallen.
- **Als u een auto-immuunziekte heeft**, waarbij het immuunsysteem van uw lichaam uw eigen lichaamscellen aanvalt, stopt Sandimmun Neoral deze immuunreactie. Deze ziekten zijn onder meer oogproblemen die uw zicht aantasten (endogene uveïtis, waaronder Behçet-uveïtis), ernstige gevallen van bepaalde huidaandoeningen (atopische dermatitis of eczeem en psoriasis), ernstige reumatoïde artritis en een nierziekte, nefrotisch syndroom genaamd.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Als u Sandimmun Neoral krijgt na een transplantatie, zal het alleen aan u worden voorgeschreven door een arts met ervaring in transplantaties en/of auto-immuunziekten.

Het advies in deze bijsluiter kan verschillen naargelang u het geneesmiddel krijgt voor een transplantatie of voor een auto-immuunziekte.

Volg nauwkeurig alle instructies van uw arts op. Deze kunnen verschillend zijn van de algemene informatie in deze bijsluiter.

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- Samen met producten die *Hypericum perforatum* (Sint-Janskruid) bevatten.
- Samen met producten die *dabigatranextexilaat* (gebruikt om bloedstolsels te vermijden na een chirurgische ingreep) of *bosentan* en *aliskiren* (gebruikt om een hoge bloeddruk te verminderen) bevatten.

Neem Sandimmun Neoral niet in en **vertel het aan uw arts** als het bovenstaande voor u geldt. Als u niet zeker bent, neem dan contact op met uw arts voordat u Sandimmun Neoral inneemt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

#### **Vertel het, voor en tijdens de behandeling met Sandimmun Neoral, onmiddellijk aan uw arts:**

- als u verschijnselen van een infectie heeft, zoals koorts of keelpijn. Sandimmun Neoral onderdrukt het immuunsysteem en kan ook het vermogen aantasten van uw lichaam om zich te verdedigen tegen een infectie.
- als u leverproblemen heeft.
- als u nierproblemen heeft. Uw arts zal regelmatig bloedtesten uitvoeren en kan uw dosis veranderen indien nodig.
- als u hoge bloeddruk krijgt. Uw arts zal regelmatig uw bloeddruk controleren en kan u indien nodig een geneesmiddel geven om uw bloeddruk te verlagen.
- als u een laag gehalte aan magnesium in uw bloed heeft. Uw arts kan u magnesiumsupplementen geven om in te nemen, vooral net na uw operatie als u een transplantatie heeft ondergaan.
- als u hoge kaliumgehalten in uw bloed heeft.
- als u jicht heeft.
- als u een vaccinatie nodig heeft.

Als een van bovenstaande situaties voor u geldt voor of tijdens uw behandeling met Sandimmun Neoral, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts.

### **Zonlicht en bescherming tegen de zon**

Sandimmun Neoral onderdrukt uw immuunsysteem. Dit verhoogt uw risico op het ontwikkelen van kanker, voornamelijk van de huid en het lymfesysteem. U moet uw blootstelling aan zonlicht en UV-licht beperken door:

- geschikte beschermende kleding te dragen.
- u vaak in te smeren met een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor.

### **Overleg met uw arts voordat u Sandimmun Neoral inneemt:**

- als u een alcoholprobleem heeft of heeft gehad.
- als u epilepsie heeft.
- als u een leverprobleem heeft.
- als u zwanger bent.
- als u borstvoeding geeft.
- als dit geneesmiddel wordt voorgeschreven aan een kind.

Als een van bovenstaande situaties voor u geldt (of als u niet zeker bent), vertel dit dan aan uw arts voordat u Sandimmun Neoral inneemt. Dit omdat dit geneesmiddel alcohol bevat (zie onderstaande rubriek "Sandimmun Neoral bevat ethanol").

### **Controle gedurende uw behandeling met Sandimmun Neoral**

Uw arts zal het volgende controleren:

- de **hoeveelheid ciclosporine in uw bloed**, vooral als u een transplantatie heeft ondergaan,
- uw **bloeddruk** voor het starten van uw behandeling en regelmatig tijdens uw behandeling,

- hoe goed uw **lever en nieren** werken,
- uw **bloedlipiden (vetten)**.

Als u vragen heeft over hoe Sandimmun Neoral werkt of waarom dit geneesmiddel aan u werd voorgeschreven, stel die dan aan uw arts.

**Bovendien, wanneer u Sandimmun Neoral krijgt voor een niet-transplantatie-aandoening** (intermediaire of posterieure uveïtis en Behçet-uveïtis, atopische dermatitis, ernstige reumatoïde artritis of nefrotisch syndroom), neem Sandimmun Neoral dan niet in:

- als u nierproblemen heeft (behalve voor nefrotisch syndroom).
- als u een infectie heeft die niet onder controle is met medicatie.
- als u een vorm van kanker heeft.
- als u een hoge bloeddruk heeft (hypertensie) die niet onder controle is met medicatie. Als u een hoge bloeddruk krijgt tijdens de behandeling en deze kan niet onder controle gebracht worden, dan moet de behandeling met Sandimmun Neoral door uw arts gestopt worden.

Neem Sandimmun Neoral niet in als een van de bovenstaande punten voor u geldt. Als u niet zeker bent, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u Sandimmun Neoral inneemt.

Als u behandeld wordt voor Behçet-uveïtis, zal uw arts u zeer nauwlettend controleren als u neurologische klachten heeft (bijvoorbeeld: verhoogde vergeetachtigheid, veranderingen in de persoonlijkheid die na verloop van tijd worden bemerkt, psychiatrische of stemmingsstoornissen, brandend gevoel in de ledematen, verminderd gevoel in de ledematen, tintelend gevoel in de ledematen, zwakte van de ledematen, problemen met lopen, hoofdpijn met of zonder misselijkheid en braken, gezichtsstoornissen waaronder beperking van de oogbeweging).

Uw arts zal u zorgvuldig controleren als u ouder bent en behandeld wordt voor psoriasis of atopische dermatitis. Als Sandimmun Neoral aan u werd voorgeschreven om uw psoriasis of atopische dermatitis te behandelen, mag u tijdens de behandeling niet worden blootgesteld aan UVB-bestraling of fotherapie.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Sandimmun Neoral mag niet aan kinderen worden gegeven voor een niet-transplantatie-aandoening, behalve voor de behandeling van nefrotisch syndroom.

### **Ouderen (65 jaar en ouder)**

Er is beperkte ervaring met Sandimmun Neoral bij ouderen. Uw arts moet nagaan hoe goed uw nieren werken. Als u ouder bent dan 65 en psoriasis of atopische dermatitis heeft, mag u alleen behandeld worden met Sandimmun Neoral als uw toestand uitzonderlijk ernstig is.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Sandimmun Neoral nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel in het bijzonder aan uw arts of apotheker of u een van de volgende geneesmiddelen inneemt voor of tijdens uw behandeling met Sandimmun Neoral:

- Geneesmiddelen die uw kaliumgehalten kunnen beïnvloeden. Deze omvatten geneesmiddelen die kalium bevatten, kaliumsupplementen, plastabletten (diuretica), kaliumsparende diuretica genaamd en sommige geneesmiddelen die uw bloeddruk verlagen.
- Methotrexaat. Dit wordt gebruikt voor de behandeling van tumoren, ernstige psoriasis en ernstige reumatoïde artritis.
- Geneesmiddelen die het gehalte aan ciclosporine (de werkzame stof in Sandimmun Neoral) in uw bloed kunnen verhogen of verlagen. Uw arts kan het gehalte aan ciclosporine in uw bloed controleren bij het starten of stoppen van een behandeling met andere geneesmiddelen.
  - Geneesmiddelen die het gehalte aan ciclosporine in uw bloed kunnen verhogen zijn onder meer: antibiotica (zoals erytromycine of azitromycine), anti-schimmelmiddelen (voriconazol,

itraconazol), geneesmiddelen gebruikt voor hartproblemen of hoge bloeddruk (diltiazem, nifedipine, verapamil, amiodaron), metoclopramide (gebruikt tegen misselijkheid), orale anticonceptiemiddelen, danazol (gebruikt om menstruatieproblemen te behandelen), geneesmiddelen gebruikt om jicht te behandelen (allopurinol), cholinezuur en afgeleiden (gebruikt om galstenen te behandelen), proteaseremmers gebruikt om HIV te behandelen, imatinib (gebruikt om leukemie of tumoren te behandelen), colchicine, telaprevir (gebruikt om hepatitis C te behandelen).

- Geneesmiddelen die het gehalte aan ciclosporine in uw bloed kunnen verlagen zijn onder meer: barbituraten (gebruikt om u te helpen slapen), sommige anticonvulsieve geneesmiddelen (zoals carbamazepine of fenytoïne), octreotide (gebruikt om acromegalie of neuro-endocriene tumoren in de darmen te behandelen), antibacteriële geneesmiddelen gebruikt om tuberculose te behandelen, orlistat (gebruikt om te helpen gewicht te verliezen), kruidengeneesmiddelen die Sint-Janskruid bevatten, ticlopidine (gebruikt na een beroerte), bepaalde geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen (bosentan), en terbinafine (een anti-schimmelgeneesmiddel gebruikt om infecties van de tenen en de nagels te behandelen).
- Geneesmiddelen die uw nieren kunnen aantasten. Deze zijn onder meer: antibacteriële geneesmiddelen (gentamycine, tobramycine, ciprofloxacine), anti-schimmelgeneesmiddelen die amfotericine B bevatten, geneesmiddelen gebruikt voor urineweginfecties die trimethoprim bevatten, geneesmiddelen tegen kanker die melfalan bevatten, geneesmiddelen gebruikt om de hoeveelheid zuur in uw maag te verminderen (zuurremmers van het type H<sub>2</sub>-receptorantagonist), tacrolimus, pijnstillers (niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen zoals diclofenac), fibrinezuur-geneesmiddelen (gebruikt om de hoeveelheid vet in het bloed te verminderen).
- Nifedipine. Dit wordt gebruikt om hoge bloeddruk en pijn op de borst door een hartaandoening te behandelen. U kunt gezwollen tandvlees krijgen dat over uw tanden en kiezen heen kan groeien als u nifedipine inneemt tijdens uw behandeling met ciclosporine.
- Digoxine (gebruikt om hartproblemen te behandelen), geneesmiddelen die de cholesterol verlagen (HMG-CoA-reductaseremmers ook statines genaamd), prednisolon, etoposide (gebruikt om kanker te behandelen), repaglinide (een oraal anti-diabeticum), immunosuppressiva (everolimus, sirolimus), ambrisentan en specifieke anti-kanker geneesmiddelen antracyclines genaamd (zoals doxorubicine).

Als een van de bovenstaande punten voor u van toepassing is (of u bent niet zeker), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Sandimmun Neoral inneemt.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Neem Sandimmun Neoral niet in met pompelmoes/grapefruit of pompelmoes-/grapefruitsap. Dit omdat deze een invloed kunnen hebben op hoe Sandimmun Neoral werkt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel inneemt. Uw arts zal met u de mogelijke risico's bespreken van het innemen van Sandimmun Neoral tijdens de zwangerschap.

- **Informeer uw arts indien u zwanger bent of zwanger wilt worden.** De ervaring met Sandimmun Neoral bij zwangerschap is beperkt. Over het algemeen mag Sandimmun Neoral niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Indien het noodzakelijk is dat u dit geneesmiddel inneemt, zal uw arts met u de voordelen en de mogelijke risico's van de inname gedurende de zwangerschap bespreken.
- **Informeer uw arts indien u borstvoeding geeft.** Het wordt afgeraden borstvoeding te geven tijdens de behandeling met Sandimmun Neoral, omdat ciclosporine, de werkzame stof van Sandimmun Neoral, in de moedermelk terecht komt. Dit kan uw baby schaden.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Sandimmun Neoral bevat alcohol. Dit kan uw vermogen om te rijden en machines te bedienen beïnvloeden.

### **Sandimmun Neoral bevat ethanol**

Sandimmun Neoral bevat ongeveer 12,0 vol. % ethanol (alcohol). Dit komt overeen met tot 500 mg per gebruikte dosis bij transplantatiepatiënten. Dit is per dosis gelijk aan bijna 15 ml bier of 5 ml wijn.

Alcohol kan schadelijk zijn bij alcoholproblemen, epilepsie, hersenletsel, leverproblemen of als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Het kan ook schadelijk zijn als dit geneesmiddel aan kinderen gegeven wordt.

### **Sandimmun Neoral bevat ricinusolie**

Sandimmun Neoral bevat ricinusolie, wat maagklachten en diarree kan veroorzaken.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Neem niet meer in dan de aanbevolen dosis.

De dosis van dit geneesmiddel zal door uw arts nauwkeurig worden aangepast aan uw persoonlijke behoeften. Te veel van dit geneesmiddel kan uw nieren aantasten. U zult regelmatig bloedtesten en controles in het ziekenhuis ondergaan, vooral na een transplantatie. Zo krijgt u de kans om met uw arts te spreken over uw behandeling en over eventuele problemen.

### **Hoeveel Sandimmun Neoral moet u innemen?**

Uw arts zal de juiste dosis Sandimmun Neoral voor u bepalen. Dit is afhankelijk van uw lichaamsgewicht en de reden waarom u dit geneesmiddel inneemt. Uw arts zal u ook vertellen hoe vaak u uw geneesmiddel moet innemen.

- **Bij volwassenen:**

- **Orgaan-, beenmerg- of stamceltransplantatie**

- De totale dosis per dag is meestal tussen 2 mg en 15 mg per kilogram lichaamsgewicht. Dit wordt verdeeld in twee doses.
- Gewoonlijk worden hogere doses gebruikt voor en net na uw transplantatie. Lagere doses worden gebruikt vanaf het moment dat uw getransplanteerde orgaan of beenmerg gestabiliseerd is.
- Uw arts zal uw dosis aanpassen zodat deze voor u optimaal geschikt is. Om dit te doen kan het nodig zijn dat uw arts enkele bloedtesten uitvoert.

- **Endogene uveïtis**

- De totale dosis per dag is meestal tussen 5 mg en 7 mg per kilogram lichaamsgewicht. Dit wordt verdeeld in twee doses.

- **Nefrotisch syndroom**

- De totale dosis per dag voor volwassenen is meestal 5 mg per kilogram lichaamsgewicht. Dit wordt verdeeld in twee doses. Bij patiënten met nierproblemen, mag de eerste dosis die elke dag ingenomen wordt niet hoger zijn dan 2,5 mg per kilogram lichaamsgewicht.

- **Ernstige reumatoïde artritis**

- De totale dosis per dag is meestal tussen 3 mg per kilogram lichaamsgewicht en 5 mg per kilogram lichaamsgewicht. Dit wordt verdeeld in twee doses.

- **Psoriasis en atopische dermatitis**

- De totale dosis per dag is meestal tussen 2,5 mg per kilogram lichaamsgewicht en 5 mg per kilogram lichaamsgewicht. Dit wordt verdeeld in twee doses.

- **Bij kinderen:**

- **Nefrotisch syndroom**

- De totale dosis per dag voor kinderen is meestal 6 mg per kilogram lichaamsgewicht. Dit wordt verdeeld in twee doses. Bij patiënten met nierproblemen, mag de eerste dosis die elke dag ingenomen wordt niet hoger zijn dan 2,5 mg per kilogram lichaamsgewicht.

Volg nauwkeurig de instructies van uw arts en wijzig nooit zelf de dosis, zelfs als u zich goed voelt.

### **Overschakeling van Sandimmun naar Sandimmun Neoral**

Het is mogelijk dat u al een ander geneesmiddel innam, genaamd Sandimmun zachte capsules of Sandimmun-drank. Uw arts kan besluiten om over te schakelen op dit geneesmiddel, Sandimmun Neoral zachte gelatinecapsules.

- Al deze geneesmiddelen bevatten ciclosporine als de werkzame stof.
- Sandimmun Neoral is in vergelijking met Sandimmun een ander, verbeterd preparaat met ciclosporine. Ciclosporine wordt beter in uw bloed opgenomen met Sandimmun Neoral en het is minder waarschijnlijk dat de opname wordt beïnvloed door de inname van het geneesmiddel met voedsel. Dit betekent dat de hoeveelheid ciclosporine in uw bloed constanter zal blijven met Sandimmun Neoral dan met Sandimmun.

Als uw arts u laat overschakelen van Sandimmun naar Sandimmun Neoral:

- Ga dan niet weer Sandimmun innemen, tenzij uw arts u vertelt dit te doen.
- Na uw overschakeling van Sandimmun naar Sandimmun Neoral, zal uw arts u tijdens een korte periode nauwkeuriger controleren. Dit omdat de manier waarop ciclosporine in uw bloed wordt opgenomen verandert. Uw arts zal ervoor zorgen dat u de juiste dosis krijgt voor uw persoonlijke behoeften.
- U kunt enige bijwerkingen krijgen. Als dit het geval is, vertel dit dat aan uw arts of apotheker. Het kan nodig zijn uw dosis te verlagen. Verlaag nooit zelf uw dosis, tenzij een arts u heeft verteld dit te doen.

### **Als uw arts u laat overschakelen van het ene naar het andere preparaat met ciclosporine dat via de mond wordt ingenomen**

Wanneer u van het ene orale preparaat met ciclosporine overschakelt naar een ander:

- Zal uw arts u tijdens een korte periode nauwkeuriger controleren.
- Kunt u enige bijwerkingen krijgen. Als dit het geval is, vertel dit dat aan uw arts of apotheker. Het kan nodig zijn uw dosis te wijzigen. Wijzig nooit zelf uw dosis, tenzij een arts u heeft verteld dit te doen.

### **Wanneer moet u Sandimmun Neoral innemen?**

Neem Sandimmun Neoral **elke dag op hetzelfde tijdstip** in. Dit is erg belangrijk als u een transplantatie heeft ondergaan.

### **Hoe moet u Sandimmun Neoral innemen?**

Uw dagelijkse dosis moet altijd worden opgesplitst in twee afzonderlijke doses.

Haal de capsules uit de blisterverpakking. Slik de capsules heel door met water.

### **Hoe lang moet u Sandimmun Neoral innemen?**

Uw arts zal u vertellen hoe lang u Sandimmun Neoral moet innemen. Dit is afhankelijk van de reden waarom u het neemt: na een transplantatie of voor de behandeling van een ernstige huidaandoening, reumatoïde artritis, uveïtis of nefrotisch syndroom. Voor ernstige huiduitslag duurt de behandeling gewoonlijk 8 weken.

Blijf Sandimmun Neoral innemen zo lang als uw arts u vertelt dit te doen.

Als u vragen heeft over hoe lang u Sandimmun Neoral moet innemen, spreek dan met uw arts of apotheker.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u per ongeluk te veel van uw geneesmiddel heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, of ga naar de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. U kunt medische zorg nodig hebben.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Als u vergeten bent een dosis in te nemen, neem deze dan zo gauw mogelijk in. Als het echter bijna tijd is om uw volgende dosis in te nemen, sla dan de vergeten dosis over. Ga dan verder zoals daarvoor.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van Sandimmun Neoral, tenzij u arts u vertelt dit te doen.

Blijf Sandimmun Neoral innemen, ook al voelt u zich goed. Stoppen met uw behandeling met Sandimmun Neoral kan het risico op afstoting van uw getransplanteerde orgaan verhogen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn**

**Vertel het onmiddellijk aan uw arts** als u één van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- Zoals andere geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken, kan ciclosporine het vermogen van uw lichaam om zich te verdedigen tegen infecties verminderen en tumoren of andere kankers veroorzaken, vooral van de huid. Mogelijke verschijnselen van infectie zijn koorts of keelpijn.
- Veranderingen in uw zicht, verlies van coördinatie, onhandigheid, geheugenverlies, moeite met spreken of om te begrijpen wat anderen zeggen en spierzwakte. Dit kunnen verschijnselen zijn van een infectie van de hersenen, progressieve multifocale leuko-encefalopathie genaamd.
- Hersenproblemen met verschijnselen zoals epileptische aanvallen, verwardheid, zich gedesoriënteerd voelen, minder aanspreekbaar zijn, persoonlijkheidsveranderingen, zich gejaagd voelen, slapeloosheid, veranderingen in uw zicht, blindheid, coma, verlamming van een deel van of van het hele lichaam, stijve nek, verlies van coördinatie met of zonder ongewone spraak of oogbewegingen.
- Zwelling aan de achterkant van het oog. Dit kan samengaan met een troebel zicht. Het kan ook uw zicht aantasten door de hogere druk in uw hoofd (goedaardige intracraniale hypertensie).
- Leverproblemen en -schade met of zonder gele huid en ogen, misselijkheid, verlies van eetlust en donkere urine.
- Nierproblemen die de hoeveelheid urine die u maakt aanzienlijk kunnen verminderen.
- Lage hoeveelheid rode bloedcellen of bloedplaatjes. De verschijnselen zijn onder meer een bleke huid, zich moe voelen, buiten adem zijn, donkere urine hebben (dit is een verschijnsel van de afbraak van rode bloedcellen), blauwe plekken of een bloeding zonder duidelijke oorzaak, zich verward voelen, zich gedesoriënteerd voelen, minder alert zijn en nierproblemen hebben.

### **Andere bijwerkingen omvatten:**

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen:** *deze komen voor bij meer dan 1 op 10 mensen.*

- Nierproblemen.
- Hoge bloeddruk.
- Hoofdpijn.
- Schudden van uw lichaam zonder dat u het kunt controleren.
- Overmatige groei van lichaamshaar en haar in het gezicht.
- Hoge vetwaarden in uw bloed.

Als u veel last van één van deze bijwerkingen krijgt, **vertel het dan aan uw arts.**

**Vaak voorkomende bijwerkingen:** *deze bijwerkingen komen voor bij maximaal 1 op de 10 mensen.*

- Stuiptrekkingen(epileptische aanvallen).
- Leverproblemen.
- Hoog suikergehalte in het bloed.
- Vermoeidheid.
- Verlies van eetlust.
- Misselijk gevoel, braken, buikpijn, verstopping, diarree.
- Overmatige haargroei.
- Acne, opvliegers.
- Koorts.
- Laag gehalte aan witte bloedcellen.
- Verdoofd of tintelend gevoel.
- Pijn of spasmen in uw spieren.
- Maagzweer.
- Overmatige groei van uw tandvlees, die uw tanden en kiezen bedekt.
- Hoge concentratie van urinezuur of kalium in uw bloed, lage concentratie van magnesium in uw bloed.

Als u veel last van één van deze bijwerkingen krijgt, **vertel het dan aan uw arts.**

**Soms voorkomende bijwerkingen:** *deze bijwerkingen komen voor bij maximaal 1 op de 100 mensen.*

- Symptomen van hersenaandoeningen waaronder plotse stuipen, verwardheid, slapeloosheid, desoriëntatie, zichtstoornissen, bewusteloosheid, zwaktegevoel in de ledematen, bewegingsstoornissen.
- Huiduitslag.
- Algemene zwelling.
- Gewichtstoename.
- Laag aantal rode bloedcellen, laag aantal bloedplaatjes waardoor het risico op bloeding kan toenemen.

Als u veel last van één van deze bijwerkingen krijgt, **vertel het dan aan uw arts.**

**Zelden voorkomende bijwerkingen:** *deze bijwerkingen komen voor bij maximaal 1 op de 1.000 mensen.*

- Zenuwafwijkingen met verdoofd gevoel of tintelingen in de vingers en tenen.
- Ontsteking van de alvleesklier met ernstige pijn in de bovenbuik.
- Spierzwakte, verlies van spierkracht, spierpijn in de benen of handen of overal in het lichaam.
- Afbraak van rode bloedcellen, waarbij nierproblemen met symptomen zoals zwelling van het gezicht, de buik, de handen en/of voeten, minder plassen, ademhalingsproblemen, pijn op de borst, stuipen, bewusteloosheid.
- Veranderingen in de menstruatiecyclus, borstvergroting bij mannen.

Als u veel last van één van deze bijwerkingen krijgt, **vertel het dan aan uw arts.**

**Zeer zelden voorkomende bijwerkingen:** *deze bijwerkingen komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 mensen.*

- Zwelling aan de achterkant van het oog die gepaard kan gaan met een stijging van de druk in het hoofd en zichtstoornissen.

Als u veel last van deze bijwerking krijgt, **vertel het dan aan uw arts.**

**Andere bijwerkingen met niet bekende frequentie:** De frequentie kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens.



- Ernstige leverproblemen zowel met als zonder geel worden van de ogen of de huid, misselijkheid, verlies van eetlust, donkere urine, zwelling van het gezicht, de voeten, handen en/of het hele lichaam.
  - Onderhuidse bloeding of purperen vlekken op de huid, plotse bloeding zonder duidelijke oorzaak.
  - Migraine of ernstige hoofdpijn, vaak met misselijkheid en braken en gevoelig zijn voor licht.
- Als u veel last van één van deze bijwerkingen krijgt, **vertel het dan aan uw arts**.

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V\\*](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### **Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen**

Er worden geen bijkomende bijwerkingen verwacht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar in vergelijking met volwassenen.

### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking.
- Bewaar de capsules niet op een warme plaats (beneden 25 °C).
- Laat uw capsules in de folie zitten. Haal ze er pas uit als het tijd is om uw geneesmiddel in te nemen.
- Als een blisterverpakking geopend wordt, komt er een kenmerkende geur vrij. Dat is normaal en betekent niet dat er iets mis is met de capsules.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

### **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

#### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is ciclosporine. Elke capsule bevat 10 mg ciclosporine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Capsule-inhoud: alfa-tocoferol, ethanol watervrij, propyleenglycol, maïs-mono-di-triglyceriden, macrogolglycerolhydroxystearaat/polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie.
  - Capsulewand: Titaandioxide (E 171), glycerol 85%, propyleenglycol, gelatine.
  - Opdruk: karmijnzuur (E 120).
- De werkzame stof in dit middel is ciclosporine. Elke capsule bevat 25 mg ciclosporine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Capsule-inhoud: alfa-tocoferol, ethanol watervrij, propyleenglycol, maïs-mono-di-triglyceriden, macrogolglycerolhydroxystearaat/polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie.
  - Capsulewand: Zwart ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171), glycerol 85%, propyleenglycol, gelatine.
  - Opdruk: karmijnzuur (E 120).
- De werkzame stof in dit middel is ciclosporine. Elke capsule bevat 50 mg ciclosporine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:

- Capsule-inhoud: alfa-tocoferol, ethanol watervrij, propyleenglycol, maïs-mono-di-triglyceriden, macrogolglycerolhydroxystearaat/polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie.
- Capsulewand: Titaandioxide (E 171), glycerol 85%, propyleenglycol, gelatine.
- Opdruk: karmijnzuur (E 120).
- De werkzame stof in dit middel is ciclosporine. Elke capsule bevat 100 mg van de werkzame stof ciclosporine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Capsule-inhoud: alfa-tocoferol, ethanol watervrij, propyleenglycol, maïs-mono-di-triglyceriden, macrogolglycerolhydroxystearaat/polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie.
  - Capsulewand: Zwart ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171), glycerol 85%, propyleenglycol, gelatine.
  - Opdruk: karmijnzuur (E 120).

### **Hoe ziet Sandimmun Neoral eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Sandimmun Neoral 10 mg zachte capsules zijn geel tot wit, ovaal en met de opdruk “NVR 10” in het rood.

Sandimmun Neoral 25 mg zachte capsules zijn blauw tot grijs, ovaal en met de opdruk “NVR 25mg” in het rood.

Sandimmun Neoral 50 mg zachte capsules zijn geel tot wit, langwerpig en met de opdruk “NVR 50mg” in het rood.

Sandimmun Neoral 100 mg zachte capsules zijn blauw tot grijs, langwerpig en met de opdruk “NVR 100mg” in het rood.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

[nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel.}

{fax}

{e-mail}

### **Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:**

{Naam van de lidstaat} {Naam van het geneesmiddel}

{Naam van de lidstaat} {Naam van het geneesmiddel}

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/YYYY} {maand YYYY}.**

[nationaal te implementeren]

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Sandimmun Neoral 100 mg/ml drank**

ciclosporine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Sandimmun Neoral en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Sandimmun Neoral en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

##### **Wat Sandimmun Neoral is**

De naam van uw geneesmiddel is Sandimmun Neoral. De werkzame stof is ciclosporine. Dit behoort tot een groep geneesmiddelen bekend als immunosuppressiva. Deze geneesmiddelen worden gebruikt om de immuunreacties van het lichaam te verminderen.

##### **Waarvoor Sandimmun Neoral gebruikt wordt en hoe Sandimmun Neoral werkt**

- **Als u een orgaantransplantatie, een beenmerg- of een stamceltransplantatie ondergaan heeft** is de functie van Sandimmun Neoral het reguleren van het immuunsysteem van uw lichaam. Sandimmun Neoral voorkomt de afstoting van getransplanteerde organen door de ontwikkeling van bepaalde cellen te blokkeren die normaal gesproken het getransplanteerde weefsel zouden aanvallen.
- **Als u een auto-immuunziekte heeft**, waarbij het immuunsysteem van uw lichaam uw eigen lichaamscellen aanvalt, stopt Sandimmun Neoral deze immuunreactie. Deze ziekten zijn onder meer oogproblemen die uw zicht aantasten (endogene uveïtis, waaronder Behçet-uveïtis), ernstige gevallen van bepaalde huidaandoeningen (atopische dermatitis of eczeem en psoriasis), ernstige reumatoïde artritis en een nierziekte, nefrotisch syndroom genaamd.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Als u Sandimmun Neoral krijgt na een transplantatie, zal het alleen aan u worden voorgeschreven door een arts met ervaring in transplantaties en/of auto-immuunziekten.

Het advies in deze bijsluiter kan verschillen naargelang u het geneesmiddel krijgt voor een transplantatie of voor een auto-immuunziekte.

Volg nauwkeurig alle instructies van uw arts op. Deze kunnen verschillend zijn van de algemene informatie in deze bijsluiter.

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- Samen met producten die *Hypericum perforatum* (Sint-Janskruid) bevatten.
- Samen met producten die *dabigatran extexilaat* (gebruikt om bloedstolsels te vermijden na een chirurgische ingreep) of *bosentan* en *aliskiren* (gebruikt om een hoge bloeddruk te verminderen) bevatten.

Neem Sandimmun Neoral niet in en **vertel het aan uw arts** als het bovenstaande voor u geldt. Als u niet zeker bent, neem dan contact op met uw arts voordat u Sandimmun Neoral inneemt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

#### **Vertel het, voor en tijdens de behandeling met Sandimmun Neoral, onmiddellijk aan uw arts:**

- als u verschijnselen van een infectie heeft, zoals koorts of keelpijn. Sandimmun Neoral onderdrukt het immuunsysteem en kan ook het vermogen aantasten van uw lichaam om zich te verdedigen tegen een infectie.
- als u leverproblemen heeft.
- als u nierproblemen heeft. Uw arts zal regelmatig bloedtesten uitvoeren en kan uw dosis veranderen indien nodig.
- als u hoge bloeddruk krijgt. Uw arts zal regelmatig uw bloeddruk controleren en kan u indien nodig een geneesmiddel geven om uw bloeddruk te verlagen.
- als u een laag gehalte aan magnesium in uw bloed heeft. Uw arts kan u magnesiumsupplementen geven om in te nemen, vooral net na uw operatie als u een transplantatie heeft ondergaan.
- als u hoge kaliumgehalten in uw bloed heeft.
- als u jicht heeft.
- als u een vaccinatie nodig heeft.

Als een van bovenstaande situaties voor u geldt voor of tijdens uw behandeling met Sandimmun Neoral, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts.

### **Zonlicht en bescherming tegen de zon**

Sandimmun Neoral onderdrukt uw immuunsysteem. Dit verhoogt uw risico op het ontwikkelen van kanker, voornamelijk van de huid en het lymfesysteem. U moet uw blootstelling aan zonlicht en UV-licht beperken door:

- geschikte beschermende kleding te dragen.
- u vaak in te smeren met een zonnebrandmiddel met een hoge beschermingsfactor.

### **Overleg met uw arts voordat u Sandimmun Neoral inneemt:**

- als u een alcoholprobleem heeft of heeft gehad.
- als u epilepsie heeft.
- als u een leverprobleem heeft.
- als u zwanger bent.
- als u borstvoeding geeft.
- als dit geneesmiddel wordt voorgeschreven aan een kind.

Als een van bovenstaande situaties voor u geldt (of als u niet zeker bent), vertel dit dan aan uw arts voordat u Sandimmun Neoral inneemt. Dit omdat dit geneesmiddel alcohol bevat (zie onderstaande rubriek "Sandimmun Neoral bevat ethanol").

### **Controle gedurende uw behandeling met Sandimmun Neoral**

Uw arts zal het volgende controleren:

- de **hoeveelheid ciclosporine in uw bloed**, vooral als u een transplantatie heeft ondergaan,
- uw **bloeddruk** voor het starten van uw behandeling en regelmatig tijdens uw behandeling,
- hoe goed uw **lever en nieren** werken,
- uw **bloedlipiden (vetten)**.

Als u vragen heeft over hoe Sandimmun Neoral werkt of waarom dit geneesmiddel aan u werd voorgeschreven, stel die dan aan uw arts.

**Bovendien, wanneer u Sandimmun Neoral krijgt voor een niet-transplantatie-aandoening** (intermediaire of posterieure uveïtis en Behçet-uveïtis, atopische dermatitis, ernstige reumatoïde artritis of nefrotisch syndroom), neem Sandimmun Neoral dan niet in:

- als u nierproblemen heeft (behalve voor nefrotisch syndroom).
- als u een infectie heeft die niet onder controle is met medicatie.
- als u een vorm van kanker heeft.
- als u een hoge bloeddruk heeft (hypertensie) die niet onder controle is met medicatie. Als u een hoge bloeddruk krijgt tijdens de behandeling en deze kan niet onder controle gebracht worden, dan moet de behandeling met Sandimmun Neoral door uw arts gestopt worden.

Neem Sandimmun Neoral niet in als een van de bovenstaande punten voor u geldt. Als u niet zeker bent, raadpleeg dan uw arts of apotheker voordat u Sandimmun Neoral inneemt.

Als u behandeld wordt voor Behçet-uveïtis, zal uw arts u zeer nauwlettend controleren als u neurologische klachten heeft (bijvoorbeeld: verhoogde vergeetachtigheid, veranderingen in de persoonlijkheid die na verloop van tijd worden bemerkt, psychiatrische of stemmingsstoornissen, brandend gevoel in de ledematen, verminderd gevoel in de ledematen, tintelend gevoel in de ledematen, zwakte van de ledematen, problemen met lopen, hoofdpijn met of zonder misselijkheid en braken, gezichtsstoornissen waaronder beperking van de oogbeweging).

Uw arts zal u zorgvuldig controleren als u ouder bent en behandeld wordt voor psoriasis of atopische dermatitis. Als Sandimmun Neoral aan u werd voorgeschreven om uw psoriasis of atopische dermatitis te behandelen, mag u tijdens de behandeling niet worden blootgesteld aan UVB-bestraling of fotherapie.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Sandimmun Neoral mag niet aan kinderen worden gegeven voor een niet-transplantatie-aandoening, behalve voor de behandeling van nefrotisch syndroom.

### **Ouderen (65 jaar en ouder)**

Er is beperkte ervaring met Sandimmun Neoral bij ouderen. Uw arts moet nagaan hoe goed uw nieren werken. Als u ouder bent dan 65 en psoriasis of atopische dermatitis heeft, mag u alleen behandeld worden met Sandimmun Neoral als uw toestand uitzonderlijk ernstig is.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Sandimmun Neoral nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel in het bijzonder aan uw arts of apotheker of u een van de volgende geneesmiddelen inneemt voor of tijdens uw behandeling met Sandimmun Neoral:

- Geneesmiddelen die uw kaliumgehalten kunnen beïnvloeden. Deze omvatten geneesmiddelen die kalium bevatten, kaliumsupplementen, plastabletten (diuretica), kaliumsparende diuretica genaamd en sommige geneesmiddelen die uw bloeddruk verlagen.
- Methotrexaat. Dit wordt gebruikt voor de behandeling van tumoren, ernstige psoriasis en ernstige reumatoïde artritis.
- Geneesmiddelen die het gehalte aan ciclosporine (de werkzame stof in Sandimmun Neoral) in uw bloed kunnen verhogen of verlagen. Uw arts kan het gehalte aan ciclosporine in uw bloed controleren bij het starten of stoppen van een behandeling met andere geneesmiddelen.
  - Geneesmiddelen die het gehalte aan ciclosporine in uw bloed kunnen verhogen zijn onder meer: antibiotica (zoals erytromycine of azitromycine), anti-schimmelmiddelen (voriconazol, itraconazol), geneesmiddelen gebruikt voor hartproblemen of hoge bloeddruk (diltiazem, nifedipine, verapamil, amiodaron), metoclopramide (gebruikt tegen misselijkheid), orale anticonceptiemiddelen, danazol (gebruikt om menstratieproblemen te behandelen), geneesmiddelen gebruikt om jicht te behandelen (allopurinol), cholinezuur en afgeleiden

(gebruikt om galstenen te behandelen), proteaseremmers gebruikt om HIV te behandelen, imatinib (gebruikt om leukemie of tumoren te behandelen), colchicine, telaprevir (gebruikt om hepatitis C te behandelen).

- Geneesmiddelen die het gehalte aan ciclosporine in uw bloed kunnen verlagen zijn onder meer: barbituraten (gebruikt om u te helpen slapen), sommige anticonvulsieve geneesmiddelen (zoals carbamazepine of fenytoïne), octreotide (gebruikt om acromegalie of neuro-endocriene tumoren in de darmen te behandelen), antibacteriële geneesmiddelen gebruikt om tuberculose te behandelen, orlistat (gebruikt om te helpen gewicht te verliezen), kruidengeneesmiddelen die Sint-Janskruid bevatten, ticlopidine (gebruikt na een beroerte), bepaalde geneesmiddelen die de bloeddruk verlagen (bosentan) en terbinafine (een anti-schimmelgeneesmiddel gebruikt om infecties van de tenen en de nagels te behandelen).
- Geneesmiddelen die uw nieren kunnen aantasten. Deze zijn onder meer: antibacteriële geneesmiddelen (gentamycine, tobramycine, ciprofloxacine), anti-schimmelgeneesmiddelen die amfotericine B bevatten, geneesmiddelen gebruikt voor urineweginfecties die trimethoprim bevatten, geneesmiddelen tegen kanker die melfalan bevatten, geneesmiddelen gebruikt om de hoeveelheid zuur in uw maag te verminderen (zuurremmers van het type H<sub>2</sub>-receptor antagonist), tacrolimus, pijnstillers (niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen zoals diclofenac), fibrinezuur-geneesmiddelen (gebruikt om de hoeveelheid vet in het bloed te verminderen).
- Nifedipine. Dit wordt gebruikt om hoge bloeddruk en pijn op de borst door een hartaandoening te behandelen. U kunt gezwollen tandvlees krijgen dat over uw tanden en kiezen heen kan groeien als u nifedipine inneemt tijdens uw behandeling met ciclosporine.
- Digoxine (gebruikt om hartproblemen te behandelen), geneesmiddelen die de cholesterol verlagen (HMG-CoA reductaseremmers ook statines genaamd), prednisolon, etoposide (gebruikt om kanker te behandelen), repaglinide (een oraal anti-diabeticum), immunosuppressiva (everolimus, sirolimus), ambrisentan en specifieke anti-kanker geneesmiddelen antracyclines genaamd (zoals doxorubicine).

Als een van de bovenstaande punten voor u van toepassing is (of u bent niet zeker), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Sandimmun Neoral inneemt.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

Neem Sandimmun Neoral niet in met pomelmoes-/grapefruit of pomelmoes-/grapefruitsap. Dit omdat deze een invloed kunnen hebben op hoe Sandimmun Neoral werkt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel inneemt. Uw arts zal met u de mogelijke risico's bespreken van het innemen van Sandimmun Neoral tijdens de zwangerschap.

- **Informeer uw arts indien u zwanger bent of zwanger wilt worden.** De ervaring met Sandimmun Neoral bij zwangerschap is beperkt. Over het algemeen mag Sandimmun Neoral niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Indien het noodzakelijk is dat u dit geneesmiddel inneemt, zal uw arts met u de voordelen en de mogelijke risico's van de inname gedurende de zwangerschap bespreken.
- **Informeer uw arts indien u borstvoeding geeft.** Het wordt afgeraden borstvoeding te geven tijdens de behandeling met Sandimmun Neoral, omdat ciclosporine, de werkzame stof van Sandimmun Neoral, in de moedermelk terecht komt. Dit kan uw baby schaden.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Sandimmun Neoral bevat alcohol. Dit kan uw vermogen om te rijden en machines te bedienen beïnvloeden.

### **Sandimmun Neoral bevat ethanol**

Sandimmun Neoral bevat ongeveer 12,0 vol. % ethanol (alcohol). Dit komt overeen met tot 500 mg per gebruikte dosis bij transplantatiepatiënten. Dit is per dosis gelijk aan bijna 15 ml bier of 5 ml wijn.

Alcohol kan schadelijk zijn bij alcoholproblemen, epilepsie, hersenletsel, leverproblemen of als u zwanger bent of borstvoeding geeft. Het kan ook schadelijk zijn als dit geneesmiddel aan kinderen gegeven wordt.

### **Sandimmun Neoral bevat ricinusolie**

Sandimmun Neoral bevat ricinusolie, wat maagklachten en diarree kan veroorzaken.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Neem niet meer in dan de aanbevolen dosis.

De dosis van dit geneesmiddel zal door uw arts nauwkeurig worden aangepast aan uw persoonlijke behoeften. Teveel van dit geneesmiddel kan uw nieren aantasten. U zult regelmatig bloedtesten en controles in het ziekenhuis ondergaan, vooral na een transplantatie. Zo krijgt u de kans om met uw arts te spreken over uw behandeling en eventuele problemen.

### **Hoeveel Sandimmun Neoral moet u innemen?**

Uw arts zal de juiste dosis Sandimmun Neoral voor u bepalen. Dit is afhankelijk van uw lichaamsgewicht en de reden waarom u dit geneesmiddel inneemt. Uw arts zal u ook vertellen hoe vaak u uw geneesmiddel moet innemen.

- **Bij volwassenen:**

- **Orgaan-, beenmerg- of stamceltransplantatie**

- De totale dosis per dag is meestal tussen 2 mg en 15 mg per kilogram lichaamsgewicht. Dit wordt verdeeld in twee doses.
- Gewoonlijk worden hogere doses gebruikt voor en net na uw transplantatie. Lagere doses worden gebruikt vanaf het moment dat uw getransplanteerde orgaan of beenmerg gestabiliseerd is.
- Uw arts zal uw dosis aanpassen zodat deze voor u optimaal geschikt is. Om dit te doen kan het nodig zijn dat uw arts enkele bloedtesten uitvoert.

- **Endogene uveïtis**

- De totale dosis per dag is meestal tussen 5 mg en 7 mg per kilogram lichaamsgewicht. Dit wordt verdeeld in twee doses.

- **Nefrotisch syndroom**

- De totale dosis per dag voor volwassenen is meestal 5 mg per kilogram lichaamsgewicht. Dit wordt verdeeld in twee doses. Bij patiënten met nierproblemen, mag de eerste dosis die elke dag ingenomen wordt niet hoger zijn dan 2,5 mg per kilogram lichaamsgewicht.

- **Ernstige reumatoïde artritis**

- De totale dosis per dag is meestal tussen 3 mg per kilogram lichaamsgewicht en 5 mg per kilogram lichaamsgewicht. Dit wordt verdeeld in twee doses.

- **Psoriasis en atopische dermatitis**

- De totale dosis per dag is meestal tussen 2,5 mg per kilogram lichaamsgewicht en 5 mg per kilogram lichaamsgewicht. Dit wordt verdeeld in twee doses.

- **Bij kinderen:**

- **Nefrotisch syndroom**

- De totale dosis per dag voor kinderen is meestal 6 mg per kilogram lichaamsgewicht. Dit wordt verdeeld in twee doses. Bij patiënten met nierproblemen, mag de eerste dosis die elke dag ingenomen wordt niet hoger zijn dan 2,5 mg per kilogram lichaamsgewicht.

Volg nauwkeurig de instructies van uw arts en wijzig nooit zelf de dosis, zelfs als u zich goed voelt.

### **Overschakeling van Sandimmun naar Sandimmun Neoral**

Het is mogelijk dat u al een ander geneesmiddel innam, genaamd Sandimmun zachte capsules of Sandimmun-drank. Uw arts kan besluiten om over te schakelen op dit geneesmiddel, Sandimmun Neoral–

drank.

- Al deze geneesmiddelen bevatten ciclosporine als de werkzame stof.
- Sandimmun Neoral is in vergelijking met Sandimmun een ander, verbeterd preparaat met ciclosporine. Ciclosporine wordt beter in uw bloed opgenomen met Sandimmun Neoral en het is minder waarschijnlijk dat de opname wordt beïnvloed door de inname van het geneesmiddel met voedsel. Dit betekent dat de hoeveelheid ciclosporine in uw bloed constanter zal blijven met Sandimmun Neoral dan met Sandimmun.

Als uw arts u laat overschakelen van Sandimmun naar Sandimmun Neoral:

- Ga dan niet weer Sandimmun innemen, tenzij uw arts u vertelt dit te doen.
- Na uw overschakeling van Sandimmun naar Sandimmun Neoral, zal uw arts u tijdens een korte periode nauwkeuriger controleren. Dit omdat de manier waarop ciclosporine in uw bloed wordt opgenomen verandert. Uw arts zal ervoor zorgen dat u de juiste dosis krijgt voor uw persoonlijke behoeften.
- U kunt enige bijwerkingen krijgen. Als dit het geval is, vertel dit dat aan uw arts of apotheker. Het kan nodig zijn uw dosis te verlagen. Verlaag nooit zelf uw dosis, tenzij een arts u heeft verteld dit te doen.

### **Als uw arts u laat overschakelen van het ene naar het andere preparaat met ciclosporine dat via de mond wordt ingenomen**

Wanneer u van het ene orale preparaat met ciclosporine overschakelt naar een ander:

- Zal uw arts u tijdens een korte periode nauwkeuriger controleren.
- Kunt u enige bijwerkingen krijgen. Als dit het geval is, vertel dit dat aan uw arts of apotheker. Het kan nodig zijn uw dosis te wijzigen. Wijzig nooit zelf uw dosis, tenzij een arts u heeft verteld dit te doen.

### **Wanneer moet u Sandimmun Neoral innemen?**



Neem Sandimmun Neoral **elke dag op hetzelfde tijdstip** in. Dit is erg belangrijk als u een transplantatie heeft ondergaan.

### **Hoe moet u Sandimmun Neoral innemen?**


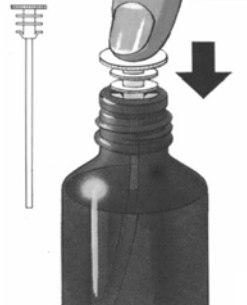
Uw dagelijkse dosis moet altijd worden opgesplitst in twee afzonderlijke doses.

- Voor het eerste gebruik, volg stap 1 tot en met 9.
- Voor daaropvolgend gebruik, volg stappen 5 tot en met 9.

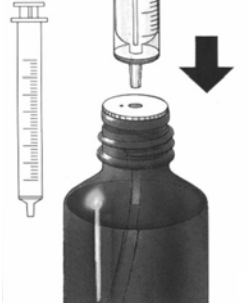
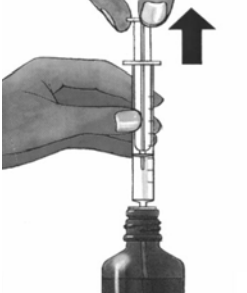
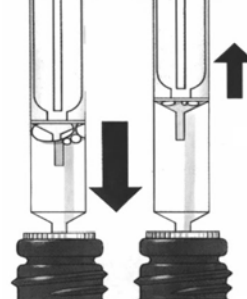
### **Beginnen met een nieuwe fles Sandimmun Neoral-drank**

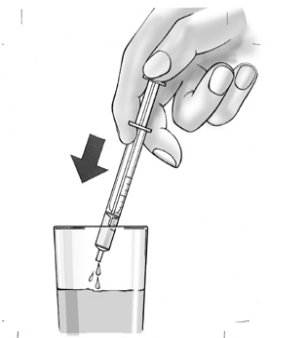

1.	Til het kapje in het midden van de metalen afsluitring op.	
2.	Trek de afsluitring volledig van de fles af.	



3.	Verwijder de zwarte stop en gooi deze weg.	
4.	Druk het buisje met de witte stop stevig in de hals van de fles	

### Uw dosis afmeten

5.	<p>Kies de doseerspuit afhankelijk van hoeveel geneesmiddel u moet afmeten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gebruik de doseerspuit van 1 ml voor 1 ml of minder geneesmiddel.</li> <li>- Gebruik de doseerspuit van 4 ml voor meer dan 1 ml geneesmiddel.</li> </ul> <p>Duw het uiteinde van de doseerspuit in de witte stop.</p>	
6.	<p>Trek de zuiger omhoog tot u de juiste hoeveelheid geneesmiddel heeft opgezogen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Het onderste deel van de zuiger moet voor het maatstreepje op de doseerspuit staan, dat de hoeveelheid geneesmiddel aangeeft.</li> </ul>	
7.	<p>Beweeg de zuiger een paar keer op en neer.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zo zullen grote luchtbelllen verwijderd worden. Het is niet erg als er een paar kleine luchtbelllen in de doseerspuit zitten. Dit zal de dosis niet beïnvloeden.</li> </ul> <p>Controleer of de juiste hoeveelheid geneesmiddel in de doseerspuit zit.</p> <p>Neem dan de doseerspuit uit de fles.</p>	

8.	<p>Druk het geneesmiddel uit de doseerspuit in een klein glas met vloeistof, liefst appel- of sinaasappelsap.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zorg ervoor dat de doseerspuit niet in contact komt met de vloeistof in het glas.</li> <li>- Roer en drink de volledige inhoud van het glas onmiddellijk op.</li> </ul>	
9.	<p>Veeg na gebruik de buitenkant van de doseerspuit alleen af met een droog doekje.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stop daarna de doseerspuit terug in de huls.</li> <li>- Laat de witte stop en het buisje in de fles zitten.</li> <li>- Sluit de fles met de meegeleverde dop.</li> </ul>	

### Hoe lang moet u Sandimmun Neoral innemen?

Uw arts zal u vertellen hoe lang u Sandimmun Neoral moet innemen. Dit is afhankelijk van de reden waarom u het neemt: na een transplantatie of voor de behandeling van een ernstige huidaandoening, reumatoïde artritis, uveïtis of nefrotisch syndroom. Voor ernstige huiduitslag duurt de behandeling gewoonlijk 8 weken.

Blijf Sandimmun Neoral innemen zo lang als uw arts u vertelt dit te doen.

Als u vragen heeft over hoe lang u Sandimmun Neoral moet innemen, spreek dan met uw arts of apotheker.

### Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel van uw geneesmiddel heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, of ga naar de afdeling spoedeisende hulp van het dichtstbijzijnde ziekenhuis. U kunt medische zorg nodig hebben.

### Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als u vergeten bent een dosis in te nemen, neem deze dan zo gauw mogelijk in. Als het echter bijna tijd is om uw volgende dosis in te nemen, sla dan de vergeten dosis over. Ga dan verder zoals daarvoor.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van Sandimmun Neoral, tenzij u arts u vertelt dit te doen.

Blijf Sandimmun Neoral innemen, ook al voelt u zich goed. Stoppen met uw behandeling met Sandimmun Neoral kan het risico op afstoting van uw getransplanteerde orgaan verhogen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn**

**Vertel het onmiddellijk aan uw arts** als u één van de volgende ernstige bijwerkingen ervaart:

- Zoals andere geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken, kan ciclosporine het vermogen van uw lichaam om zich te verdedigen tegen infecties verminderen en tumoren of andere kankers veroorzaken, vooral van de huid. Mogelijke verschijnselen van infectie zijn koorts of keelpijn.
- Veranderingen in uw zicht, verlies van coördinatie, onhandigheid, geheugenverlies, moeite met spreken of om te begrijpen wat anderen zeggen en spierzwakte. Dit kunnen verschijnselen zijn van een infectie van de hersenen, progressieve multifocale leuko-encefalopathie genaamd.
- Hersenproblemen met verschijnselen zoals epileptische aanvallen, verwardheid, zich gedesoriëteerd voelen, minder aanspreekbaar zijn, persoonlijkheidsveranderingen, zich gejaagd voelen, slapeloosheid, veranderingen in uw zicht, blindheid, coma, verlamming van een deel van of van het hele lichaam, stijve nek, verlies van coördinatie met of zonder ongewone spraak of oogbewegingen.
- Zwelling aan de achterkant van het oog. Dit kan samengaan met een troebel zicht. Het kan ook uw zicht aantasten door de hogere druk in uw hoofd (goedaardige intracraniale hypertensie).
- Leverproblemen en -schade met of zonder gele huid en ogen, misselijkheid, verlies van eetlust en donkere urine.
- Nierproblemen die de hoeveelheid urine die u maakt aanzienlijk kunnen verminderen.
- Lage hoeveelheid rode bloedcellen of bloedplaatjes. De verschijnselen zijn onder meer een bleke huid, zich moe voelen, buiten adem zijn, donkere urine hebben (dit is een verschijnsel van de afbraak van rode bloedcellen), blauwe plekken of een bloeding zonder duidelijke oorzaak, zich verward voelen, zich gedesoriëteerd voelen, minder alert zijn en nierproblemen hebben.

### **Andere bijwerkingen omvatten:**

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen:** *deze komen voor bij meer dan 1 op 10 mensen.*

- Nierproblemen.
- Hoge bloeddruk.
- Hoofdpijn.
- Schudden van uw lichaam zonder dat u het kunt controleren.
- Overmatige groei van lichaamshaar en haar in het gezicht.
- Hoge vetwaarden in uw bloed.

Als u veel last van één van deze bijwerkingen krijgt, **vertel het dan aan uw arts.**

**Vaak voorkomende bijwerkingen:** *deze bijwerkingen komen voor bij maximaal 1 op de 10.*

- Stuiptrekkingen (epileptische aanvallen).
- Leverproblemen.
- Hoog suikergehalte in het bloed.
- Vermoeidheid.
- Verlies van eetlust.
- Misselijk gevoel, braken, buikpijn, verstopping, diarree.
- Overmatige haargroei.
- Acne, opvliegers.
- Koorts.
- Laag gehalte aan witte bloedcellen.
- Verdoofd of tintelend gevoel.
- Pijn of spasmen in uw spieren.
- Maagzweer.
- Overmatige groei van uw tandvlees, die uw tanden en kiezen bedekt.

- Hoge concentratie van urinezuur of kalium in uw bloed, lage concentratie van magnesium in uw bloed.

Als u veel last van één van deze bijwerkingen krijgt, **vertel het dan aan uw arts.**

**Soms voorkomende bijwerkingen:** *deze bijwerkingen komen voor bij maximaal 1 op de 100 mensen.*

- Symptomen van hersenaandoeningen waaronder plotse stuipen, verwardheid, slapeloosheid, desoriëntatie, zichtstoornissen, bewusteloosheid, zwaktegevoel in de ledematen, bewegingsstoornissen.
- Huiduitslag.
- Algemene zwelling.
- Gewichtstoename.
- Laag aantal rode bloedcellen, laag aantal bloedplaatjes waardoor het risico op bloeding kan toenemen.

Als u veel last van één van deze bijwerkingen krijgt, **vertel het dan aan uw arts.**

**Zelden voorkomende bijwerkingen:** *deze bijwerkingen komen voor bij maximaal 1 op de 1.000 mensen.*

- Zenuwafwijkingen met verdoofd gevoel of tintelingen in de vingers en tenen.
- Ontsteking van de alvleesklier met ernstige pijn in de bovenbuik.
- Spierzwakte, verlies van spierkracht, spierpijn in de benen of handen of overal in het lichaam.
- Afbraak van rode bloedcellen, waarbij nierproblemen met symptomen zoals zwelling van het gezicht, de buik, de handen en/of voeten, minder plassen, ademhalingsproblemen, pijn op de borst, stuipen, bewusteloosheid.
- Veranderingen in de menstruatiecyclus, borstvergroting bij mannen.

Als u veel last van één van deze bijwerkingen krijgt, **vertel het dan aan uw arts.**

**Zeer zelden voorkomende bijwerkingen:** *deze bijwerkingen komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 mensen.*

- Zwelling aan de achterkant van het oog die gepaard kan gaan met een stijging van de druk in het hoofd en zichtstoornissen.

Als u veel last van deze bijwerking krijgt, **vertel het dan aan uw arts.**

**Andere bijwerkingen met niet bekende frequentie:** De frequentie kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens.

- Ernstige leverproblemen zowel met als zonder geel worden van de ogen of de huid, misselijkheid, verlies van eetlust, donkere urine, zwelling van het gezicht, de voeten, handen en/of het hele lichaam.
- Onderhuidse bloeding of purperen vlekken op de huid, plotse bloeding zonder duidelijke oorzaak.
- Migraine of ernstige hoofdpijn, vaak met misselijkheid en braken en gevoelig zijn voor licht.

Als u veel last van één van deze bijwerkingen krijgt, **vertel het dan aan uw arts.**

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### **Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen**

Er worden geen bijkomende bijwerkingen verwacht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar in vergelijking met volwassenen.

#### **5. Hoe bewaart u dit middel?**

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking.
- Bewaren bij kamertemperatuur (15°C tot 30°C).
- Niet in de koelkast bewaren. Niet bewaren bij temperaturen lager dan 20°C gedurende meer dan 1 maand. Dit omdat dit product oliën bevat die vast kunnen worden bij lage temperaturen.
- Wanneer het geneesmiddel per ongeluk in de koelkast geplaatst werd, laat het dan terug op kamertemperatuur komen voordat u het opnieuw gebruikt. Vlokken of kleine stukjes (sediment) in het geneesmiddel hebben geen invloed op hoe het geneesmiddel werkt of op hoe veilig het is om het te gebruiken. De dosis kan nog steeds correct afgemeten worden met de doseerspuit.
- De inhoud van de fles is stabiel gedurende 2 maanden na opening. Na 2 maanden moet u een nieuwe fles gebruiken.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is ciclosporine. In één ml drank zit 100 mg ciclosporine.
- De andere stoffen in dit middel zijn: DL-alfa-tocoferol, ethanol watervrij, propyleenglycol, maïsolie-mono-di-triglyceriden, macrogolglycerol hydroxystearaat (Ph.Eur.)/polyoxyl-40 gehydrogeneerde ricinusolie (USP).

### Hoe ziet Sandimmun Neoral eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Sandimmun Neoral is beschikbaar als een drank. Het is een heldere, licht geelbruine vloeistof.

Het is beschikbaar in een glazen fles van 50 ml, met twee doseerspuiten om de dosis af te meten.

- De doseerspuit van 1 ml wordt gebruikt om doses kleiner of gelijk aan 1 ml af te meten. Elk maatstreepje op de doseerspuit is 0,05 ml. Dit bevat 5 mg ciclosporine.
- De doseerspuit van 4 ml wordt gebruikt om doses groter dan 1 ml en tot 4 ml af te meten. Elk maatstreepje op de spuit is 0,1 ml. Dit bevat 10 mg ciclosporine.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel.}

{fax}

{e-mail}

### Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

{Naam van de lidstaat} {Naam van het geneesmiddel}

{Naam van de lidstaat} {Naam van het geneesmiddel}

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/YYYY} {maand YYYY}.

[nationaal te implementeren]