

**VEDLEGG III**

**PREPARATOMTALE,  
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Merk:

Denne versjonen av preparatomtale, merking og pakningsvedlegg er gyldig på tidspunktet for kommisjonsvedtaket.

Etter kommisjonens beslutning vil de nasjonale myndighetene oppdatere produktinformasjonen som nødvendig.

## **PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Sandimmun Neoral og andre berørte navn (se Vedlegg I) 10 mg myke kapsler  
Sandimmun Neoral og andre berørte navn (se Vedlegg I) 25 mg myke kapsler  
Sandimmun Neoral og andre berørte navn (se Vedlegg I) 50 mg myke kapsler  
Sandimmun Neoral og andre berørte navn (se Vedlegg I) 100 mg myke kapsler

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel inneholder 10 mg ciklosporin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Etanol: 10 mg/kapsel. Sandimmun Neoral myke kapsler inneholder 11,8 % v/v etanol (9,4 % m/v).

Propylenglykol: 10 mg/kapsel.

Makrogolglyserolhydroksystearat/Polyoksyd 40 hydrogenert ricinusolje: 40,5 mg/kapsel.

Hver kapsel inneholder 25 mg ciklosporin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Etanol: 25 mg/kapsel. Sandimmun Neoral myke kapsler inneholder 11,8 % v/v etanol (9,4 % m/v).

Propylenglykol: 25 mg/kapsel.

Makrogolglyserolhydroksystearat/Polyoksyd 40 hydrogenert ricinusolje: 101,25 mg/kapsel.

Hver kapsel inneholder 50 mg ciklosporin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Etanol: 50 mg/kapsel. Sandimmun Neoral myke kapsler inneholder 11,8 % v/v etanol (9,4 % m/v).

Propylenglykol: 50 mg/kapsel.

Makrogolglyserolhydroksystearat/Polyoksyd 40 hydrogenert ricinusolje: 202,5 mg/kapsel.

Hver kapsel inneholder 100 mg ciklosporin.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Etanol: 100 mg/kapsel. Sandimmun Neoral myke kapsler inneholder 11,8 % v/v etanol (9,4% m/v).

Propylenglykol: 100 mg/kapsel.

Makrogolglyserolhydroksystearat/Polyoksyd 40 hydrogenert ricinusolje: 405,0 mg/kapsel.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk

Gulhvitt, ovale myke gelatinkapsler, merket med "NVR 10" i rødt.

Blågrå, ovale myke gelatinkapsler, merket med "NVR 25mg" i rødt.

Gulhvite, avlange myke gelatinkapsler, merket med "NVR 50mg" i rødt.

Blågrå, avlange myke gelatinkapsler, merket med "NVR 100mg" i rødt.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Indikasjoner ved transplantasjon

*Organtransplantasjon*

Førehindre transplantatavstøtning ved organtransplantasjon.

Behandling av cellulær transplantatavstøtning hos pasienter som tidligere har brukt andre immunsuppressive legemidler.

### *Benmargstransplantasjon*

Forhindre transplantatavstøtning ved allogen benmargs- og stamcelletransplantasjon.

Forhindre eller behandle "graft-versus-host-disease" (GVHD).

### Ikke-transplantasjonsindikasjoner

#### *Endogen uveitt*

Behandling av synstruende intermedia- eller posterior uveitt av ikke infeksjøs etiologi hos pasienter der konvensjonell behandling har vært mislykket eller forårsaket uakseptable bivirkninger.

Behandling av Behçet uveitt med tilbakevendende inflammatoriske angrep som involverer retina hos pasienter uten nevrologiske manifestasjoner.

#### *Nefrotisk syndrom*

Steroidavhengig og steroidresistent nefrotisk syndrom, forårsaket av primære glomerulære sykdommer slik som "minimal change"-nefropati, fokal- og segmental glomerulosklerose, eller membranøs glomerulonefritt.

Sandimmun Neoral kan brukes til å fremme og vedlikeholde remisjon. Det kan også brukes til å vedlikeholde steroidindusert remisjon, som muliggjør seponering av steroider.

#### *Revmatoid artritt*

Behandling av alvorlig, aktiv revmatoid artritt.

#### *Psoriasis*

Behandling av alvorlig psoriasis hos pasienter der konvensjonell behandling ikke er egnet eller ikke gir tilfredsstillende effekt.

#### *Atopisk dermatitt*

Sandimmun Neoral er indisert hos pasienter med alvorlig atopisk dermatitt der systemisk behandling er nødvendig.

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

### Dosering

Doseringsområde oppgitt for oral administrering har kun som hensikt å være veiledende.

Daglige doser av Sandimmun Neoral bør gis som to delte doser jevnt fordelt gjennom dagen. Det anbefales at Sandimmun Neoral administreres til samme tid med hensyn til tidspunkt på dagen og i forhold til måltider.

Sandimmun Neoral skal bare forskrives av, eller i tett samarbeid med, en lege med erfaring i immunsuppressiv behandling og/eller organtransplantasjon.

### Transplantasjon

#### *Organtransplantasjon*

Behandling med Sandimmun Neoral bør initieres innen 12 timer før operasjon med en dose på 10 til 15 mg/kg fordelt på 2 doser. Denne dosen bør opprettholdes 1 til 2 uker postoperativt, og reduseres gradvis i nøye samsvar med blodnivåer i henhold til lokale immunsuppressive retningslinjer inntil anbefalt vedlikeholdsdose på 2 til 6 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser er nådd.

Når Sandimmun Neoral gis i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler (f.eks. med kortikosteroider eller som del av en trippel eller kvadrupelbehandling), kan lavere dose (f.eks. 3 til 6 mg/kg fordelt på 2 doser ved startbehandling) brukes.

### *Benmargstransplantasjon*

Startdosen bør gis dagen før transplantasjonen. I de fleste tilfeller foretrekkes Sandimmun konsentrat til infusjonsvæske for dette formål. Anbefalt intravenøs dose er 3 til 5 mg/kg/døgn. Infusjonen fortsettes med denne dosen i den nærmeste post-transplantasjonsperioden opp til 2 uker, før bytte til oral vedlikeholdsbehandling med Sandimmun Neoral med en daglig dose på rundt 12,5 mg/kg fordelt på 2 doser.

Vedlikeholdsbehandling bør fortsettes i minst 3 måneder (og fortrinnsvis i 6 måneder) før dosen gradvis reduseres til null 1 år etter transplantasjonen.

Dersom Sandimmun Neoral brukes til å starte behandlingen, er anbefalt dose 12,5 til 15 mg/kg fordelt på 2 doser, med oppstart dagen før transplantasjonen.

Bruk av høyere doser med Sandimmun Neoral eller Sandimmun gitt intravenøst kan være nødvendig ved gastrointestinale lidelser som kan redusere absorpsjonen.

Hos noen pasienter inntreffer GVHD etter seponering av ciklosporinbehandling, men responderer vanligvis godt ved reintroduksjon av behandling. I slike tilfeller bør en oral initial belastningsdose på 10 til 12,5 mg/kg gis, etterfulgt av daglig oral administrering av den vedlikeholdsdosen som tidligere var tilfredsstillende. Lave doser av Sandimmun Neoral bør brukes til behandling av mild, kronisk GVHD.

#### Andre indikasjoner enn transplantasjon

Enhver bruk av Sandimmun Neoral ved etablerte andre indikasjoner enn transplantasjon bør følgende retningslinjer følges:

Før start av behandling bør et sikkert utgangsnivå av nyrefunksjonen fastslås ved minst to målinger. Estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) ved formelen MDRD kan benyttes for estimering av nyrefunksjonen hos voksne og en hensiktsmessig beregningsmetode bør brukes for å vurdere eGFR hos pediatriske pasienter. Fordi Sandimmun Neoral kan redusere nyrefunksjonen er det nødvendig å vurdere nyrefunksjonen ofte. Dersom eGFR reduseres med mer enn 25 % under baseline ved mer enn en måling, bør dosen av Sandimmun Neoral reduseres med 25 til 50 %. Dersom eGFR reduksjonen fra baseline overstiger 35 % bør ytterligere dosereduksjon av Sandimmun Neoral vurderes. Disse anbefalingene gjelder selv om pasientens verdier fremdeles ligger innenfor laboratoriets normalområde. Dersom dosereduksjon ikke fører til forbedret eGFR innen en måned bør behandling med Sandimmun Neoral avsluttes (se pkt. 4.4).

Jevnlig monitorering av blodtrykket er påkrevd.

Bestemmelsen av bilirubin og parametere som vurderer leverfunksjonen er påkrevd før oppstart av behandling og tett monitorering under behandling er anbefalt. Bestemmelse av serumlipider, kalium, magnesium og urinsyre er tilrådelig før behandling og periodisk under behandling.

Sporadisk monitorering av ciklosporinnivåer i blod kan være relevant ved andre indikasjoner enn transplantasjon, feks. når Sandimmun Neoral gis samtidig med substanser som kan interferere med farmakokinetikken til ciklosporin, eller ved uvanlig klinisk respons (f.eks. mangel på effekt eller økt intoleranse for legemidler slik som renal dysfunksjon).

Den vanlige administrasjonsmåten er via munnen. Dersom konsentrat til infusjonsvæske brukes skal nøye vurderinger tas for administrering av en tilstrekkelig intravenøs dose som tilsvarer den orale dosen. Konsultasjon med en lege med erfaring fra bruk av ciklosporin anbefales.

Med unntakelse av synstruende endogen uveitt og hos barn med nefrotisk syndrom, skal den totale daglige dosen aldri overskride 5 mg/kg.

Ved vedlikeholdsbehandling bør den laveste effektive og godt tolererte dosen bestemmes individuelt.

Hos pasienter som innen en viss tid (se nedenfor for spesifikk informasjon) ikke oppnår tilstrekkelig respons eller der effektiv dose ikke er i samsvar med etablerte retningslinjer for sikkerhet, bør behandlingen med Sandimmun Neoral avsluttes.

#### *Endogen uveitt*

For å oppnå remisjon anbefales initial dose på 5 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser til remisjon av aktiv uveal inflammasjon og bedret synsskarphet er oppnådd. Ved refraktære tilfeller kan dosen økes til 7 mg/kg/døgn i en begrenset periode.

For å oppnå initial remisjon eller for å motvirke inflammasjon i øynene, kan kombinasjonsbehandling med systemiske kortikosteroider i daglige doser på 0,2 til 0,6 mg/kg/døgn prednison (eller ekvivalent) forsøkes dersom Sandimmun Neoral alene ikke kontrollerer situasjonen tilstrekkelig. Etter 3 måneder kan kortikosteroiddosen trappes ned til laveste effektive dose.

Ved vedlikeholdsbehandling bør dosen gradvis reduseres til laveste effektive dosenivå. Under remisjonsfasen bør ikke denne overskride 5 mg/kg/døgn.

Smittsomme tilfeller av uveitt skal utelukkes før immunsuppressive legemidler kan brukes.

#### *Nefrotisk syndrom*

For å oppnå remisjon gis anbefalt daglig dose som 2 delte orale doser.

Hvis nyrefunksjonen (unntatt ved proteinuri) er normal, anbefales følgende daglige doser:

- voksne: 5 mg/kg
- barn: 6 mg/kg

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør initialdosen ikke overskride 2,5 mg/kg/døgn.

Kombinasjonsbehandling av Sandimmun Neoral med lave doser orale kortikosteroider anbefales dersom Sandimmun Neoral alene ikke gir tilfredsstillende effekt, spesielt hos steroidresistente pasienter.

Tid før forbedring varierer fra 3 til 6 måneder avhengig av type glomerulopati. Behandlingen med Sandimmun Neoral bør avbrytes dersom tilfredsstillende effekt ikke er oppnådd innen denne tiden av forbedringsperioden.

Dosene må justeres individuelt etter effekt (proteinuri) og sikkerhet, men bør ikke overskride 5 mg/kg/døgn hos voksne og 6 mg/kg/døgn hos barn.

Ved vedlikeholdsbehandling bør dosen gradvis reduseres til laveste effektive dose.

#### *Revmatoid artritt*

I de første 6 ukene av behandlingen anbefales oral dose på 3 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Dersom tilfredsstillende effekt ikke oppnås, kan den daglige dosen økes gradvis avhengig av tolerabilitet, men bør ikke overskride 5 mg/kg. For å oppnå full effekt kan opptil 12 ukers behandling med Sandimmun Neoral være nødvendig.

Ved vedlikeholdsbehandling må dosen titreres individuelt til den laveste effektive nivået med hensyn til tolerabilitet.

Sandimmun Neoral kan gis i kombinasjon med lavdose kortikosteroider og/eller ikke-inflammatoriske legemidler (NSAIDs) (se pkt. 4.4). Sandimmun Neoral kan også kombineres med en lav ukentlig dose metotreksat hos pasienter som ikke har tilfredsstillende effekt av metotreksat alene, ved å gi 2,5 mg/kg Sandimmun Neoral fordelt på 2 doser per døgn initielt med mulighet for doseøkning avhengig av tolerabilitet.

#### *Psoriasis*

Behandling med Sandimmun Neoral skal initieres av lege med erfaring i diagnose og behandling av psoriasis. På grunn av stor sykdomsvariasjon må behandlingen individualiseres. For å oppnå remisjon anbefales initialdose på 2,5 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Dersom ingen forbedring sees etter 1 måned kan dosen økes gradvis, men bør ikke overskride 5 mg/kg/døgn. Behandlingen bør avsluttes hos pasienter med utilstrekkelig respons på psoriasis lesjoner etter 6 uker med 5 mg/kg/døgn eller hos pasienter hvor effektiv dose ikke er forenlig med de etablerte retningslinjer for sikkerhet (se pkt. 4.4).

Initialdose på 5 mg/kg/døgn kan gis hos pasienter der rask forbedring er nødvendig for tilstanden. Når tilfredsstillende effekt er oppnådd, kan Sandimmun Neoral seponeres og påfølgende tilbakefall håndteres med reintroduksjon av Sandimmun Neoral med den samme effektive dosen som tidligere. Hos enkelte pasienter kan det være nødvendig med kontinuerlig vedlikeholdsbehandling.

Ved vedlikeholdsbehandling må dosen titreres individuelt til den laveste effektive konsentrasjonen, og bør ikke overskride 5 mg/kg/døgn.

#### *Atopisk dermatitt*

Behandling med Sandimmun Neoral skal initieres av lege med erfaring i diagnose og behandling av atopisk dermatitt. På grunn av stor sykdomsvariasjon må behandlingen individualiseres. Anbefalt doseringsområde er 2,5 til 5 mg/kg/døgn fordelt på 2 orale doser. Dersom initialdosen på 2,5 mg/kg/døgn ikke gir tilfredsstillende effekt innen 2 uker, kan dosen raskt økes til maks. 5 mg/kg/døgn. I svært alvorlige tilfeller er det mest sannsynlig at rask og tilstrekkelig kontroll oppnås med en initialdose på 5 mg/kg/døgn. Straks tilfredsstillende respons er oppnådd, bør dosen reduseres gradvis og hvis det er mulig bør Sandimmun Neoral seponeres. Påfølgende tilbakefall kan håndteres med en videre behandling med Sandimmun Neoral.

Selv om behandling på 8 uker kan være tilstrekkelig for å oppnå remisjon, har behandling opptil 1 år vist å være effektivt og godt tolerert, forutsatt at retningslinjer for monitorering er fulgt.

#### Bytte fra Sandimmun til Sandimmun Neoral

Tilgjengelige data indikerer at trough-konsentrasjoner av ciklosporin i fullblod er sammenlignbare etter et 1:1 bytte fra Sandimmun til Sandimmun Neoral. Hos flere pasienter kan høyere toppkonsentrasjoner ( $C_{max}$ ) og økt eksponering overfor virkestoffet (AUC) likevel forekomme. Hos en liten prosentandel av pasientene er disse endringene mer tydelige og kan være av klinisk signifikans. Absorpsjonen av ciklosporin fra Sandimmun Neoral er i tillegg mindre variabel og korrelasjonen mellom ciklosporin trough-konsentrasjoner og eksponering (gitt som AUC) er sterkere enn med Sandimmun.

Siden et bytte mellom Sandimmun til Sandimmun Neoral kan resultere i økt eksponering overfor ciklosporin, må følgende retningslinjer overholdes:

Hos transplanterte pasienter bør Sandimmun Neoral startes med samme daglige dose som tidligere ble brukt av Sandimmun. Trough-konsentrasjoner av ciklosporin i fullblod bør monitoreres i starten innen 4 til 7 dager etter bytte til Sandimmun Neoral. I tillegg bør kliniske sikkerhetsparametere som nyrefunksjon og blodtrykk måles i de første 2 månedene etter byttet. Dersom trough-blodkonsentrasjonene av ciklosporin er utenfor terapeutisk område, og/eller forverring av kliniske sikkerhetsparametre inntreffer, bør dosen justeres deretter.

Hos pasienter behandlet for andre indikasjoner enn transplantasjon, bør Sandimmun Neoral startes med samme dosen som ble brukt ved Sandimmun. Nyrefunksjon og blodtrykk bør måles 2, 4, og 8 uker etter byttet. Dersom blodtrykk signifikant overgår nivået før byttet eller dersom eGFR reduseres med mer enn 25 % under den målte verdien før Sandimmunbehandlingen, bør dosen reduseres (se også ”Ytterligere forsiktighetsregler” i pkt. 4.4). Ved tilfelle av uventet toksisitet eller ineffektivitet av ciklosporin bør trough-blodkonsentrasjon også monitoreres.

#### Bytte mellom orale formuleringer av ciklosporin

Bytte fra en oral ciklosporinformulering til en annen bør gjøres under tilsyn av lege og inkludere monitorering av blodkonsentrasjoner av ciklosporin for transplanterte pasienter.

### Spesielle populasjoner

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

##### Alle indikasjoner

Ciklosporin undergår minimal renal eliminasjon og farmakokinetikken påvirkes ikke nevneverdig av nedsatt nyrefunksjon (se pkt 5.2). På grunn av nefrotoksisk potensial (se pkt. 4.8) er likevel nøye monitorering av nyrefunksjon anbefalt (se pkt. 4.4).

##### Andre indikasjoner enn transplantasjon

Med unntak av pasienter som behandles for nefrotisk syndrom, bør ikke pasienter med nedsatt nyrefunksjon bruke ciklosporin (se underpunkt om Forsiktighetsregler ved andre indikasjoner enn transplantasjon i pkt. 4.4). Hos pasienter med nefrotisk syndrom med nedsatt nyrefunksjon, bør startdosen ikke overskride 2,5 mg/kg/døgn.

#### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Ciklosporin undergår omfattende metabolisme i lever. Ca. 2 til 3 ganger økning i ciklosporineksponering kan observeres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dosereduksjon kan være nødvendig hos pasienter med alvorlig leversikt for å opprettholde blodkonsentrasjoner innenfor anbefalt terapeutisk område (se pkt. 4.5 og 5.2). Det anbefales at ciklosporin blodnivåer monitoreres inntil stabile nivåer nås.

#### *Pediatrisk populasjon*

Kliniske studier har inkludert barn fra 1-årsalderen. I flere studier har pediatriske pasienter hatt behov for og tolerert høyere dose ciklosporin per kg kroppsvekt enn voksne.

Bruk av Sandimmun Neoral hos barn ved andre indikasjoner enn transplantasjon og nefrotisk syndrom kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).

#### *Eldre (65 år og eldre)*

Det er begrenset erfaring med bruk av Sandimmun Neoral hos eldre.

I kliniske studier med ciklosporin ved revmatoid artritt var pasientene som var 65 år og eldre mer disponert for å utvikle systolisk hypertensjon, og var mer disponert for økning i serumkreatinin  $\geq 50$  % over utgangsverdi etter 3 til 4 måneders behandling.

Hos eldre pasienter bør behandlingen startes forsiktig med den laveste anbefalte startdosen, da det hos denne pasientgruppen er en økt hyppighet av nedsatt lever, nyre- eller hjertefunksjon, underliggende sykdomstilstander eller samtidig legemiddelbehandling og økt mottakelighet for infeksjoner.

### Administrasjonsmåte

#### Oral bruk

Sandimmun Neoral kapsler skal svelges hele.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kombinasjon med preparater som inneholder *Hypericum perforatum* (Johannesurt) (se pkt. 4.5).

Kombinasjon med legemidler som er substrater for den multimedikamentelle efflukstransportøren P-glykoprotein eller organiske aniontransportørproteiner (OATP) og hvor forhøyede plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser, f.eks. bosentan, dabigatran etexilat og aliskiren (se pkt. 4.5).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**



### Medisinsk overvåkning

Sandimmun Neoral bør bare forskrives av leger med erfaring innen immunsuppressiv behandling og som kan gi adekvat oppfølging; regelmessige fysiske undersøkelser, måling av blodtrykk og kontroll av laboratorie sikkerhetsparametre. Transplanterte pasienter som behandles med ciklosporin bør gå til kontroll der det finnes adekvat medisinsk oppfølging og laboratoriefasiliteter. Legen som er ansvarlig for vedlikeholdsbehandlingen må få nødvendig informasjon for oppfølging av pasienten.

### Lymfom og andre maligniteter

Ciklosporin kan, som andre immunsuppressive legemidler, øke risikoen for utvikling av lymfom og andre maligniteter, særlig i huden. Økt risiko ser i større grad ut til å være knyttet til behandlingens lengde og grad av immunsuppresjon, enn hvilket legemiddel som er brukt.

Behandlingsregimer med flere immunsuppressive legemidler (inkludert ciklosporin) kan føre til lymfoproliferative sykdommer og solide tumorer, noen med rapportert dødelig utgang, og bør derfor brukes med forsiktighet.

På grunn av faren for maligniteter i huden bør pasientene som bruker Sandimmun Neoral beskyttes mot mye sol, spesielt pasienter som behandles for psoriasis eller atopisk dermatitt bør rådes til å unngå mye ubeskyttet solesponering og behandling med UVB-stråling eller PUVA fotokjemoterapi bør unngås.

### Infeksjoner

Ciklosporin kan, som andre immunsuppressive legemidler gjøre pasientene mer mottakelige for bakterielle-, sopp-, parasitt- og virusinfeksjoner, ofte med opportunistiske patogener. Aktivisering av latente polyomavirusinfeksjoner som kan føre til polyomavirus assosiert nefropati (PVAN), særlig BK-virus nefropati (BKVN), eller til JC-virus assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt observert hos pasienter som bruker ciklosporin. Disse tilstandene er ofte relatert til en høy total immunsuppressiv byrde og bør vurderes som differensialdiagnose hos immunsupprimerte pasienter som får dårligere nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer. Alvorlige og/eller fatale utfall er rapportert. Effektive forebyggende og terapeutiske tiltak skal igangsettes, spesielt for pasienter som står på langtidsbehandling med flere ulike immunsuppressive legemidler.

### Nyretoksisitet

En vanlig og potensiell alvorlig komplikasjon som kan oppstå ved behandling med Sandimmun Neoral, er økning i serumkreatinin og urinstoff. Disse funksjonelle forandringene er doseavhengige og er i utgangspunktet reversible, og responderer vanligvis på dosereduksjon. Ved langtidsbehandling kan noen pasienter utvikle strukturelle forandringer i nyrene (f.eks. interstitiell fibrose), som hos nyretransplanterte pasienter må differensieres fra forandringer som skyldes kronisk reaksjon. Hyppig monitorering av nyrefunksjonen er derfor påkrevd i henhold til lokale retningslinjer for den gjeldende indikasjonen (se pkt. 4.2 og 4.8).

### Levertoksisitet

Sandimmun Neoral kan også gi doseavhengige, reversible økninger i serum bilirubin og av og til økning i leverenzymene (se pkt. 4.8). Etter markedsføring er det rapportert om levertoksisitet og leverskade, inkludert kolestase, gulsott, hepatitt og leversvikt hos pasienter som har blitt behandlet med ciklosporin. De fleste rapportene gjaldt pasienter med betydelig komorbiditet, underliggende tilstander og andre konfunderende faktorer, inkl. infeksjonskomplikasjoner og samtidig bruk av legemidler med levertoksisk potensial. Fatale utfall er rapportert i enkelte tilfeller, hovedsakelig hos transplanterte pasienter (se pkt. 4.8). Nøye monitorering av parametre som vurderer leverfunksjonen er påkrevd og unormale verdier kan gjøre dosereduksjon nødvendig (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Eldre (65 år og eldre)

Hos eldre pasienter bør nyrefunksjonen monitoreres ekstra nøye.

### Monitorering av ciklosporinnivå (se pkt. 4.2)

Ved bruk av Sandimmun Neoral hos transplanterte pasienter er rutinemessig monitorering av ciklosporinnivå i blod et viktig sikkerhetstiltak. For monitorering av ciklosporinnivå i fullblod er et spesifikt

monoklonalt antistoff (måling av modersubstans) å foretrekke; en HPLC-metode som også måler modersubstans kan også benyttes. Dersom plasma eller serum benyttes, bør en standard separasjonsprotokoll (tid og temperatur) følges. For initiell overvåkning av levertransplanterte pasienter bør enten det spesifikke monoklonale antistoffet benyttes, alternativt parallelle målinger med både spesifikt og uspesifikt monoklonalt antistoff, for å sikre at doseringen gir tilstrekkelig immunsuppresjon.

Hos ikke-transplanterte pasienter anbefales det å monitorere ciklosporinnivået i blod av og til, f.eks. når Sandimmun Neoral gis samtidig med substanser som interfererer med farmakokinetikken til ciklosporin, eller ved uvanlig klinisk respons (f.eks. mangel på effekt eller økt intoleranse for legemidler slik som renal dysfunksjon).

Det understrekes at ciklosporinkonsentrasjonen i blod, plasma eller serum bare er en av mange faktorer som bidrar til pasientens kliniske status. Måleresultatene bør derfor bare brukes veiledende sammen med andre kliniske funn og laboratorieparametre.

### Hypertensjon

Regelmessig måling av blodtrykk er nødvendig under behandling med Sandimmun Neoral. Dersom hypertensjon utvikles, må egnet behandling igangsettes. Et antihypertensiva som ikke påvirker farmakokinetikken til ciklosporin er å foretrekke, f.eks. isradipin (se pkt. 4.5).

### Økning i blodlipider

Siden det har blitt rapportert at Sandimmun Neoral induserer en svak, reversibel økning i blodlipider, er bestemmelse av lipidnivået før og én måned etter behandlingsstart tilrådelig. Ved en eventuell økning i blodlipider anbefales diettrestriksjoner på fett, og dersom hensiktsmessig kan en dosereduksjon vurderes.

### Hyperkalemi

Ciklosporin øker risikoen for hyperkalemi, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet må også utvises når ciklosporin gis sammen med kaliumsparende legemidler (f.eks. kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin-II-antagonister), eller kaliuminnholdende legemidler, samt diett med høyt kaliuminnhold. Det anbefales kontroll av kaliumnivået i disse tilfellene.

### Hypomagnesemi

Ciklosporin øker magnesium clearance. Dette kan føre til symptomatisk hypomagnesemi, særlig i perioden rundt transplantasjonen. Det anbefales derfor kontroll av magnesiumnivået i denne perioden, spesielt ved nevrologiske tegn/symptomer. Tilskudd av magnesium anbefales ved behov.

### Hyperurikemi

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med hyperurikemi.

### Levende, svekkede vaksiner

Vaksiner kan ha mindre effekt under behandling med ciklosporin. Bruk av levende, svekkede vaksiner bør unngås under behandling med ciklosporin (se pkt. 4.5).

### Interaksjoner

Forsiktighet bør utvises når ciklosporin gis sammen med legemidler som vesentlig øker eller reduserer plasmakonsentrasjonene av ciklosporin, gjennom hemming eller induksjon av CYP3A4 og/eller P-glykoprotein (se pkt. 4.5).

Nyretoksitet bør monitoreres når bruk av ciklosporin initieres sammen med aktive substanser som øker ciklosporinnivåer eller med substanser som utviser nefrotoksisk synergisme (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av ciklosporin og takrolimus bør unngås (se pkt. 4.5).

Ciklosporin er en hemmer av CYP3A4, den multimedikamentelle efflukstransportøren P-glykoprotein og organiske aniontransportproteiner (OATP). Ved samtidig medisinerings av substrater av dette enzymet og/eller disse transportørene kan plasmanivået av ciklosporin øke. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrasjon av ciklosporin og slike legemidler, eventuelt bør samtidig bruk unngås (se pkt. 4.5).

Ciklosporin øker eksponeringen for HMG-CoA reduktasehemmere (statiner). Ved samtidig administrasjon med ciklosporin bør doseringen av statinene reduseres og samtidig bruk av visse statiner unngås i henhold til doseringsanbefalingen for respektive statin. Statinbehandling bør holdes midlertidig tilbake eller seponeres hos pasienter med tegn og symptomer på myopati, eller hos de som har risikofaktorer som predisponerer for alvorlig nyreskade, inkludert nyresvikt sekundært til rhabdomyolyse (se pkt. 4.5).

Etter samtidig administrasjon av ciklosporin og *lerkanidipin* var det en tredobbel økning i lerkandipin AUC mens ciklosporin AUC økte med 21 %. Samtidig bruk av ciklosporin og lerkandipin bør derfor unngås. Administrasjon av ciklosporin 3 timer etter lerkandipin resulterte ikke i noen endring i lerkandipin AUC, men ciklosporin AUC økte med 27 %. Denne kombinasjonen bør derfor gis med forsiktighet med et intervall på minst 3 timer.

#### Spesielle hjelpestoffer: Polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje

Sandimmun Neoral inneholder polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje som kan forårsake magebesvær og diaré

#### Spesielle hjelpestoffer: Etanol

Sandimmun Neoral inneholder ca. 12 vol-% etanol. En dose Sandimmun Neoral på 500 mg inneholder ca. 500 mg etanol som tilsvarer omtrent 15 ml øl eller 5 ml vin. Dette kan være skadelig for alkoholmisbrukere og må også tas hensyn til hos gravide og ammende kvinner, hos pasienter med leversykdommer eller epilepsi, eller dersom legemidlet gis til barn.

#### Ytterligere forsiktighetsregler ved andre indikasjoner enn transplantasjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (unntatt pasienter med nefrotisk syndrom med svekket nyrefunksjon innenfor akseptabelt område), ukontrollert hypertensjon, ukontrollerte infeksjoner eller maligne tilstander bør ikke behandles med ciklosporin.

Før behandlingsstart bør en pålitelig baselinevurdering av nyrefunksjonen etableres ved minst to målinger av eGFR. Nyrefunksjonen må kontrolleres hyppig gjennom behandlingen for riktig dosejustering (se pkt. 4.2).

#### Ytterligere forsiktighet ved endogen uveitt

Sandimmun Neoral bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nevrologisk Behçet' syndrom. Nevrologisk tilstand hos disse pasientene bør overvåkes nøye.

Det er kun begrenset erfaring med bruk av Sandimmun Neoral hos barn med endogen uveitt.

#### Ytterligere forsiktighetsregler ved nefrotisk syndrom

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, bør initialdose på 2,5 mg/kg/døgn brukes, og nyrefunksjonen må overvåkes spesielt nøye.

Det kan i enkelte tilfeller være vanskelig å skille mellom Sandimmun Neoral-indusert nyrepåvirkning og reduksjon av nyre. Dette forklarer hvorfor man i sjeldne tilfeller har observert strukturelle forandringer i nyrene assosiert til Sandimmun Neoral, uten å ha observert økning i serumkreatinin. Nyrebiopsi bør vurderes hos pasienter med steroidavhengig "minimal change nephropathy" dersom pasienten er behandlet med Sandimmun Neoral i mer enn 1 år.

Maligniteter (inkl. Hodgkin's lymfom) er sett hos pasienter med nefrotisk syndrom behandlet med immunsuppressive legemidler (inkludert ciklosporin).

#### Ytterligere forsiktighetsregler ved revmatoid artritt

Etter 6 måneders behandling, må nyrefunksjonen vurderes hver 4-8 uke avhengig av sykdommens stabilitet, annen samtidig medikamentell behandling og andre sykdommer. Hyppigere kontrollmålinger må foretas når dosen av Sandimmun Neoral økes, eller når samtidig behandling med NSAID initieres eller dosejusteres. Det kan også bli nødvendig å avbryte behandlingen dersom hypertensjon som utvikles under behandling med Sandimmun Neoral ikke lar seg kontrollere medikamentelt.

Ved langtidsbehandling med immunsuppressive legemidler, må en være oppmerksom på økt risiko for lymfoproliferative sykdommer. Særlig forsiktighet bør utvises dersom Sandimmun Neoral brukes i kombinasjon med metotreksat på grunn av nefrotoksisk synergi.

#### Ytterligere forsiktighetsregler ved psoriasis

Det kan bli nødvendig å avbryte behandlingen dersom hypertensjon som utvikles under behandling med Sandimmun Neoral ikke lar seg kontrollere medikamentelt.

Eldre pasienter bør kun behandles hvis de har invalidiserende psoriasis og nyrefunksjonen bør kontrolleres spesielt nøye.

Det er kun begrenset erfaring med bruk av Sandimmun Neoral hos barn med psoriasis.

Det har vært rapportert om utvikling av maligne tilstander (spesielt i huden) hos psoriatikere som behandles med ciklosporin, så vel som med konvensjonelle immunsuppressive midler. Det bør tas biopsi av hudlesjoner som ikke er typiske for psoriasis, men som mistenkes å være maligne/premaligne, før behandling med Sandimmun Neoral startes. Hos pasienter med maligne eller premaligne hudforandringer, bør Sandimmun Neoral kun brukes etter at lesjonene er behandlet og dersom andre terapialternativer ikke er aktuelle.

Hos noen få psoriasis-pasienter behandlet med Sandimmun Neoral har lymfoproliferative tilstander forekommet, men tilstandene har respondert på rask seponering.

Pasienter som bruker Sandimmun Neoral bør unngå samtidig behandling med UVB stråler eller PUVA fotokjemoterapi.

#### Ytterligere forsiktighetsregler ved atopisk dermatitt

Det kan bli nødvendig å avbryte behandlingen dersom hypertensjon som utvikles under behandling med Sandimmun Neoral ikke lar seg kontrollere medikamentelt.

Det er kun begrenset erfaring med bruk av Sandimmun Neoral hos barn med atopisk dermatitt.

Eldre pasienter bør kun behandles hvis de har invalidiserende atopisk dermatitt og nyrefunksjonen bør kontrolleres spesielt nøye.

Benign lymfadenopati er ofte assosiert med oppblussing av atopisk dermatitt, og forsvinner alltid spontant eller ved en generell bedring av sykdommen.

Lymfadenopati bør følges nøye dersom den oppdages i forbindelse med ciklosporinbehandling.

Vedvarende lymfadenopati, til tross for bedret atopisk dermatitt, bør undersøkes ved biopsi for å sikre fravær av lymfom.

En aktiv herpes simplex infeksjon bør være tilhelet før behandlingsstart med Sandimmun Neoral, men skulle den oppstå under behandlingen er seponering kun nødvendig hvis infeksjonen er alvorlig.

Hudinfeksjoner med *Staphylococcus aureus* er ikke en absolutt kontraindikasjon for Sandimmun Neoral, men bør kontrolleres med et passende antibakterielt middel. Oral erytromycin kan gi en økning i blodkonsentrasjonen av ciklosporin (Se pkt. 4.5), og bør derfor unngås. Finnes det ikke noe alternativ, må blodkonsentrasjonen av ciklosporin, nyrefunksjonen og eventuelle andre bivirkninger av ciklosporin følges nøye.

Pasienter som bruker Sandimmun Neoral bør unngå samtidig behandling med UVB stråler eller PUVA fotokjemoterapi.

#### Bruk hos barn ved andre indikasjoner enn transplantasjon

Med unntak av behandling for nefrotisk syndrom, foreligger det ikke tilstrekkelig erfaring fra behandling med Sandimmun Neoral hos barn. Bruk hos barn under 16 år for andre indikasjoner enn transplantasjon og nefrotisk syndrom kan derfor ikke anbefales.

#### 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

##### Legemiddelinteraksjoner

Av de mange legemidlene som er rapportert til å interagere med ciklosporin, er kun legemidler med tilstrekkelig dokumenterte og klinisk relevante interaksjoner nevnt nedenfor.

Forskjellige legemidler kan øke eller senke ciklosporinnivået i plasma eller fullblod, vanligvis ved hemming eller induksjon av enzymene involvert i metabolismen av ciklosporin, spesielt CYP3A4.

Ciklosporin er også en inhibitor av CYP3A4, multisubstratpumpen P-glykoprotein og organisk anion transportørproteiner (OATP) og kan øke plasmanivåer av legemidler som er substrater av dette enzymet og/eller transportereren.

Legemidler som senker eller øker biotilgjengeligheten av ciklosporin: Hos transplanterte pasienter er hyppige målinger av ciklosporinnivået og, om nødvendig, dosejustering av ciklosporin påkrevd, spesielt når det andre legemidlet introduseres eller seponeres. Hos ikke-transplanterte pasienter er sammenhengen mellom blodkonsentrasjon og klinisk effekt mindre veletablert. Dersom legemidler som øker ciklosporinnivåer gis samtidig kan hyppig kontroll av nyrefunksjonen og nøye monitorering av ciklosporinrelaterte bivirkninger være mer hensiktsmessig enn blodkonsentrasjonsmålinger.

##### Legemidler som reduserer ciklosporinnivået

Alle indukere av CYP3A4 og/eller P-glykoprotein forventes å redusere ciklosporinnivået. Eksempler på legemidler som reduserer ciklosporinnivået er:

*Barbiturater, karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin, nafcillin, sulfadimin i.v., probucol, orlistat, hypericum perforatum (Johannesurt), tiklopidin, sulfapyrazon, terbinafin, bosentan.*

Preparater som inneholder *Hypericum perforatum* (Johannesurt) må ikke brukes samtidig med Sandimmun Neoral på grunn av risikoen for reduserte nivåer av ciklosporin i blodet og dermed redusert effekt (se pkt. 4.3).

*Rifampicin* inducerer tarm- og levermetabolisme av ciklosporin. Ved samtidig administrering kan det være nødvendig å øke ciklosporindosene 3-5 ganger.

*Oktreotid* reduserer oral absorpsjon av ciklosporin, og det kan være nødvendig å øke ciklosporindosen med 50 %, eller bytte til intravenøs administrasjon.

##### Legemidler som øker ciklosporinnivået

Alle inhibitorer av CYP3A4 og/eller P-glykoprotein kan føre til økte nivåer av ciklosporin. Eksempler er: *Nikardipin, metoklopramid, orale antikonsepsjonsmidler, metylprednisolon (høy dose), allopurinol, kolinsyre og dets derivater, proteasehemmere, imatinib, kolkisin, nefazodon.*

*Makrolidantibiotika: Erytromycin* kan øke ciklosporineksponering 4-7 ganger, og fører noen ganger til nefrotoksisitet. *Klaritromycin* har vært rapportert å fordoble ciklosporineksponeringen. *Azitromycin* øker ciklosporinnivået med ca. 20 %.

*Azolanantibiotika: Ketokonazol, flukonazol, itraconazol og vorikonazol* kan mer enn doble ciklosporineksponeringen.

*Verapamil* øker blodkonsentrasjonene av ciklosporin 2-3 ganger.

Samtidig administrering med *telaprevir* førte til ca. 4,64 ganger økning i normalisert eksponering (AUC) av ciklosporindosen.

*Amiodaron* øker plasmakonsentrasjonen til ciklosporin vesentlig samtidig med en økning i serumkreatinin. Denne interaksjonen kan oppstå lenge etter seponering av amiodaron, på grunn av dens svært lange halveringstid (ca. 50 dager).

*Danazol* har blitt rapportert å øke blodkonsentrasjonene av ciklosporin med ca. 50 %.

*Diltiazem* (ved doser på 90 mg/dag) kan øke plasmakonsentrasjonene av ciklosporin opptil 50 %.

*Imatinib* kan øke ciklosporineksponering og  $C_{max}$  med rundt 20 %.

#### Interaksjon med mat

Samtidig inntak av grapefrukt og grapefruktjuice kan øke biotilgjengeligheten av ciklosporin.

#### Kombinasjoner med økt risiko for nefrotoksisitet

Forsiktighet må utvises når ciklosporin tas sammen med andre legemidler som kan utvise nefrotoksisk synergisme, f.eks.: *Aminoglykosider* (inkl. *gentamycin*, *tobramycin*), *anfotericin B*, *ciprofloksacin*, *vankomycin*, *trimetoprim* (+ *sulfametoksazol*), *fibratderivater* (f.eks. *bezafibrat*, *fenofibrat*), *NSAIDs* (inkludert *diklofenak*, *naproksen*, *sulindak*), *melfalan*, *histaminerge H<sub>2</sub>-reseptorantagonister* (f.eks. *cimetidin*, *ranitidin*), *metotreksat* (se pkt. 4.4).

Ved samtidig bruk av legemidler som utviser nefrotoksisk synergisme bør nyrefunksjonen kontrolleres ofte. Dersom nyrefunksjonen svekkes signifikant, bør dosen av det andre legemidlet reduseres eller alternativ behandling vurderes.

Samtidig bruk av ciklosporin og takrolimus bør unngås på grunn av risiko for nefrotoksisitet og farmakokinetiske interaksjoner via CYP3A4 og/eller P-gp (se pkt. 4.4).

#### Effekt av ciklosporin på andre legemidler

Ciklosporin er en hemmer av CYP3A4, den multimedikamentelle efflukstransportøren P-glykoprotein (P-gp) og organiske aniontransportørproteiner (OATP). Samtidig administrasjon av ciklosporin og legemidler som er substrater for CYP3A4, P-gp og OATP kan øke plasmanivået av de samtidig administrerte legemidlene som er substrater av dette enzymet og/eller transportørene.

Noen eksempler er listet opp under:

Ciklosporin kan nedsette clearance av *digoksin*, *kolkisin*, *HMG-CoA reductasehemmere* (*statiner*) og *etoposid*. Dersom noen av disse legemidlene brukes samtidig med ciklosporin kreves det nøye klinisk oppfølging for å tidlig kunne oppdage toksiske manifestasjoner av legemidlene etterfulgt av dosereduksjon eller seponering. Ved samtidig administrering med ciklosporin bør doseringen av disse statinene reduseres og samtidig bruk av visse statiner unngås i henhold til doseringsanbefalingen for respektive statin. Endringer i eksponeringen for vanlig brukte statiner sammen med ciklosporin er oppsummert i Tabell 1. Statinbehandlingen bør enten holdes midlertidig tilbake eller seponeres hos pasienter med tegn og symptomer på myopati, eller med risikofaktorer for alvorlig nyreskade, inkludert nyresvikt, sekundært til rabdomyolyse.

Tabell 1 Sammenheng av eksponeringsendringer av vanlig brukte statiner sammen med ciklosporin

Statin	Tilgjengelige doser	Antall ganger endring i eksponering med ciklosporin
--------	---------------------	---

Atorvastatin	10-80 mg	8-10
Simvastatin	10-80 mg	6-8
Fluvastatin	20-80 mg	2-4
Lovastatin	20-40 mg	5-8
Pravastatin	20-80 mg	5-10
Rosuvastatin	5-40 mg	5-10
Pitavastatin	1-4 mg	4-6

Forsiktighet bør utvises når ciklosporin gis sammen med lerkandipin (se pkt. 4.4).

Etter samtidig bruk av ciklosporin og aliskiren økte  $C_{max}$  for aliskiren, et P-gP-substrat, omtrent 2,5 ganger og AUC økte omtrent 5 ganger. Ciklosporins farmakokinetiske profil endres imidlertid ikke signifikant. Samtidig administrering av ciklosporin og aliskiren er ikke anbefalt (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling med dabigatran etexilat anbefales ikke pga. ciklosporin sin hemmende effekt på P-gp (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling med *nifedipin* kan føre til økt forekomst av gingival hyperplasi sammenlignet med bruk av ciklosporin alene.

Samtidig bruk av *diklofenak* og ciklosporin kan føre til en signifikant økning i biotilgjengeligheten av diklofenak, med mulig reversibel svekkelse av nyrefunksjonen som konsekvens av dette. Den økte biotilgjengeligheten av diklofenak skyldes trolig en redusert "first-pass" effekt. NSAIDs som utøver en høy first-pass metabolisme (f.eks. diklofenak) bør gis i lavere doser når de brukes sammen med ciklosporin. Dersom NSAIDs med lav first-pass effekt (f.eks. acetylsalicylsyre) gis sammen med ciklosporin forventes ikke økning i biotilgjengelighet av disse.

Forhøyet nivå av serumkreatinin ble observert i studier der full dose ciklosporin mikroemulsjon ble kombinert med *everolimus* eller *sirolimus*. Denne effekten er ofte reversibel ved reduksjon av ciklosporindosen. Everolimus og sirolimus hadde bare en mindre effekt på farmakokinetikken til ciklosporin. Samtidig administrering av ciklosporin medførte signifikant økning av blodnivåene av everolimus og sirolimus.

Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av *kaliumsparende legemidler* (f.eks. *kaliumsparende diuretika*, *ACE-hemmere*, *angiotensin-II-antagonister*) eller *legemidler som inneholder kalium*, da disse kan føre til en signifikant økning i serumkalium (se pkt. 4.4).

Ciklosporin kan øke plasmakonsentrasjonen av *repaglinid* og dermed øke risikoen for hypoglykemi.

Samtidig bruk av *bosentan* og ciklosporin hos friske frivillige førte til flere ganger økning i bosentaneksponering og 35 % reduksjon i ciklosporineksponering. Samtidig bruk av ciklosporin med bosentan er ikke anbefalt (se over under avsnittet «Legemidler som reduserer ciklosporinnivået» og pkt. 4.3).

Flere doser av *ambrisentan* og ciklosporin hos friske frivillige ga en ca. en 2-ganger økning i ambrisentan eksponering, mens ciklosporin eksponeringen økte marginalt (ca. 10 %).

Det ble observert en signifikant økning i eksponering av *antrasyklinantibiotika* (f.eks. *doksorubicin*, *mitoksantron*, *daunorubicin*) hos onkologipasienter ved samtidig intravenøs administrasjon av antrasyklinantibiotika og svært høye doser ciklosporin.

Under behandling med ciklosporin kan vaksinerings være mindre effektivt, og bruk av levende attenuerte vaksiner bør unngås.

#### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter hos rotte og kanin.

Det er begrenset erfaring ved bruk av Sandimmun Neoral hos gravide kvinner. Det er økt risiko for premature fødsler (<37 uker) hos gravide kvinner som behandles med immunsuppressive legemidler, inkludert ciklosporin og ciklosporin-inneholdende behandlingsregimer etter transplantasjon.

Et begrenset antall observasjoner hos barn opptil 7 år som ble eksponert for ciklosporin i livmoren, er tilgjengelig. Disse barna hadde normal nyrefunksjon og normalt blodtrykk. Det finnes imidlertid ingen adekvate og godt kontrollerte studier hos gravide kvinner, og Sandimmun Neoral bør derfor ikke brukes under graviditet, unntatt i tilfeller der fordelene hos moren oppveier en mulig risiko hos fosteret. Alkoholinnholdet i Sandimmun Neoral bør også tas i betraktning hos gravide kvinner (se pkt. 4.4).

##### Amming

Ciklosporin skilles ut i morsmelk. Alkoholinnholdet i Sandimmun Neoral bør også tas i betraktning hos ammende kvinner (se pkt. 4.4). Mødre som behandles med Sandimmun Neoral bør ikke amme på grunn av mulige alvorlige bivirkninger som Sandimmun Neoral kan forårsake hos nyfødte/spedbarn som ammes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med legemidlet skal avsluttes/unngås.

##### Fertilitet

Det er begrenset data for Sandimmun Neoral vedrørende påvirkning på fertilitet hos mennesker. (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det finnes ingen tilgjengelige data for Sandimmun Neoral vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oppsummering av sikkerhetsprofil

Bivirkninger hovedsaklig observert i kliniske studier og forbundet med bruk av ciklosporin inkluderer nedsatt nyrefunksjon, tremor, hirsutisme, hypertensjon, diaré, anoreksi, kvalme og brekninger.

Mange bivirkninger relatert til ciklosporinbehandling er doseavhengige og responderer på dosereduksjon. For de ulike indikasjonene er bivirkningene hovedsakelig de samme, men insidens og alvorlighetsgrad varierer. Ved transplantasjon kreves en høyere initialdose og lengre vedlikeholdsbehandling enn for de andre indikasjonene, som en konsekvens av dette er bivirkningene vanligvis hyppigere og mer alvorlig hos transplanterte pasienter.

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert etter intravenøs administrasjon (se pkt. 4.4).

##### Infeksjoner og infestasjoner:

Pasienter som får immunsuppressiv behandling, inkludert ciklosporin og ciklosporin-inneholdende behandlingsregimer, har økt risiko for infeksjon (viral, bakteriell, fungal, parasittisk) (se pkt. 4.4) Både generalisert og lokal infeksjon kan forekomme. Pre-eksisterende infeksjoner kan forverres og reaktivering av polyomavirusinfeksjoner kan føre til polyomavirus assosiert nefropati (PVAN) eller til JC-virus assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Alvorlige og/eller fatale utfall har blitt rapportert.

##### Neoplasmer benigne, maligne og uspesifiserte (inkludert cyster og polypper)



Pasienter som får immunsuppressiv behandling, inkludert ciklosporin og ciklosporin-inneholdende behandlingsregimer, har økt risiko for å utvikle lymfomer eller lymfoproliferative sykdommer og andre maligniteter, særlig i huden. Frekvensen av maligniteter øker med intensitet og varighet av behandling (se pkt. 4.4). Noen maligniteter kan være fatale.

#### Oppsummering av bivirkninger fra kliniske studier i tabell

Bivirkninger fra kliniske studier (Tabell 1) er oppsummert etter MedDRA organklassesystemet. Bivirkningene er rangert etter hyppighet innenfor hver organklasse, med de mest hyppige bivirkningene først. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er de tilsvarende frekvenskategoriene for hver bivirkning basert på følgende konvensjon (CIOMS III): svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

#### **Tabell 1: Bivirkninger fra kliniske studier**

##### **Sykdommer i blod og lymfatiske organer**

Vanlige	Leukopeni
Mindre vanlige	Trombocytopeni, anemi
Sjeldne	Hemolytisk uremisk syndrom, mikroangiopatisk anemi
Ikke kjent*	Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopenisk purpura

##### **Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer**

Svært vanlige	Hyperlipidemi
Vanlige	Hyperglykemi, anoreksi, hyperurikemi, hyperkalemi, hypomagnesemi

##### **Nevrologiske sykdommer**

Svært vanlige	Tremor, hodepine
Vanlige	Konvulsjon, parestesi
Mindre vanlige	Encefalopati inkludert Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES), tegn og symptomer på konvulsjon, forvirring, desorientering, nedsatt mottagelighet, agitasjon, søvnløshet, synsforstyrrelser, kortikal blindhet, koma, parese og cerebellar ataksi
Sjeldne	Motorisk polyneuropati
Svært sjeldne	Ødem i optisk disk, inkludert papillødem med mulig synssvekkelse, sekundært til benign intrakraniell hypertensjon
Ikke kjent*	Migrene

##### **Karsykdommer**

Svært vanlige	Hypertensjon
Vanlige	Rødme

##### **Gastrointestinale sykdommer**

Vanlige	Kvalme, brekninger, magesvært/smerter, diaré, gingival hyperplasi, magesår
Sjeldne	Pankreatitt

##### **Sykdommer i lever og galleveier**

Vanlige	Unormal leverfunksjon (se pkt. 4.4)
Ikke kjent*	Levertoksisitet og leverskade inkludert gulsott, hepatitt og leversvikt, med noen fatale utfall (se pkt. 4.4)

##### **Hud- og underhudssykdommer**

Svært vanlige	Hirsutisme
Vanlige	Akne, hypertrikose
Mindre vanlige	Allergisk utslett

##### **Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett**

Vanlige	Myalgi, muskelkramper
Sjeldne	Muskelsvakhet, myopati,

##### **Sykdommer i nyre- og urinveier**

Svært vanlige	Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4)
---------------	------------------------------------

##### **Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer**

Sjeldne	Menstruasjonsforstyrrelser, gynekomasti
---------	---

##### **Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet**

Vanlige	Pyreksi, tretthet
---------	-------------------

Mindre vanlige    Ødem, vektøkning

\* Bivirkninger rapportert etter markedsføring der ADR-frekvensen ikke er kjent på grunn av manglende reell denominator.

#### Andre bivirkninger rapportert etter markedsføring

Etter markedsføring er det innhentet spontanrapporter om levertoksisitet og leverskade, inkludert kolestase, gulsott, hepatitt og leversvikt hos pasienter som har blitt behandlet med ciklosporin. De fleste rapportene gjaldt pasienter med betydelig komorbiditet, underliggende tilstander og andre forstyrrende faktorer, inkludert infeksjonskomplikasjoner og samtidig bruk av legemidler med levertoksisk potensial. Fatale utfall er rapportert i enkelte tilfeller, hovedsakelig hos transplanterte pasienter (se pkt. 4.4).

#### Akutt og kronisk nefrotoksisitet

Pasienter som behandles med kalsineurinhemmere (CNI), inkludert ciklosporin og ciklosporin-inneholdende behandlingsregimer har økt risiko for akutt eller kronisk nefrotoksisitet. Det har vært rapporter fra kliniske studier og etter markedsføring forbundet med Sandimmun Neoral. Tilfeller ved akutt nefrotoksisitet rapporterte forstyrrelser i ionehomeostase, slik som hyperkalemi, hypomagnesemi og hyperurikemi. Rapporterte tilfeller av kronisk morfologiske endringer inkludert arteriell hyalinose, tubulær atrofi og interstitiell fibrose (se pkt. 4.4).

#### Pediatrik populasjon

Kliniske studier har inkludert barn fra 1 års alderen som brukte standard dosering av ciklosporin med en sammenlignbar sikkerhetsprofil som hos voksne.

## **4.9    Overdosering**

Oral LD<sub>50</sub> for ciklosporin er 2329 mg/kg i mus, 1480 mg/kg i rotter og >1000 mg/kg i kaniner. Intravenøs LD<sub>50</sub> er 148 mg/kg i mus, 104 mg/kg i rotter og 46 mg/kg i kaniner.

#### Symptomer

Det er begrenset erfaring med akutt overdosering med ciklosporin. Orale doser med ciklosporin på opp til 10 g (ca 150 mg/kg) har blitt tolerert med relativt små kliniske konsekvenser, som for eksempel oppkast, søvnighet, hodepine, takykardi, og i noen få pasienter moderat alvorlig, reversibel svekkelse av nyrefunksjon. Alvorlige symptomer på forgiftning har imidlertid blitt rapportert etter parenteral overdosering med ciklosporin til premature nyfødte barn.

#### Behandling

Ved alle tilfeller av overdose skal generelle støttetiltak følges og symptomatisk behandling gis. Forsert brekning og mageskylling kan være verdifull innen de første timene etter inntak. Ciklosporin lar seg ikke dialysere i vesentlig grad og fjernes ikke med kull hemoperfusjon.

## **5.    FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1    Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunosuppressivum, kalsineurinhemmer. ATC-kode: L04A D01.

Ciklosporin (også kjent som ciklosporin A) er et syklisk polypeptid bestående av 11 aminosyrer. Det er et potent immunsuppressivum som i forsøksdyr forlenger overlevelsen av allogene organtransplantater av hud, hjerte, nyre, pankreas, benmarg, tynntarm eller lunge. Forsøk tyder på at ciklosporin hemmer utviklingen av cellemedierte reaksjoner, inkl. allograft immunitet, forsinket hudhypersensitivitet, eksperimentell allergisk encefalomyelitt, Freund's adjuvans artritt, "graft-versus-host disease" (GVHD) og T-celleavhengig antistoffproduksjon. På cellulært nivå hemmer det produksjon og frisetting av lymfokiner, inkl. interleukin 2 (T-celle vekstfaktor, TCGF). Ciklosporin synes å hemme hvilende lymfocytter i G<sub>0</sub>- eller G<sub>1</sub>-fasen i cellyklus, og hemmer antigen-trigget frisetting av lymfokiner fra aktiverte T-celler.

Alle tilgjengelige data tyder på at ciklosporin virker spesifikt og reversibelt på lymfocytter. I motsetning til cytostatika, undertrykker ikke ciklosporin hematopoesen og har ingen effekt på fagocytterende cellers funksjon.

Organ- og beinmargstransplantasjoner har blitt utført med godt resultat i mennesker ved bruk av ciklosporin til å forhindre avstøtning og GVHD. Ciklosporin har blitt brukt med godt resultat hos levertransplanterte pasienter som er både hepatitt C virus (HCV) positive og HCV negative. Fordelaktige effekter av ciklosporinbehandling har også blitt vist i flere tilstander som kan tenkes å ha eller har en kjent autoimmun årsak.

Pediatrik populasjon: Ciklosporin har vist effekt ved steroidavhengig nefrotisk syndrom.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Etter oral administrasjon av Sandimmun Neoral nås topp-blodkonsentrasjonene av ciklosporin innen 1-2 timer. Absolutt oral biotilgjengelighet av ciklosporin etter administrasjon av Sandimmun Neoral er 20 til 50 %. Rundt 13 og 33 % reduksjon i AUC og  $C_{max}$  ble observert når Sandimmun Neoral ble gitt sammen med et fettrikt måltid. Forholdet mellom administrert dose og eksponering (AUC) av ciklosporin er lineært innenfor det terapeutiske doseringsområdet. Inter- og intra- pasientvariasjon for AUC og  $C_{max}$  er ca. 10-20 %. Sandimmun Neoral mikstur, oppløsning og myke gelatinkapsler er bioekvivalente.

Administrasjon av Sandimmun Neoral fører til 59 % høyere  $C_{max}$  og ca. 29 % høyere biotilgjengelighet enn Sandimmun. Tilgjengelige data indikerer at ved et 1:1 bytte fra Sandimmun til Sandimmun Neoral vil trough-konsentrasjonen i fullblod være sammenlignbar og forbli i foretrukket terapeutisk område. Administrasjon av Sandimmun Neoral forbedrer doselineariteten av ciklosporineksponering ( $AUC_B$ ). Det gir en mer konsekvent absorpsjonsprofil med mindre påvirkning av samtidig matinntak eller endringer i døgnrytme enn Sandimmun.

### Distribusjon

Ciklosporin distribueres i stor grad utenfor blodbanen, med et gjennomsnittlig observert distribusjonsvolum på 3,5 l/kg. I fullblod finnes 33 til 47 % i plasma, 4 til 9 % i lymfocytter, 5 til 12 % i granulocytter og 41 til 58 % i erytrocytter. I plasma er 90 % av legemidlet bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig til lipoproteiner.

### Biotransformasjon

Ciklosporin metaboliseres i stor grad til ca. 15 metabolitter. Metabolisme skjer hovedsakelig i leveren via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), og hovedveien for metabolisme består av mono- og dihydroksylering og N-demetylering i forskjellige posisjoner på molekylet. Alle metabolitter som er identifisert så langt inneholder intakt peptidstruktur etter modersubstansen; noen har svak immunosuppressiv aktivitet (opptil en tidel av det uendrede legemidlet)

### Eliminasjon

Eliminasjon hovedsakelig via gallen, 6 % av oral dose utskilles i urinen, kun 0,1 % utskilles i urin som uforandret legemiddel.

Det er rapportert om store variasjoner i terminal halveringstid avhengig av hvilken metode som er benyttet og hvilken populasjon som er undersøkt. Terminal halveringstid varierer fra 6,3 timer hos friske frivillige til 20,4 timer hos pasienter med alvorlig leversykdom (se pkt. 4.2 og 4.4). Eliminasjonshalveringstiden hos nyretransplanterte pasienter var ca. 11 timer, med et intervall mellom 4 og 25 timer.

### Spesielle populasjoner

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

I en studie utført hos pasienter med terminal nyresvikt var systemisk clearance tilnærmet to tredjedeler av gjennomsnittlig systemisk clearance hos pasienter med normal nyrefunksjon. Mindre enn 1 % av administrert dose fjernes ved dialyse.

### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Ca. 2-3 ganger økning i ciklosporineksponering kan observeres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. I en studie utført hos pasienter med alvorlig leversykdom med cirrhose vist ved biopsi, var terminal halveringstid 20,4 timer (variasjonsbredde 10,8 til 48,0 timer) sammenlignet med 7,4 til 11,0 timer hos friske personer.

### Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske data fra pediatrike pasienter som får Sandimmun Neoral eller Sandimmun er svært begrenset. Hos 15 nyretransplanterte pasienter i alderen 3-16 år var clearance av ciklosporin i fullblod etter intravenøs administrasjon av Sandimmun  $10,6 \pm 3,7$  ml/min/kg (assay: Cyclo-trac spesifikk RIA). I en studie på 7 nyretransplanterte pasienter i alderen 2-16 år var ciklosporinclearance mellom 9,8-15,5 ml/min/kg. Hos 9 levertransplanterte pasienter i alderen 0,6-5,6 år var clearance  $9,3 \pm 5,4$  ml/min/kg (assay: HPLC). Sammenlignet med voksne transplanterte populasjoner er forskjellen i biotilgjengelighet mellom Sandimmun Neoral og Sandimmun hos barn sammenlignbar med de som er observert hos voksne.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ciklosporin viste ikke mutagene eller teratogene effekter ved oral administrasjon i standard testsystemer (rotte opptil 17 mg/kg/døgn og kanin opptil 30 mg/kg/døgn oralt). Ved toksiske doser (i rotte 30 mg/kg/døgn og kanin 100 mg/kg/døgn oralt) var ciklosporin embryo- og føtotoksisk i form av økt prenatal og postnatal dødelighet, redusert føtal vekt og forsinket skjelettutvikling.

I to publiserte studier hos kaniner eksponert for ciklosporin i livmoren (10 mg/kg/døgn subkutant), ble det påvist redusert antall nefroner, renal hypertrofi, systemisk hypertensjon og progressiv nedsatt nyrefunksjon opp til 35-ukers alder. Drektige rotter som fikk intravenøs ciklosporin 12 mg/kg/døgn (2 ganger anbefalt human intravenøs dose), fikk fostre med økt insidens av ventrikkelseptumdefekt. Disse funnene er ikke gjort i andre dyrearter og relevans hos mennesker er ikke kjent. Det ble ikke påvist nedsatt fertilitet i studiene hos hann- og hunnrotter.

Ciklosporin ble testet i flere *in vitro* og *in vivo* tester for gentoksisitet. Det ble ikke vist tegn til klinisk relevant mutagent potensiale.

Karsinogenitetsstudier ble utført hos hann- og hunnrotter og mus. I 78-ukers musestudien, med doser på 1, 4, og 16 mg/kg/døgn var det tegn til en signifikant økt forekomst av lymfomer i hunnmus og en mulig økt insidens av hepatocellulære karsinomer hos hannmus. I 24-måneders rottestudien med doser på 0,5, 2 og 8 mg/kg/døgn, ble det funnet en signifikant høyere forekomst av øycelleadenomer i pankreas ved lave doser sammenlignet med kontrollene. Forekomsten av hepatocellulære karsinomer og adenomer i pankreas var ikke doserelatert.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Kapselinnhold

$\alpha$ -tokoferol

Etanol vannfri

Propylenglykol

Maisolje-(mono-di-triglyserider)

Makrogolglyserolhydroksystearat / polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje.

#### Kapselskall

Titandioksid (E 171)

Glyserol 85 %

Propylenglykol

Gelatin

#### Trykk

Karmin (E 120)

#### Kapselinnhold

$\alpha$ -tokoferol

Etanol vannfri

Propylenglykol

Maisolje-(mono-di-triglyserider)

Makrogolglyserolhydroksystearat / polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje

#### Kapselskall

Svart jernoksid (E172)

Titandioksid (E171)

Glyserol 85 %

Propylenglykol

Gelatin

#### Trykk

Karmin (E120)

#### Kapselinnhold

$\alpha$ -tokoferol

Etanol vannfri

Propylenglykol

Maisolje-(mono-di-triglyserider)

Makrogolglyserolhydroksystearat / polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje

#### Kapselskall

Titandioksid (E171)

Glyserol 85 %

Propylenglykol

Gelatin

#### Trykk

Karmin (E120)

#### Kapselinnhold

$\alpha$ -tokoferol

Etanol vannfri

Propylenglykol

Maisolje-(mono-di-triglyserider)

Makrogolglyserolhydroksystearat / polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje

#### Kapselskall

Svart jernoksid (E172)

Titandioksid (E 171)

Glyserol 85 %

Propylenglykol

Gelatin

#### Trykk

Karmin (E 120)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

## **6.3 Holdbarhet**

2 år

#### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Sandimmun Neoral kapsler kan oppbevares ved romtemperatur som ikke overstiger 25°C. Økning i temperaturer opptil 30°C i totalt maksimum 3 måneder påvirker ikke kvaliteten til produktet. Sandimmun Neoral kapsler skal oppbevares i blisterpakningen inntil de skal brukes. Når blisterpakningen åpnes vil en karakteristisk lukt kjennes. Dette er normalt og betyr ikke at det er noe galt med kapslene.

#### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakninger med dobbeltsidig aluminium består av aluminiumsfolie på bunnen og aluminiumsfolie øverst.

#### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.>

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

[Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post}>

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

[Fylles ut nasjonalt]

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

[Fylles ut nasjonalt]

### **10. OPPDATERINGSDATO**

[Fylles ut nasjonalt]

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til {navn på medlemsland/myndighet}

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Sandimmun Neoral og andre berørte navn (se Vedlegg I) 100 mg/ml mikstur, oppløsning  
[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml mikstur inneholder 100 mg ciklosporin.

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Etanol: 94,70 mg/ml. Sandimmun Neoral mikstur, oppløsning inneholder 12 % v/v etanol (9,5 % m/v).

Propylenglykol: 94,70 mg/ml.

Makrogolglyserolhydroksystearat: 383,70 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Klar, svakt gul til gulbrun oppløsning.

Sandimmun Neoral er formulert som konsentrat til mikroemulsjon.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Indikasjoner ved transplantasjon

##### *Organtransplantasjon*

Forhindre transplantatavstøtning ved organtransplantasjon.

Behandling av cellulær transplantatavstøtning hos pasienter som tidligere har brukt andre immunsuppressive legemidler.

##### *Benmargstransplantasjon*

Forhindre transplantatavstøtning ved allogen benmargs- og stamcelletransplantasjon.

Forhindre eller behandle "graft-versus-host-disease" (GVHD).

#### Ikke-transplantasjonsindikasjoner

##### *Endogen uveitt*

Behandling av synstruende intermedia- eller posterior uveitt av ikke infeksiøs etiologi hos pasienter der konvensjonell behandling har vært mislykket eller forårsaket uakseptable bivirkninger.

Behandling av Behçet uveitt med tilbakevendende inflammatoriske angrep som involverer retina hos pasienter uten nevrologiske manifestasjoner.

##### *Nefrotisk syndrom*

Steroidavhengig og steroidresistent nefrotisk syndrom, forårsaket av primære glomerulære sykdommer slik som "minimal change"-nefropati, fokal- og segmental glomerulosklerose, eller membranøs glomerulonefritt.

Sandimmun Neoral kan brukes til å fremme og vedlikeholde remisjon. Det kan også brukes til å vedlikeholde steroidindusert remisjon, som muliggjør seponering av steroider.

#### *Revmatoid artritt*

Behandling av alvorlig, aktiv revmatoid artritt.

#### *Psoriasis*

Behandling av alvorlig psoriasis hos pasienter der konvensjonell behandling ikke er egnet eller ikke gir tilfredsstillende effekt.

#### *Atopisk dermatitt*

Sandimmun Neoral er indisert hos pasienter med alvorlig atopisk dermatitt der systemisk behandling er nødvendig.

## **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

### Dosering

Doseringsområde oppgitt for oral administrering har kun som hensikt å være veiledende.

Daglige doser av Sandimmun Neoral bør gis som to delte doser jevnt fordelt gjennom dagen. Det anbefales at Sandimmun Neoral administreres til samme tid med hensyn til tidspunkt på dagen og i forhold til måltider.

Sandimmun Neoral skal bare forskrives av, eller i tett samarbeid med, en lege med erfaring i immunsuppressiv behandling og/eller organtransplantasjon.

### Transplantasjon

#### *Organtransplantasjon*

Behandling med Sandimmun Neoral bør initieres innen 12 timer før operasjon med en dose på 10 til 15 mg/kg fordelt på 2 doser. Denne dosen bør opprettholdes 1 til 2 uker postoperativt, og reduseres gradvis i nøye samsvar med blodnivåer i henhold til lokale immunsuppressive retningslinjer inntil anbefalt vedlikeholdsdose på 2 til 6 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser er nådd.

Når Sandimmun Neoral gis i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler (f.eks. med kortikosteroider eller som del av en trippel eller kvadrupelbehandling), kan lavere dose (f.eks. 3 til 6 mg/kg fordelt på 2 doser ved startbehandling) brukes.

#### *Benmargstransplantasjon*

Startdosen bør gis dagen før transplantasjonen. I de fleste tilfeller foretrekkes Sandimmun konsentrat til infusjonsvæske for dette formål. Anbefalt intravenøs dose er 3 til 5 mg/kg/døgn. Infusjonen fortsettes med denne dosen i den nærmeste post-transplantasjonsperioden opp til 2 uker, før bytte til oral vedlikeholdsbehandling med Sandimmun Neoral med en daglig dose på rundt 12,5 mg/kg fordelt på 2 doser.

Vedlikeholdsbehandling bør fortsettes i minst 3 måneder (og fortrinnsvis i 6 måneder) før dosen gradvis reduseres til null 1 år etter transplantasjonen.

Dersom Sandimmun Neoral brukes til å starte behandlingen, er anbefalt dose 12,5 til 15 mg/kg fordelt på 2 doser, med oppstart dagen før transplantasjonen.

Bruk av høyere doser med Sandimmun Neoral eller Sandimmun gitt intravenøst kan være nødvendig ved gastrointestinale lidelser som kan redusere absorpsjonen.

Hos noen pasienter inntreffer GVHD etter seponering av ciklosporinbehandling, men responderer vanligvis godt ved reintroduksjon av behandling. I slike tilfeller bør en oral initial belastningsdose på 10 til



12,5 mg/kg gis, etterfulgt av daglig oral administrering av den vedlikeholdsdosen som tidligere var tilfredsstillende. Lave doser av Sandimmun Neoral bør brukes til behandling av mild, kronisk GVHD.

#### Andre indikasjoner enn transplantasjon

Enhver bruk av Sandimmun Neoral ved etablerte andre indikasjoner enn transplantasjon bør følgende retningslinjer følges:

Før start av behandling bør et sikkert utgangsnivå av nyrefunksjonen fastslås ved minst to målinger. Estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) ved formelen MDRD kan benyttes for estimering av nyrefunksjonen hos voksne og en hensiktsmessig beregningsmetode bør brukes for å vurdere eGFR hos pediatriske pasienter. Fordi Sandimmun Neoral kan redusere nyrefunksjonen er det nødvendig å vurdere nyrefunksjonen ofte. Dersom eGFR reduseres med mer enn 25 % under baseline ved mer enn en måling, bør dosen av Sandimmun Neoral reduseres med 25 til 50 %. Dersom eGFR reduksjonen fra baseline overstiger 35 % bør ytterligere dosereduksjon av Sandimmun Neoral vurderes. Disse anbefalingene gjelder selv om pasientens verdier fremdeles ligger innenfor laboratoriets normalområde. Dersom dosereduksjon ikke fører til forbedret eGFR innen en måned bør behandling med Sandimmun Neoral avsluttes (se pkt. 4.4).

Jevnlig monitorering av blodtrykket er påkrevd.

Bestemmelsen av bilirubin og parametere som vurderer leverfunksjonen er påkrevd før oppstart av behandling og tett monitorering under behandling er anbefalt. Bestemmelse av serumlipider, kalium, magnesium og urinsyre er tilrådelig før behandling og periodisk under behandling.

Sporadisk monitorering av ciklosporinnivåer i blod kan være relevant ved andre indikasjoner enn transplantasjon, feks. når Sandimmun Neoral gis samtidig med substanser som kan interferere med farmakokinetikken til ciklosporin, eller ved uvanlig klinisk respons (f.eks. mangel på effekt eller økt intoleranse for legemidler slik som renal dysfunksjon).

Den vanlige administrasjonsmåten er via munnen. Dersom konsentrat til infusjonsvæske brukes skal nøye vurderinger tas for administrering av en tilstrekkelig intravenøs dose som tilsvarer den orale dosen. Konsultasjon med en lege med erfaring fra bruk av ciklosporin anbefales.

Med unntakelse av synstruende endogen uveitt og hos barn med nefrotisk syndrom, skal den totale daglige dosen aldri overskride 5 mg/kg.

Ved vedlikeholdsbehandling bør den laveste effektive og godt tolererte dosen bestemmes individuelt.

Hos pasienter som innen en viss tid (se nedenfor for spesifikk informasjon) ikke oppnår tilstrekkelig respons eller der effektiv dose ikke er i samsvar med etablerte retningslinjer for sikkerhet, bør behandlingen med Sandimmun Neoral avsluttes.

#### *Endogen uveitt*

For å oppnå remisjon anbefales initial dose på 5 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser til remisjon av aktiv uveal inflammasjon og bedret synsskarphet er oppnådd. Ved refraktære tilfeller kan dosen økes til 7 mg/kg/døgn i en begrenset periode.

For å oppnå initial remisjon eller for å motvirke inflammasjon i øynene, kan kombinasjonsbehandling med systemiske kortikosteroider i daglige doser på 0,2 til 0,6 mg/kg/døgn prednison (eller ekvivalent) forsøkes dersom Sandimmun Neoral alene ikke kontrollerer situasjonen tilstrekkelig. Etter 3 måneder kan kortikosteroiddosen trappes ned til laveste effektive dose.

Ved vedlikeholdsbehandling bør dosen gradvis reduseres til laveste effektive dosenivå. Under remisjonsfasen bør ikke denne overskride 5 mg/kg/døgn.

Smittsomme tilfeller av uveitt skal utelukkes før immunsuppressive legemidler kan brukes.

### *Nefrotisk syndrom*

For å oppnå remisjon gis anbefalt daglig dose som 2 delte orale doser.

Hvis nyrefunksjonen (unntatt ved proteinuri) er normal, anbefales følgende daglige doser:

- voksne: 5 mg/kg
- barn: 6 mg/kg

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør initialdosen ikke overskride 2,5 mg/kg/døgn.

Kombinasjonsbehandling av Sandimmun Neoral med lave doser orale kortikosteroider anbefales dersom Sandimmun Neoral alene ikke gir tilfredsstillende effekt, spesielt hos steroidresistente pasienter.

Tid før forbedring varierer fra 3 til 6 måneder avhengig av type glomerulopati. Behandlingen med Sandimmun Neoral bør avbrytes dersom tilfredsstillende effekt ikke er oppnådd innen denne tiden av forbedringsperioden.

Dosene må justeres individuelt etter effekt (proteinuri) og sikkerhet, men bør ikke overskride 5 mg/kg/døgn hos voksne og 6 mg/kg/døgn hos barn.

Ved vedlikeholdsbehandling bør dosen gradvis reduseres til laveste effektive dose.

### *Revmatoid artritt*

I de første 6 ukene av behandlingen anbefales oral dose på 3 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Dersom tilfredsstillende effekt ikke oppnås, kan den daglige dosen økes gradvis avhengig av tolerabilitet, men bør ikke overskride 5 mg/kg. For å oppnå full effekt kan opptil 12 ukers behandling med Sandimmun Neoral være nødvendig.

Ved vedlikeholdsbehandling må dosen titreres individuelt til den laveste effektive nivået med hensyn til tolerabilitet.

Sandimmun Neoral kan gis i kombinasjon med lavdose kortikosteroider og/eller ikke-inflammatoriske legemidler (NSAIDs) (se pkt. 4.4). Sandimmun Neoral kan også kombineres med en lav ukentlig dose metotreksat hos pasienter som ikke har tilfredsstillende effekt av metotreksat alene, ved å gi 2,5 mg/kg Sandimmun Neoral fordelt på 2 doser per døgn initielt med mulighet for doseøkning avhengig av tolerabilitet.

### *Psoriasis*

Behandling med Sandimmun Neoral skal initieres av lege med erfaring i diagnose og behandling av psoriasis. På grunn av stor sykdomsvariasjon må behandlingen individualiseres. For å oppnå remisjon anbefales initialdose på 2,5 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Dersom ingen forbedring sees etter 1 måned kan dosen økes gradvis, men bør ikke overskride 5 mg/kg/døgn. Behandlingen bør avsluttes hos pasienter med utilstrekkelig respons på psoriasis lesjoner etter 6 uker med 5 mg/kg/døgn eller hos pasienter hvor effektiv dose ikke er forenlig med de etablerte retningslinjer for sikkerhet (se pkt. 4.4).

Initialdose på 5 mg/kg/døgn kan gis hos pasienter der rask forbedring er nødvendig for tilstanden. Når tilfredsstillende effekt er oppnådd, kan Sandimmun Neoral seponeres og påfølgende tilbakefall håndteres med reintroduksjon av Sandimmun Neoral med den samme effektive dosen som tidligere. Hos enkelte pasienter kan det være nødvendig med kontinuerlig vedlikeholdsbehandling.

Ved vedlikeholdsbehandling må dosen titreres individuelt til den laveste effektive konsentrasjonen, og bør ikke overskride 5 mg/kg/døgn.

### *Atopisk dermatitt*

Behandling med Sandimmun Neoral skal initieres av lege med erfaring i diagnose og behandling av atopisk dermatitt. På grunn av stor sykdomsvariasjon må behandlingen individualiseres. Anbefalt doseringsområde er 2,5 til 5 mg/kg/døgn fordelt på 2 orale doser. Dersom initialdosen på 2,5 mg/kg/døgn ikke gir

tilfredsstillende effekt innen 2 uker, kan dosen raskt økes til maks. 5 mg/kg/døgn. I svært alvorlige tilfeller er det mest sannsynlig at rask og tilstrekkelig kontroll oppnås med en initialdose på 5 mg/kg/døgn. Straks tilfredsstillende respons er oppnådd, bør dosen reduseres gradvis og hvis det er mulig bør Sandimmun Neoral seponeres. Påfølgende tilbakefall kan håndteres med en videre behandling med Sandimmun Neoral.

Selv om behandling på 8 uker kan være tilstrekkelig for å oppnå remisjon, har behandling opptil 1 år vist å være effektivt og godt tolerert, forutsatt at retningslinjer for monitorering er fulgt.

#### Bytte fra Sandimmun til Sandimmun Neoral

Tilgjengelige data indikerer at trough-konsentrasjoner av ciklosporin i fullblod er sammenlignbare etter et 1:1 bytte fra Sandimmun til Sandimmun Neoral. Hos flere pasienter kan høyere toppkonsentrasjoner ( $C_{max}$ ) og økt eksponering overfor virkestoffet (AUC) likevel forekomme. Hos en liten prosentandel av pasientene er disse endringene mer tydelige og kan være av klinisk signifikans. Absorpsjonen av ciklosporin fra Sandimmun Neoral er i tillegg mindre variabel og korrelasjonen mellom ciklosporin trough-konsentrasjoner og eksponering (gitt som AUC) er sterkere enn med Sandimmun.

Siden et bytte mellom Sandimmun til Sandimmun Neoral kan resultere i økt eksponering overfor ciklosporin, må følgende retningslinjer overholdes:

Hos transplanterte pasienter bør Sandimmun Neoral startes med samme daglige dose som tidligere ble brukt av Sandimmun. Trough-konsentrasjoner av ciklosporin i fullblod bør monitoreres i starten innen 4 til 7 dager etter bytte til Sandimmun Neoral. I tillegg bør kliniske sikkerhetsparametere som nyrefunksjon og blodtrykk måles i de første 2 månedene etter byttet. Dersom trough-blodkonsentrasjonene av ciklosporin er utenfor terapeutisk område, og/eller forverring av kliniske sikkerhetsparametre inntreffer, bør dosen justeres deretter.

Hos pasienter behandlet for andre indikasjoner enn transplantasjon, bør Sandimmun Neoral startes med samme dosen som ble brukt ved Sandimmun. Nyrefunksjon og blodtrykk bør måles 2, 4, og 8 uker etter byttet. Dersom blodtrykk signifikant overgår nivået før byttet eller dersom eGFR reduseres med mer enn 25 % under den målte verdien før Sandimmunbehandling, bør dosen reduseres (se også "Ytterligere forsiktighetsregler" i pkt. 4.4). Ved tilfelle av uventet toksisitet eller ineffektivitet av ciklosporin bør trough-blodkonsentrasjon også monitoreres.

#### Bytte mellom orale formuleringer av ciklosporin

Bytte fra en oral ciklosporinformulering til en annen bør gjøres under tilsyn av lege og inkludere monitorering av blodkonsentrasjoner av ciklosporin for transplanterte pasienter.

#### Spesielle populasjoner

##### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

Alle indikasjoner

Ciklosporin undergår minimal renal eliminasjon og farmakokinetikken påvirkes ikke nevneverdig av nedsatt nyrefunksjon (se pkt 5.2). På grunn av nefrotoksisk potensial (se pkt. 4.8) er likevel nøye monitorering av nyrefunksjon anbefalt (se pkt. 4.4).

##### *Andre indikasjoner enn transplantasjon*

Med unntak av pasienter som behandles for nefrotisk syndrom, bør ikke pasienter med nedsatt nyrefunksjon bruke ciklosporin (se underpunkt om Forsiktighetsregler ved andre indikasjoner enn transplantasjon i pkt. 4.4). Hos pasienter med nefrotisk syndrom med nedsatt nyrefunksjon, bør startdosen ikke overskride 2,5 mg/kg/døgn.

##### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Ciklosporin undergår omfattende metabolisme i lever. Ca. 2 til 3 ganger økning i ciklosporineksponering kan observeres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Dosereduksjon kan være nødvendig hos pasienter med alvorlig leversikt for å opprettholde blodkonsentrasjoner innenfor anbefalt terapeutisk område (se pkt. 4.5 og 5.2). Det anbefales at ciklosporin blodnivåer monitoreres inntil stabile nivåer nås.

### Pediatrisk populasjon

Kliniske studier har inkludert barn fra 1-årsalderen. I flere studier har pediatriske pasienter hatt behov for og tolerert høyere dose ciklosporin per kg kroppsvekt enn voksne.

Bruk av Sandimmun Neoral hos barn ved andre indikasjoner enn transplantasjon og nefrotisk syndrom kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).

### Eldre (65 år og eldre)

Det er begrenset erfaring med bruk av Sandimmun Neoral hos eldre.

I kliniske studier med ciklosporin ved revmatoid artritt var pasientene som var 65 år og eldre mer disponert for å utvikle systolisk hypertensjon, og var mer disponert for økning i serumkreatinin  $\geq 50$  % over utgangsverdi etter 3 til 4 måneders behandling.

Hos eldre pasienter bør behandlingen startes forsiktig med den laveste anbefalte startdosen, da det hos denne pasientgruppen er en økt hyppighet av nedsatt lever, nyre- eller hjertefunksjon, underliggende sykdomstilstander eller samtidig legemiddelbehandling og økt mottakelighet for infeksjoner.

### Administrasjonsmåte

#### Oral bruk

Sandimmun Neoral miksturen bør fortynnes, fortrinnsvis med appelsin- eller eplejuice. Annen drikk som f.eks. mineralvann kan også benyttes i henhold til individuell smak. Miksturen bør ristes godt umiddelbart før den tas. På grunn av mulig interferens med det cytokrom P450-avhengige enzymesystemet bør grapefrukt eller grapefruktjuice unngås. Målesprøyten bør ikke komme i kontakt med væsken som legemidlet fortynnes i. Sprøyten skal ikke skylles, men tørkes med en ren papirserviett (Se pkt. 6.6).

#### *Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet*

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kombinasjon med preparater som inneholder *Hypericum perforatum* (Johannesurt) (se pkt. 4.5).

Kombinasjon med legemidler som er substrater for den multimedikamentelle efflukstransportøren P-glykoprotein eller organiske aniontransportørproteiner (OATP) og hvor forhøyede plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser, f.eks. bosentan, dabigatran etexilat og aliskiren (se pkt. 4.5).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Medisinsk overvåkning

Sandimmun Neoral bør bare forskrives av leger med erfaring innen immunsuppressiv behandling og som kan gi adekvat oppfølging; regelmessige fysiske undersøkelser, måling av blodtrykk og kontroll av laboratorie sikkerhetsparametre. Transplanterte pasienter som behandles med ciklosporin bør gå til kontroll der det finnes adekvat medisinsk oppfølging og laboratoriefasiliteter. Legen som er ansvarlig for vedlikeholdsbehandlingen må få nødvendig informasjon for oppfølging av pasienten.

### Lymfom og andre maligniteter

Ciklosporin kan, som andre immunsuppressive legemidler, øke risikoen for utvikling av lymfom og andre maligniteter, særlig i huden. Økt risiko ser i større grad ut til å være knyttet til behandlingens lengde og grad av immunsuppresjon, enn hvilket legemiddel som er brukt.

Behandlingsregimer med flere immunsuppressive legemidler (inkludert ciklosporin) kan føre til lymfoproliferative sykdommer og solide tumorer, noen med rapportert dødelig utgang, og bør derfor brukes med forsiktighet.

På grunn av faren for maligniteter i huden bør pasientene som bruker Sandimmun Neoral beskyttes mot mye sol, spesielt pasienter som behandles for psoriasis eller atopisk dermatitt bør rådes til å unngå mye ubeskyttet solesponering og behandling med UVB-stråling eller PUVA fotokjemoterapi bør unngås.

### Infeksjoner

Ciklosporin kan, som andre immunsuppressive legemidler gjøre pasientene mer mottakelige for bakterielle-, sopp-, parasitt- og virusinfeksjoner, ofte med opportunistiske patogener. Aktivisering av latente polyomavirusinfeksjoner som kan føre til polyomavirus assosiert nefropati (PVAN), særlig BK-virus nefropati (BKVN), eller til JC-virus assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har blitt observert hos pasienter som bruker ciklosporin. Disse tilstandene er ofte relatert til en høy total immunsuppressiv byrde og bør vurderes som differensialdiagnose hos immunsupprimerte pasienter som får dårligere nyrefunksjon eller nevrologiske symptomer. Alvorlige og/eller fatale utfall er rapportert. Effektive forebyggende og terapeutiske tiltak skal igangsettes, spesielt for pasienter som står på langtidsbehandling med flere ulike immunsuppressive legemidler.

### Nyretoksisitet

En vanlig og potensiell alvorlig komplikasjon som kan oppstå ved behandling med Sandimmun Neoral, er økning i serumkreatinin og urinstoff. Disse funksjonelle forandringene er doseavhengige og er i utgangspunktet reversible, og responderer vanligvis på dosereduksjon. Ved langtidsbehandling kan noen pasienter utvikle strukturelle forandringer i nyrene (f.eks. interstitiell fibrose), som hos nyretransplanterte pasienter må differensieres fra forandringer som skyldes kronisk reaksjon. Hyppig monitorering av nyrefunksjonen er derfor påkrevd i henhold til lokale retningslinjer for den gjeldende indikasjonen (se pkt. 4.2 og 4.8).

### Levertoksisitet

Sandimmun Neoral kan også gi doseavhengige, reversible økninger i serum bilirubin og av og til økning i leverenzymene (se pkt. 4.8). Etter markedsføring er det rapportert om levertoksisitet og leverskade, inkludert kolestase, gulsott, hepatitt og leversvikt hos pasienter som har blitt behandlet med ciklosporin. De fleste rapportene gjaldt pasienter med betydelig komorbiditet, underliggende tilstander og andre konfunderende faktorer, inkl. infeksjonskomplikasjoner og samtidig bruk av legemidler med levertoksisk potensial. Fatale utfall er rapportert i enkelte tilfeller, hovedsakelig hos transplanterte pasienter (se pkt. 4.8). Nøye monitorering av parametre som vurderer leverfunksjonen er påkrevd og unormale verdier kan gjøre dosereduksjon nødvendig (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Eldre (65 år og eldre)

Hos eldre pasienter bør nyrefunksjonen monitoreres ekstra nøye.

### Monitorering av ciklosporinnivå (se pkt. 4.2)

Ved bruk av Sandimmun Neoral hos transplanterte pasienter er rutinemessig monitorering av ciklosporinnivå i blod et viktig sikkerhetstiltak. For monitorering av ciklosporinnivå i fullblod er et spesifikt monoklonalt antistoff (måling av modersubstans) å foretrekke; en HPLC-metode som også måler modersubstans kan også benyttes. Dersom plasma eller serum benyttes, bør en standard separasjonsprotokoll (tid og temperatur) følges. For initiell overvåking av levertransplanterte pasienter bør enten det spesifikke monoklonale antistoffet benyttes, alternativt parallelle målinger med både spesifikt og uspesifikt monoklonalt antistoff, for å sikre at doseringen gir tilstrekkelig immunsuppresjon.

Hos ikke-transplanterte pasienter anbefales det å monitorere ciklosporinnivået i blod av og til, f.eks. når Sandimmun Neoral gis samtidig med substanser som interfererer med farmakokinetikken til ciklosporin, eller ved uvanlig klinisk respons (f.eks. mangel på effekt eller økt intoleranse for legemidler slik som renal dysfunksjon).

Det understrekes at ciklosporinkonsentrasjonen i blod, plasma eller serum bare er en av mange faktorer som bidrar til pasientens kliniske status. Måleresultatene bør derfor bare brukes veiledende sammen med andre kliniske funn og laboratorieparametre.

### Hypertensjon

Regelmessig måling av blodtrykk er nødvendig under behandling med Sandimmun Neoral. Dersom hypertensjon utvikles, må egnet behandling igangsettes. Et antihypertensiva som ikke påvirker farmakokinetikken til ciklosporin er å foretrekke, f.eks. isradipin (se pkt. 4.5).

### Økning i blodlipider

Siden det har blitt rapportert at Sandimmun Neoral induserer en svak, reversibel økning i blodlipider, er bestemmelse av lipidnivået før og én måned etter behandlingsstart tilrådelig. Ved en eventuell økning i blodlipider anbefales diettrestriksjoner på fett, og dersom hensiktsmessig kan en dosereduksjon vurderes.

### Hyperkalemi

Ciklosporin øker risikoen for hyperkalemi, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet må også utvises når ciklosporin gis sammen med kaliumsparende legemidler (f.eks. kaliumsparende diuretika, ACE-hemmere, angiotensin-II-antagonister), eller kaliuminnholdende legemidler, samt diett med høyt kaliuminnhold. Det anbefales kontroll av kaliumnivået i disse tilfellene.

### Hypomagnesemi

Ciklosporin øker magnesium clearance. Dette kan føre til symptomatisk hypomagnesemi, særlig i perioden rundt transplantasjonen. Det anbefales derfor kontroll av magnesiumnivået i denne perioden, spesielt ved nevrologiske tegn/symptomer. Tilskudd av magnesium anbefales ved behov.

### Hyperurikemi

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med hyperurikemi.

### Levende, svekkede vaksiner

Vaksiner kan ha mindre effekt under behandling med ciklosporin. Bruk av levende, svekkede vaksiner bør unngås under behandling med ciklosporin (se pkt. 4.5).

### Interaksjoner

Forsiktighet bør utvises når ciklosporin gis sammen med legemidler som vesentlig øker eller reduserer plasmakonsentrasjonene av ciklosporin, gjennom hemming eller induksjon av CYP3A4 og/eller P-glykoprotein (se pkt. 4.5).

Nyretoksisitet bør monitoreres når bruk av ciklosporin initieres sammen med aktive substanser som øker ciklosporinnivåer eller med substanser som utviser nefrotoksisk synergisme (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av ciklosporin og takrolimus bør unngås (se pkt. 4.5).

Ciklosporin er en hemmer av CYP3A4, den multimedikamentelle efflukstransportøren P-glykoprotein og organiske aniontransportproteiner (OATP). Ved samtidig medisinerings av substrater av dette enzymet og/eller disse transportørene kan plasmanivået av ciklosporin øke. Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrasjon av ciklosporin og slike legemidler, eventuelt bør samtidig bruk unngås (se pkt. 4.5). Ciklosporin øker eksponeringen for HMG-CoA reduktasehemmere (statiner). Ved samtidig administrering med ciklosporin bør doseringen av statinene reduseres og samtidig bruk av visse statiner unngås i henhold til doseringsanbefalingen for respektive statin. Statinbehandling bør holdes midlertidig tilbake eller seponeres hos pasienter med tegn og symptomer på myopati, eller hos de som har risikofaktorer som predisponerer for alvorlig nyreskade, inkludert nyresvikt sekundært til rhabdomyolyse (se pkt. 4.5).

Etter samtidig administrasjon av ciklosporin og *lerkanidipin* var det en tredobbel økning i lerkanidipin AUC mens ciklosporin AUC økte med 21 %. Samtidig bruk av ciklosporin og lerkanidipin bør derfor unngås. Administrasjon av ciklosporin 3 timer etter lerkanidipin resulterte ikke i noen endring i lerkanidipin AUC,

men ciklosporin AUC økte med 27 %. Denne kombinasjonen bør derfor gis med forsiktighet med et intervall på minst 3 timer.

#### Spesielle hjelpestoffer: Polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje

Sandimmun Neoral inneholder polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje som kan forårsake magebesvær og diaré.

#### Spesielle hjelpestoffer: Etanol

Sandimmun Neoral inneholder ca. 12 vol-% etanol. En dose Sandimmun Neoral på 500 mg inneholder ca. 500 mg etanol som tilsvarer omtrent 15 ml øl eller 5 ml vin. Dette kan være skadelig for alkoholmisbrukere og må også tas hensyn til hos gravide og ammende kvinner, hos pasienter med leversykdommer eller epilepsi, eller dersom legemidlet gis til barn.

#### Ytterligere forsiktighetsregler ved andre indikasjoner enn transplantasjon

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon (unntatt pasienter med nefrotisk syndrom med svekket nyrefunksjon innenfor akseptabelt område), ukontrollert hypertensjon, ukontrollerte infeksjoner eller maligne tilstander bør ikke behandles med ciklosporin.

Før behandlingsstart bør en pålitelig baselinevurdering av nyrefunksjonen etableres ved minst to målinger av eGFR. Nyrefunksjonen må kontrolleres hyppig gjennom behandlingen for riktig dosejustering (se pkt. 4.2).

#### Ytterligere forsiktighet ved endogen uveitt

Sandimmun Neoral bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nevrologisk Behçet' syndrom. Nevrologisk tilstand hos disse pasientene bør overvåkes nøye.

Det er kun begrenset erfaring med bruk av Sandimmun Neoral hos barn med endogen uveitt.

#### Ytterligere forsiktighetsregler ved nefrotisk syndrom

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, bør initialdose på 2,5 mg/kg/døgn brukes, og nyrefunksjonen må overvåkes spesielt nøye.

Det kan i enkelte tilfeller være vanskelig å skille mellom Sandimmun Neoral-indusert nyrepåvirkning og reduksjon av nyre. Dette forklarer hvorfor man i sjeldne tilfeller har observert strukturelle forandringer i nyrene assosiert til Sandimmun Neoral, uten å ha observert økning i serumkreatinin. Nyrebiopsi bør vurderes hos pasienter med steroidavhengig "minimal change nephropathy" dersom pasienten er behandlet med Sandimmun Neoral i mer enn 1 år.

Maligniteter (inkl. Hodgkin's lymfom) er sett hos pasienter med nefrotisk syndrom behandlet med immunsuppressive legemidler (inkludert ciklosporin).

#### Ytterligere forsiktighetsregler ved revmatoid artritt

Etter 6 måneders behandling, må nyrefunksjonen vurderes hver 4-8 uke avhengig av sykdommens stabilitet, annen samtidig medikamentell behandling og andre sykdommer. Hyppigere kontrollmålinger må foretas når dosen av Sandimmun Neoral økes, eller når samtidig behandling med NSAID initieres eller dosejusteres.

Det kan også bli nødvendig å avbryte behandlingen dersom hypertensjon som utvikles under behandling med Sandimmun Neoral ikke lar seg kontrollere medikamentelt.

Ved langtidsbehandling med immunsuppressive legemidler, må en være oppmerksom på økt risiko for lymfoproliferative sykdommer. Særlig forsiktighet bør utvises dersom Sandimmun Neoral brukes i kombinasjon med metotreksat.

#### Ytterligere forsiktighetsregler ved psoriasis

Det kan bli nødvendig å avbryte behandlingen dersom hypertensjon som utvikles under behandling med Sandimmun Neoral ikke lar seg kontrollere medikamentelt.

Eldre pasienter bør kun behandles hvis de har invalidiserende psoriasis og nyrefunksjonen bør kontrolleres spesielt nøye.

Det er kun begrenset erfaring med bruk av Sandimmun Neoral hos barn med psoriasis.

Det har vært rapportert om utvikling av maligne tilstander (spesielt i huden) hos psoriatikere som behandles med ciklosporin, så vel som med konvensjonelle immunsuppressive midler. Det bør tas biopsi av hudlesjoner som ikke er typiske for psoriasis, men som mistenkes å være maligne/premaligne, før behandling med Sandimmun Neoral startes. Hos pasienter med maligne eller premaligne hudforandringer, bør Sandimmun Neoral kun brukes etter at lesjonene er behandlet og dersom andre terapialternativer ikke er aktuelle.

Hos noen få psoriasispatienter behandlet med Sandimmun Neoral har lymfoproliferative tilstander forekommet, men tilstandene har respondert på rask seponering.

Pasienter som bruker Sandimmun Neoral bør unngå samtidig behandling med UVB stråler eller PUVA fotokjemoterapi.

#### Ytterligere forsiktighetsregler ved atopisk dermatitt

Det kan bli nødvendig å avbryte behandlingen dersom hypertensjon som utvikles under behandling med Sandimmun Neoral ikke lar seg kontrollere medikamentelt.

Det er kun begrenset erfaring med bruk av Sandimmun Neoral hos barn med atopisk dermatitt.

Eldre pasienter bør kun behandles hvis de har invalidiserende atopisk dermatitt og nyrefunksjonen bør kontrolleres spesielt nøye.

Benign lymfadenopati er ofte assosiert med oppblussing av atopisk dermatitt, og forsvinner alltid spontant eller ved en generell bedring av sykdommen.

Lymfadenopatien bør følges nøye dersom den oppdages i forbindelse med ciklosporinbehandling.

Vedvarende lymfadenopati, til tross for bedret atopisk dermatitt, bør undersøkes ved biopsi for å sikre fravær av lymfom.

En aktiv herpes simplex infeksjon bør være tilhelet før behandlingsstart med Sandimmun Neoral, men skulle den oppstå under behandlingen er seponering kun nødvendig hvis infeksjonen er alvorlig.

Hudinfeksjoner med *Staphylococcus aureus* er ikke en absolutt kontraindikasjon for Sandimmun Neoral, men bør kontrolleres med et passende antibakterielt middel. Oral erytromycin kan gi en økning i blodkonsentrasjonen av ciklosporin (Se pkt. 4.5), og bør derfor unngås. Finnes det ikke noe alternativ, må blodkonsentrasjonen av ciklosporin, nyrefunksjonen og eventuelle andre bivirkninger av ciklosporin følges nøye.

Pasienter som bruker Sandimmun Neoral bør unngå samtidig behandling med UVB stråler eller PUVA fotokjemoterapi.

#### Bruk hos barn ved andre indikasjoner enn transplantasjon

Med unntak av behandling for nefrotisk syndrom, foreligger det ikke tilstrekkelig erfaring fra behandling med Sandimmun Neoral hos barn. Bruk hos barn under 16 år for andre indikasjoner enn transplantasjon og nefrotisk syndrom kan derfor ikke anbefales.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### Legemiddelinteraksjoner



Av de mange legemidlene som er rapportert til å interagere med ciklosporin, er kun legemidler med tilstrekkelig dokumenterte og klinisk relevante interaksjoner nevnt nedenfor.

Forskjellige legemidler kan øke eller senke ciklosporinnivået i plasma eller fullblod, vanligvis ved hemming eller induksjon av enzymene involvert i metabolismen av ciklosporin, spesielt CYP3A4.

Ciklosporin er også en inhibitor av CYP3A4, multisubstratpumpen P-glykoprotein og organisk anion transportørproteiner (OATP) og kan øke plasmanivåer av legemidler som er substrater av dette enzymet og/eller transportereren.

Legemidler som senker eller øker biotilgjengeligheten av ciklosporin: Hos transplanterte pasienter er hyppige målinger av ciklosporinnivået og, om nødvendig, dosejustering av ciklosporin påkrevd, spesielt når det andre legemidlet introduseres eller seponeres. Hos ikke-transplanterte pasienter er sammenhengen mellom blodkonsentrasjon og klinisk effekt mindre veletablert. Dersom legemidler som øker ciklosporinnivåer gis samtidig kan hyppig kontroll av nyrefunksjonen og nøye monitorering av ciklosporinrelaterte bivirkninger være mer hensiktsmessig enn blodkonsentrasjonsmålinger.

#### Legemidler som reduserer ciklosporinnivået

Alle indukere av CYP3A4 og/eller P-glykoprotein forventes å redusere ciklosporinnivået. Eksempler på legemidler som reduserer ciklosporinnivået er:

*Barbiturater, karbamazepin, okskarbazepin, fenytoin, nafcillin, sulfadimin i.v., probucol, orlistat, hypericum perforatum (Johannesurt), tiklopidin, sulfinyprazon, terbinafin, bosentan.*

Preparater som inneholder *Hypericum perforatum* (Johannesurt) må ikke brukes samtidig med Sandimmun Neoral på grunn av risikoen for reduserte nivåer av ciklosporin i blodet og dermed redusert effekt (se pkt. 4.3).

*Rifampicin* inducerer tarm- og levermetabolisme av ciklosporin. Ved samtidig administrering kan det være nødvendig å øke ciklosporindosene 3-5 ganger.

*Oktreotid* reduserer oral absorpsjon av ciklosporin, og det kan være nødvendig å øke ciklosporindosen med 50 %, eller bytte til intravenøs administrasjon.

#### Legemidler som øker ciklosporinnivået

Alle inhibitorer av CYP3A4 og/eller P-glykoprotein kan føre til økte nivåer av ciklosporin. Eksempler er: *Nikardipin, metoklopramid, orale antikonsepsjonsmidler, metylprednisolon (høy dose), allopurinol, kolinsyre og dets derivater, proteasehemmere, imatinib, kolkisin, nefazodon.*

*Makrolidantibiotika: Erytromycin* kan øke ciklosporineksponering 4-7 ganger, og fører noen ganger til nefrotoksisitet. *Klaritromycin* har vært rapportert å fordoble ciklosporineksponeringen. *Azitromycin* øker ciklosporinnivået med ca. 20 %.

*Azolanantibiotika: Ketokonazol, flukonazol, itrakonazol og vorikonazol* kan mer enn doble ciklosporineksponeringen.

*Verapamil* øker blodkonsentrasjonene av ciklosporin 2-3 ganger.

Samtidig administrering med *telaprevir* førte til ca. 4,64 ganger økning i normalisert eksponering (AUC) av ciklosporindosen.

*Amiodaron* øker plasmakonsentrasjonen til ciklosporin vesentlig samtidig med en økning i serumkreatinin. Denne interaksjonen kan oppstå lenge etter seponering av amiodaron, på grunn av dens svært lange halveringstid (ca. 50 dager).

*Danazol* har blitt rapportert å øke blodkonsentrasjonene av ciklosporin med ca. 50 %.

*Diltiazem* (ved doser på 90 mg/dag) kan øke plasmakonsentrasjonene av ciklosporin opptil 50 %.

*Imatinib* kan øke ciklosporineksponering og  $C_{\max}$  med rundt 20 %.

#### Interaksjon med mat

Samtidig inntak av grapefrukt og grapefruktjuice kan øke biotilgjengeligheten av ciklosporin.

#### Kombinasjoner med økt risiko for nefrotoksisitet

Forsiktighet må utvises når ciklosporin tas sammen med andre legemidler som kan utvise nefrotoksisk synergisme, f.eks.: *Aminoglykosider* (inkl. *gentamycin*, *tobramycin*), *amfotericin B*, *ciprofloksacin*, *vankomycin*, *trimetoprim* (+ *sulfametoksazol*), *fibratderivater* (f.eks. *bezafibrat*, *fenofibrat*), *NSAIDs* (inkludert *diklofenak*, *naproksen*, *sulindak*), *melfalan*, *histaminerge H<sub>2</sub>-reseptorantagonister* (f.eks. *cimetidin*, *ranitidin*), *metotreksat* (se pkt. 4.4).

Ved samtidig bruk av legemidler som utviser nefrotoksisk synergisme bør nyrefunksjonen kontrolleres ofte. Dersom nyrefunksjonen svekkes signifikant, bør dosen av det andre legemidlet reduseres eller alternativ behandling vurderes.

Samtidig bruk av ciklosporin og takrolimus bør unngås på grunn av risiko for nefrotoksisitet og farmakokinetiske interaksjoner via CYP3A4 og/eller P-gp (se pkt. 4.4).

#### Effekt av ciklosporin på andre legemidler

Ciklosporin er en hemmer av CYP3A4, den multimedikamentelle efflukstransportøren P-glykoprotein (P-gp) og organiske aniontransportørproteiner (OATP). Samtidig administrasjon av ciklosporin og legemidler som er substrater for CYP3A4, P-gp og OATP kan øke plasmanivået av de samtidig administrerte legemidlene som er substrater av dette enzymet og/eller transportørene.

Noen eksempler er listet opp under:

Ciklosporin kan nedsette clearance av *digoksin*, *kolkisin*, *HMG-CoA reduktasehemmere* (*statiner*) og *etoposid*. Dersom noen av disse legemidlene brukes samtidig med ciklosporin kreves det nøye klinisk oppfølging for å tidlig kunne oppdage toksiske manifestasjoner av legemidlene etterfulgt av dosereduksjon eller seponering. Ved samtidig administrering med ciklosporin bør doseringen av disse statinene reduseres og samtidig bruk av visse statiner unngås i henhold til doseringsanbefalingen for respektive statin. Endringer i eksponeringen for vanlig brukte statiner sammen med ciklosporin er oppsummert i Tabell 1. Statinbehandlingen bør enten holdes midlertidig tilbake eller seponeres hos pasienter med tegn og symptomer på myopati, eller med risikofaktorer for alvorlig nyreskade, inkludert nyresvikt, sekundært til rabdomyolyse.

Tabell 1 Sammenheng av eksponeringsendringer av vanlig brukte statiner sammen med ciklosporin

Statin	Tilgjengelige doser	Antall ganger endring i eksponering med ciklosporin
Atorvastatin	10-80 mg	8-10
Simvastatin	10-80 mg	6-8
Fluvastatin	20-80 mg	2-4
Lovastatin	20-40 mg	5-8
Pravastatin	20-80 mg	5-10
Rosuvastatin	5-40 mg	5-10
Pitavastatin	1-4 mg	4-6

Forsiktighet bør utvises når ciklosporin gis sammen med lerkandipin (se pkt. 4.4).

Etter samtidig bruk av ciklosporin og aliskiren økte  $C_{max}$  for aliskiren, et P-gP-substrat, omtrent 2,5 ganger og AUC økte omtrent 5 ganger. Ciklosporins farmakokinetiske profil endres imidlertid ikke signifikant. Samtidig administrering av ciklosporin og aliskiren er ikke anbefalt (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling med dabigatran etexilat anbefales ikke pga. ciklosporin sin hemmende effekt på P-gp (se pkt. 4.3).

Samtidig behandling med *nifedipin* kan føre til økt forekomst av gingival hyperplasi sammenlignet med bruk av ciklosporin alene.

Samtidig bruk av *diklofenak* og ciklosporin kan føre til en signifikant økning i biotilgjengeligheten av diklofenak, med mulig reversibel svekkelse av nyrefunksjonen som konsekvens av dette. Den økte biotilgjengeligheten av diklofenak skyldes trolig en redusert "first-pass" effekt. NSAIDs som utøver en høy first-pass metabolisme (f.eks. diklofenak) bør gis i lavere doser når de brukes sammen med ciklosporin. Dersom NSAIDs med lav first-pass effekt (f.eks. acetylsalicylsyre) gis sammen med ciklosporin forventes ikke økning i biotilgjengelighet av disse.

Forhøyet nivå av serumkreatinin ble observert i studier der full dose ciklosporin mikroemulsjon ble kombinert med *everolimus* eller *sirolimus*. Denne effekten er ofte reversibel ved reduksjon av ciklosporindosen. Everolimus og sirolimus hadde bare en mindre effekt på farmakokinetikken til ciklosporin. Samtidig administrering av ciklosporin medførte signifikant økning av blodnivåene av everolimus og sirolimus.

Forsiktighet må utvises ved samtidig bruk av *kaliumsparende legemidler* (f.eks. *kaliumsparende diuretika*, *ACE-hemmere*, *angiotensin-II-antagonister*) eller *legemidler som inneholder kalium*, da disse kan føre til en signifikant økning i serumkalium (se pkt. 4.4).

Ciklosporin kan øke plasmakonsentrasjonen av *repaglinid* og dermed øke risikoen for hypoglykemi.

Samtidig bruk av *bosentan* og ciklosporin hos friske frivillige førte til flere ganger økning i bosentaneksponering og 35 % reduksjon i ciklosporineksponering. Samtidig bruk av ciklosporin med bosentan er ikke anbefalt (se over under avsnittet «Legemidler som reduserer ciklosporinnivået» og pkt. 4.3).

Flere doser av *ambrisentan* og ciklosporin hos friske frivillige ga en ca. en 2-ganger økning i ambrisentan eksponering, mens ciklosporin eksponeringen økte marginalt (ca. 10 %).

Det ble observert en signifikant økning i eksponering av *antrasyklinantibiotika* (f.eks. *doksorubicin*, *mitoksantron*, *daunorubicin*) hos onkologipasienter ved samtidig intravenøs administrasjon av antrasyklinantibiotika og svært høye doser ciklosporin.

Under behandling med ciklosporin kan vaksinerings være mindre effektivt, og bruk av levende attenuerte vaksiner bør unngås.

#### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter hos rotte og kanin.

Det er begrenset erfaring ved bruk av Sandimmun Neoral hos gravide kvinner. Det er økt risiko for premature fødsler (<37 uker) hos gravide kvinner som behandles med immunsuppressive legemidler, inkludert ciklosporin og ciklosporin-inneholdende behandlingsregimer etter transplantasjon.

Et begrenset antall observasjoner hos barn opptil 7 år som ble eksponert for ciklosporin i livmoren, er tilgjengelig. Disse barna hadde normal nyrefunksjon og normalt blodtrykk. Det finnes imidlertid ingen adekvate og godt kontrollerte studier hos gravide kvinner, og Sandimmun Neoral bør derfor ikke brukes under graviditet, unntatt i tilfeller der fordelene hos moren oppveier en mulig risiko hos fosteret. Alkoholinnholdet i Sandimmun Neoral bør også tas i betraktning hos gravide kvinner (se pkt. 4.4).

#### Amming

Ciklosporin skilles ut i morsmelk. Alkoholinnholdet i Sandimmun Neoral bør også tas i betraktning hos ammende kvinner (se pkt. 4.4). Mødre som behandles med Sandimmun Neoral bør ikke amme på grunn av mulige alvorlige bivirkninger som Sandimmun Neoral kan forårsake hos nyfødte/spedbarn som ammes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med legemidlet skal avsluttes/unngås.

#### Fertilitet

Det er begrenset data for Sandimmun Neoral vedrørende påvirkning på fertilitet hos mennesker. (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det finnes ingen tilgjengelige data for Sandimmun Neoral vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofil

Bivirkninger hovedsaklig observert i kliniske studier og forbundet med bruk av ciklosporin inkluderer nedsatt nyrefunksjon, tremor, hirsutisme, hypertensjon, diaré, anoreksi, kvalme og brekninger.

Mange bivirkninger relatert til ciklosporinbehandling er doseavhengige og responderer på dosereduksjon. For de ulike indikasjonene er bivirkningene hovedsakelig de samme, men insidens og alvorlighetsgrad varierer. Ved transplantasjon kreves en høyere initialdose og lengre vedlikeholdsbehandling enn for de andre indikasjonene, som en konsekvens av dette er bivirkningene vanligvis hyppigere og mer alvorlig hos transplanterte pasienter.

Anafylaktiske reaksjoner har blitt observert etter intravenøs administrasjon (se pkt. 4.4).

#### Infeksjoner og infestasjoner:

Pasienter som får immunsuppressiv behandling, inkludert ciklosporin og ciklosporin-inneholdende behandlingsregimer, har økt risiko for infeksjon (viral, bakteriell, fungal, parasittisk) (se pkt. 4.4) Både generalisert og lokal infeksjon kan forekomme. Pre-eksisterende infeksjoner kan forverres og reaktivering av polyomavirusinfeksjoner kan føre til polyomavirus assosiert nefropati (PVAN) eller til JC-virus assosiert progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Alvorlige og/eller fatale utfall har blitt rapportert.

#### Neoplasmer benigne, maligne og uspesifiserte (inkludert cyster og polypper)

Pasienter som får immunsuppressiv behandling, inkludert ciklosporin og ciklosporin-inneholdende behandlingsregimer, har økt risiko for å utvikle lymfomer eller lymfoproliferative sykdommer og andre maligniteter, særlig i huden. Frekvensen av maligniteter øker med intensitet og varighet av behandling (se pkt. 4.4). Noen maligniteter kan være fatale.

#### Oppsummering av bivirkninger fra kliniske studier i tabell

Bivirkninger fra kliniske studier (Tabell 1) er oppsummert etter MedDRA organklassesystemet. Bivirkningene er rangert etter hyppighet innenfor hver organklasse, med de mest hyppige bivirkningene først. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter synkende alvorlighetsgrad. I tillegg er de tilsvarende frekvenskategoriene for hver bivirkning basert på følgende konvensjon (CIOMS III): svært

vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\,000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

### Tabell 1: Bivirkninger fra kliniske studier

#### Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige	Leukopeni
Mindre vanlige	Trombocytopeni, anemi
Sjeldne	Hemolytisk uremisk syndrom, mikroangiopatisk anemi
Ikke kjent*	Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopenisk purpura

#### Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Svært vanlige	Hyperlipidemi
Vanlige	Hyperglykemi, anoreksi, hyperurikemi, hyperkalemi, hypomagnesemi

#### Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige	Tremor, hodepine
Vanlige	Konvulsjon, parestesi
Mindre vanlige	Encefalopati inkludert Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES), tegn og symptomer på konvulsjon, forvirring, desorientering, nedsatt mottagelighet, agitasjon, søvnløshet, synsforstyrrelser, kortikal blindhet, koma, parese og cerebellar ataksi
Sjeldne	Motorisk polyneuropati
Svært sjeldne	Ødem i optisk disk, inkludert papillødem med mulig synssvekkelse, sekundært til benign intrakraniell hypertensjon
Ikke kjent*	Migrene

#### Karsykdommer

Svært vanlige	Hypertensjon
Vanlige	Rødme

#### Gastrointestinale sykdommer

Vanlige	Kvalme, brekninger, magesvær/smerter, diaré, gingival hyperplasi, magesår
Sjeldne	Pankreatitt

#### Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige	Unormal leverfunksjon (se pkt. 4.4)
Ikke kjent*	Levertoksisitet og leverskade inkludert gulsott, hepatitt og leversvikt, med noen fatale utfall (se pkt. 4.4)

#### Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige	Hirsutisme
Vanlige	Akne, hypertrikose
Mindre vanlige	Allergisk utslett

#### Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige	Myalgi, muskelkramper
Sjeldne	Muskelsvakhet, myopati,

#### Sykdommer i nyre- og urinveier

Svært vanlige	Nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4)
---------------	------------------------------------

#### Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Sjeldne	Menstruasjonsforstyrrelser, gynekomasti
---------	---

#### Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige	Pyreksi, tretthet
Mindre vanlige	Ødem, vektøkning

\* Bivirkninger rapportert etter markedsføring der ADR-frekvensen ikke er kjent på grunn av manglende reell denominator.

#### Andre bivirkninger rapportert etter markedsføring

Etter markedsføring er det innhentet spontanrapporter om levertoksisitet og leverskade, inkludert kolestase, gulsott, hepatitt og leversvikt hos pasienter som har blitt behandlet med ciklosporin. De fleste rapportene gjaldt pasienter med betydelig komorbiditet, underliggende tilstander og andre forstyrrende faktorer, inkludert infeksjonskomplikasjoner og samtidig bruk av legemidler med levertoksisk potensial. Fatale utfall er rapportert i enkelte tilfeller, hovedsakelig hos transplanterte pasienter (se pkt. 4.4).

### Akutt og kronisk nefrotoksisitet

Pasienter som behandles med kalsineurinhemmere (CNI), inkludert ciklosporin og ciklosporin-inneholdende behandlingsregimer har økt risiko for akutt eller kronisk nefrotoksisitet. Det har vært rapporter fra kliniske studier og etter markedsføring forbundet med Sandimmun Neoral. Tilfeller ved akutt nefrotoksisitet rapporterte forstyrrelser i ionehomeostase, slik som hyperkalemi, hypomagnesemi og hyperurikemi. Rapporterte tilfeller av kronisk morfologiske endringer inkludert arteriell hyalinose, tubulær atrofi og interstitiell fibrose (se pkt. 4.4).

### Pediatrik populasjon

Kliniske studier har inkludert barn fra 1 års alderen som brukte standard dosering av ciklosporin med en sammenlignbar sikkerhetsprofil som hos voksne.

## **4.9 Overdosering**

Oral LD<sub>50</sub> for ciklosporin er 2329 mg/kg i mus, 1480 mg/kg i rotter og >1000 mg/kg i kaniner. Intravenøs LD<sub>50</sub> er 148 mg/kg i mus, 104 mg/kg i rotter og 46 mg/kg i kaniner.

### Symptomer

Det er begrenset erfaring med akutt overdosering med ciklosporin. Orale doser med ciklosporin på opp til 10 g (ca 150 mg/kg) har blitt tolerert med relativt små kliniske konsekvenser, som for eksempel oppkast, søvnighet, hodepine, takykardi, og i noen få pasienter moderat alvorlig, reversibel svekkelse av nyrefunksjon. Alvorlige symptomer på forgiftning har imidlertid blitt rapportert etter parenteral overdosering med ciklosporin til premature nyfødte barn.

### Behandling

Ved alle tilfeller av overdose skal generelle støttetiltak følges og symptomatisk behandling gis. Forsert brekning og mageskylling kan være verdifull innen de første timene etter inntak. Ciklosporin lar seg ikke dialysere i vesentlig grad og fjernes ikke med kull hemoperfusjon.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunosuppressivum, kalsineurinhemmer. ATC-kode: L04A D01.

Ciklosporin (også kjent som ciklosporin A) er et syklisk polypeptid bestående av 11 aminosyrer. Det er et potent immunsuppressivum som i forsøksdyr forlenger overlevelsen av allogene organtransplantater av hud, hjerte, nyre, pankreas, benmarg, tynntarm eller lunge. Forsøk tyder på at ciklosporin hemmer utviklingen av cellemedierte reaksjoner, inkl. allograft immunitet, forsinket hudhypersensitivitet, eksperimentell allergisk encefalomyelitt, Freund's adjuvans artritt, "graft-versus-host disease" (GVHD) og T-celleavhengig antistoffproduksjon. På cellulært nivå hemmer det produksjon og frisetting av lymfokiner, inkl. interleukin 2 (T-celle vekstfaktor, TCGF). Ciklosporin synes å hemme hvilende lymfocytter i G<sub>0</sub>- eller G<sub>1</sub>-fasen i cellyklus, og hemmer antigen-trigget frisetting av lymfokiner fra aktiverte T-celler.

Alle tilgjengelige data tyder på at ciklosporin virker spesifikt og reversibelt på lymfocytter. I motsetning til cytostatika, undertrykker ikke ciklosporin hematopoesen og har ingen effekt på fagocytterende cellers funksjon.

Organ- og beinmargstransplantasjoner har blitt utført med godt resultat i mennesker ved bruk av ciklosporin til å forhindre avstøtning og GVHD. Ciklosporin har blitt brukt med godt resultat hos levertransplanterte pasienter som er både hepatitt C virus (HCV) positive og HCV negative. Fordelaktige effekter av ciklosporinbehandling har også blitt vist i flere tilstander som kan tenkes å ha eller har en kjent autoimmun årsak.

Pediatrik populasjon: Ciklosporin har vist effekt ved steroidavhengig nefrotisk syndrom.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Etter oral administrasjon av Sandimmun Neoral nås topp-blodkonsentrasjonene av ciklosporin innen 1-2 timer. Absolutt oral biotilgjengelighet av ciklosporin etter administrasjon av Sandimmun Neoral er 20 til 50 %. Rundt 13 og 33 % reduksjon i AUC og  $C_{max}$  ble observert når Sandimmun Neoral ble gitt sammen med et fettrikt måltid. Forholdet mellom administrert dose og eksponering (AUC) av ciklosporin er lineært innenfor det terapeutiske doseringsområdet. Inter- og intra-pasientvariasjon for AUC og  $C_{max}$  er ca. 10-20 %. Sandimmun Neoral mikstur, oppløsning og myke gelatinkapsler er bioekvivalente.

Administrasjon av Sandimmun Neoral fører til 59 % høyere  $C_{max}$  og ca. 29 % høyere biotilgjengelighet enn Sandimmun. Tilgjengelige data indikerer at ved et 1:1 bytte fra Sandimmun til Sandimmun Neoral vil trough-konsentrasjonen i fullblod være sammenlignbar og forbli i foretrukket terapeutisk område. Administrasjon av Sandimmun Neoral forbedrer doselineariteten av ciklosporineksponering ( $AUC_B$ ) Det gir en mer konsekvent absorpsjonsprofil med mindre påvirkning av samtidig matinntak eller endringer i døgnrytme enn Sandimmun.

### Distribusjon

Ciklosporin distribueres i stor grad utenfor blodbanen, med et gjennomsnittlig observert distribusjonsvolum på 3,5 l/kg. I fullblod finnes 33 til 47 % i plasma, 4 til 9 % i lymfocytter, 5 til 12 % i granulocytter og 41 til 58 % i erytrocytter. I plasma er 90 % av legemidlet bundet til plasmaproteiner, hovedsakelig til lipoproteiner.

### Biotransformasjon

Ciklosporin metaboliseres i stor grad til ca. 15 metabolitter. Metabolisme skjer hovedsakelig i leveren via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), og hovedveien for metabolisme består av mono- og dihydroksylering og N-demetylering i forskjellige posisjoner på molekylet. Alle metabolitter som er identifisert så langt inneholder intakt peptidstruktur etter modersubstansen; noen har svak immunosuppressiv aktivitet (opptil en tidel av det uendrede legemidlet).

### Eliminasjon

Eliminasjon hovedsakelig via gallen, 6 % av oral dose utskilles i urinen, kun 0,1 % utskilles i urin som uforandret legemiddel.

Det er rapportert om store variasjoner i terminal halveringstid avhengig av hvilken metode som er benyttet og hvilken populasjon som er undersøkt. Terminal halveringstid varierer fra 6,3 timer hos friske frivillige til 20,4 timer hos pasienter med alvorlig leversykdom (se pkt. 4.2 og 4.4). Eliminasjonshalveringstiden hos nyretransplanterte pasienter var ca. 11 timer, med et intervall mellom 4 og 25 timer.

### Spesielle populasjoner

#### *Pasienter med nedsatt nyrefunksjon*

I en studie utført hos pasienter med terminal nyresvikt var systemisk clearance tilnærmet to tredjedeler av gjennomsnittlig systemisk clearance hos pasienter med normal nyrefunksjon. Mindre enn 1 % av administrert dose fjernes ved dialyse.

#### *Pasienter med nedsatt leverfunksjon*

Ca. 2-3 ganger økning i ciklosporineksponering kan observeres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. I en studie utført hos pasienter med alvorlig leversykdom med cirrhose vist ved biopsi, var terminal halveringstid 20,4 timer (variasjonsbredde 10,8 til 48,0 timer) sammenlignet med 7,4 til 11,0 timer hos friske personer.

### Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske data fra pediatriske pasienter som får Sandimmun Neoral eller Sandimmun er svært begrenset. Hos 15 nyretransplanterte pasienter i alderen 3-16 år var clearance av ciklosporin i fullblod etter intravenøs administrasjon av Sandimmun  $10,6 \pm 3,7$  ml/min/kg (assay: Cyclo-trac spesifikk RIA). I en studie

på 7 nyretransplanterte pasienter i alderen 2-16 år var ciklosporinclearance mellom 9,8-15,5 ml/min/kg. Hos 9 levertransplanterte pasienter i alderen 0,6-5,6 år var clearance  $9,3 \pm 5,4$  ml/min/kg (assay: HPLC). Sammenlignet med voksne transplanterte populasjoner er forskjellen i biotilgjengelighet mellom Sandimmun Neoral og Sandimmun hos barn sammenlignbar med de som er observert hos voksne.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ciklosporin viste ikke mutagene eller teratogene effekter ved oral administrasjon i standard testsystemer (rotte opptil 17 mg/kg/døgn og kanin opptil 30 mg/kg/døgn oralt). Ved toksiske doser (i rotte 30 mg/kg/døgn og kanin 100 mg/kg/døgn oralt) var ciklosporin embryo- og føtotoksisk i form av økt prenatal og postnatal dødelighet, redusert føtal vekt og forsinket skjelettutvikling.

I to publiserte studier hos kaniner eksponert for ciklosporin i livmoren (10 mg/kg/døgn subkutan), ble det påvist redusert antall nefroner, renal hypertrofi, systemisk hypertensjon og progressiv nedsatt nyrefunksjon opp til 35-ukers alder. Drektige rotter som fikk intravenøs ciklosporin 12 mg/kg/døgn (2 ganger anbefalt human intravenøs dose), fikk fostre med økt insidens av ventrikkelseptumdefekt. Disse funnene er ikke gjort i andre dyrearter og relevans hos mennesker er ikke kjent. Det ble ikke påvist nedsatt fertilitet i studiene hos hann- og hunnrotter.

Ciklosporin ble testet i flere *in vitro* og *in vivo* tester for gentoksisitet. Det ble ikke vist tegn til klinisk relevant mutagent potensiale.

Karsinogenitetsstudier ble utført hos hann- og hunnrotter og mus. I 78-ukers musestudien, med doser på 1, 4, og 16 mg/kg/døgn var det tegn til en signifikant økt forekomst av lymfomer i hunnmus og en mulig økt insidens av hepatocellulære karsinomer hos hannmus. I 24-måneders rottestudien med doser på 0,5, 2 og 8 mg/kg/døgn, ble det funnet en signifikant høyere forekomst av øyccelleadenomer i pankreas ved lave doser sammenlignet med kontrollene. Forekomsten av hepatocellulære karsinomer og adenomer i pankreas var ikke doserelatert.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

$\alpha$ - tokoferol  
Etanol vannfri  
Propylenglykol  
Maisolje-(mono-di-triglyserider)  
Makrogolglyserolhydroksystearat / polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

### 6.3 Holdbarhet

3 år

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Sandimmun Neoral mikstur oppbevares ved 15 og 30°C, men fortrinnsvis ikke under 20°C i mer enn 1 måned da miksturen inneholder olje av naturlig opphav som vil kunne størkne ved lave temperaturer. Ved oppbevaring under 20°C vil geleaktige formasjoner kunne dannes, dette går tilbake igjen ved temperaturer opptil 30°C. Små flak eller et tynt bunnfall kan fortsatt observeres. Dette påvirker ikke preparatets effekt, sikkerhet eller dosering da sprøyten forblir nøyaktig. Sandimmun Neoral mikstur bør brukes inn 2 måneder etter åpning.



## 6.5 Emballasje (type og innhold)

Gulbrune 50 ml flasker med forseglingshette av aluminium og gummikork. Et dispenseringssett følger også med.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Sandimmun Neoral mikstur leveres med to doseringssprøyter. 1 ml sprøyten brukes for å måle doser mindre enn eller lik 1 ml (hver graderingsstrek på 0,05 ml tilsvarer 5 mg ciklosporin). 4 ml sprøyten brukes for å måle doser over 1 ml og opp til 4 ml (hver graderingsstrek på 0,1 ml tilsvarer 10 mg ciklosporin).

### Første gangs bruk av Sandimmun Neoral mikstur

1. Løft opp klaffen i midten av forseglingshetten av metall.



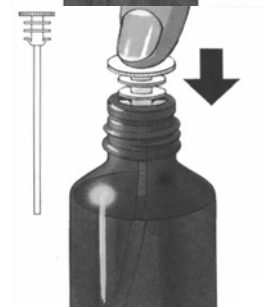
2. Trekk forseglingshetten helt av.



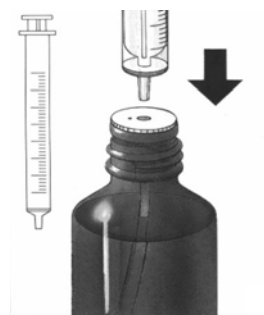
3. Fjern den svarte gummikorken og kast den.



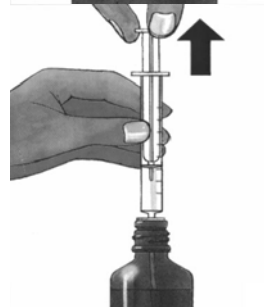
4. Skyv rørdelen med hvit kork godt inn i flaskehalsen.



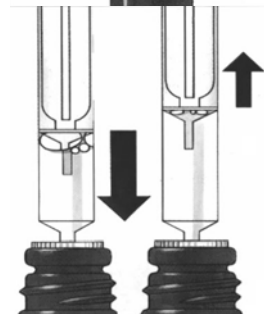
5. Velg sprøyte etter forskrevet volum. For volum mindre enn eller lik 1 ml, bruk 1 ml sprøyten. For volum over 1 ml, bruk 4 ml sprøyten. Stikk den hvite dysen på sprøyten inn i korken.



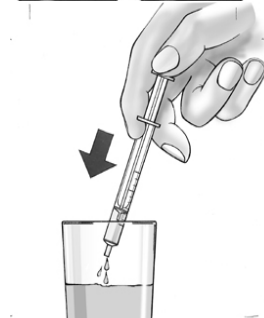
6. Trekk ut den forskrevne mengde oppløsning (den nedre del av stempelringen plasseres foran graderingen som tilsvarer forskrevet volum).



7. Skulle det danne seg store luftbobler i sprøyten, trykk stempelet ned og opp igjen noen ganger for å presse ut boblene, før den forskrevne mengde oppløsning trekkes ut på nytt. Det gjør ingenting om noen få små bobler blir igjen, og dette vil ikke på noen måte påvirke dosen.



8. Press medisinen ut fra sprøyten og over i et lite glass med litt drikke i. Grapefruktjuice må unngås. Unngå at sprøyten kommer i kontakt med væsken i glasset. Medisinen kan blandes umiddelbart før inntak. Bland og drikk hele blandingen med én gang.



9. Etter bruk, tørk utsiden av sprøyten med et tørt papir og legg den tilbake i esken. Den hvite korken og røret skal bli værende i flasken. Lukk flasken med hetten som følger med.



#### **Ved senere bruk:**

Begynn ved punkt 5.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.>

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

[Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}  
<{tlf}>  
<{faks}>  
<{e-post}>

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

[Fylles ut nasjonalt]

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

[Fylles ut nasjonalt]

**10. OPPDATERINGSDATO**

[Fylles ut nasjonalt]

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til {navn på medlemsland/myndighet}

## **MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sandimmun Neoral og andre berørte navn (se Vedlegg I) 10 mg myke kapsler  
Sandimmun Neoral og andre berørte navn (se Vedlegg I) 25 mg myke kapsler  
Sandimmun Neoral og andre berørte navn (se Vedlegg I) 50 mg myke kapsler  
Sandimmun Neoral og andre berørte navn (se Vedlegg I) 100 mg myke kapsler  
[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

Ciklosporin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Ciklosporin  
[Fylles ut nasjonalt]

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder etanol (se pakningsvedlegget for mer informasjon).  
[Fylles ut nasjonalt]

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, myk  
[Fylles ut nasjonalt]

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
[Fylles ut nasjonalt]

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.  
[Fylles ut nasjonalt]

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

[Fylles ut nasjonalt]

**8. UTLØPSDATO**

[Fylles ut nasjonalt]

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

[Fylles ut nasjonalt]

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

[Fylles ut nasjonalt]

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post }>

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

[Fylles ut nasjonalt]

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

[Fylles ut nasjonalt]

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

[Fylles ut nasjonalt]

**15. BRUKSANVISNING**

[Fylles ut nasjonalt]

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

[Fylles ut nasjonalt]

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKLA ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sandimmun Neoral og andre berørte navn (se Vedlegg I) 10 mg myke kapsler  
Sandimmun Neoral og andre berørte navn (se Vedlegg I) 25 mg myke kapsler  
Sandimmun Neoral og andre berørte navn (se Vedlegg I) 50 mg myke kapsler  
Sandimmun Neoral og andre berørte navn (se Vedlegg I) 100 mg myke kapsler  
[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

Ciklosporin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

{Navn}

**3. UTLØPSDATO**

[Fylles ut nasjonalt]

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

[Fylles ut nasjonalt]

**5. ANNET**

[Fylles ut nasjonalt]

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**ETIKETT PÅ ESKE OG FLASKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Sandimmun Neoral og andre berørte navn (se Vedlegg I) 100 mg/ml mikstur, oppløsning  
[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

Ciklosporin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

1 ml mikstur inneholder 100 mg ciklosporin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder etanol (se pakningsvedlegget for mer informasjon).

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Mikstur som inneholder 100 mg ciklosporin per ml.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Oral bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

[Fylles ut nasjonalt]

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

[Fylles ut nasjonalt]

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

[Fylles ut nasjonalt]

**8. UTLØPSDATO**

[Fylles ut nasjonalt]



**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

[Fylles ut nasjonalt]

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

[Fylles ut nasjonalt]

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post }>

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

[Fylles ut nasjonalt]

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

[Fylles ut nasjonalt]

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

[Fylles ut nasjonalt]

**15. BRUKSANVISNING**

[Fylles ut nasjonalt]

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

[Fylles ut nasjonalt]

## **PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

ciklosporin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Sandimmun Neoral er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Sandimmun Neoral
3. Hvordan du bruker Sandimmun Neoral
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sandimmun Neoral
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

### 1. Hva Sandimmun Neoral er, og hva det brukes mot

#### Hva Sandimmun Neoral er

Legemidlet er kalt Sandimmun Neoral. Det inneholder virkestoffet ciklosporin. Dette tilhører en legemiddelgruppe kalt immunsuppressiva. Dette legemidlet senker kroppens immunreaksjoner.

#### Hva Sandimmun Neoral brukes mot og hvordan Sandimmun Neoral virker

- **Dersom du har hatt en organtransplantasjon, benmargs- og stamcelletransplantasjon,** skal Sandimmun Neoral kontrollere kroppens immunsystem. Sandimmun Neoral forhindrer avstøtning av det transplanterte organet ved å hindre utvikling av spesifikke celler som normalt ville ha angrepet det transplanterte vevet.
- **Dersom du har en autoimmun sykdom,** der kroppens immunforsvar angriper kroppens egne celler. Sandimmun Neoral stanser denne immunreaksjonen. Slike sykdommer inkluderer synstruende øyesykdommer (endogen uveitt, inkludert Behçet's uveitt), alvorlig tilfeller av hudsykdommer (atopisk dermatitt, eller eksem, og psoriasis), alvorlig revmatoid artritt og en nyresykdom kalt nefrotisk syndrom.

### 2. Hva du må vite før du bruker Sandimmun Neoral

Hvis du bruker Sandimmun Neoral etter en transplantasjon vil det kun bli forskrevet av en lege med erfaring innen transplantasjoner og/eller autoimmune sykdommer.

Rådene i dette pakningsvedlegget kan variere avhengig om du bruker legemidlet for transplantasjon eller mot en autoimmun sykdom.

Følg legens instruksjoner nøye. De kan avvike fra den generelle informasjonen som finnes i dette pakningsvedlegget.

### **Bruk ikke Sandimmun Neoral:**

- dersom du er allergisk overfor ciklosporin eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- sammen med preparater som inneholder *Hypericum Perforatum* (Johannesurt).
- sammen med preparater som inneholder *dabigatran etexilat* (brukes for å unngå blodpropp etter kirurgi) eller *bosentan* og *aliskiren* (brukes for å senke høyt blodtrykk).

Ikke bruk Sandimmun Neoral og **informér legen din** dersom det overstående gjelder deg. Rådfør deg med legen din før du bruker Sandimmun Neoral hvis du er usikker.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

#### **Før eller under behandling med Sandimmun Neoral, informér legen din umiddelbart:**

- hvis du har tegn til infeksjon, slik som feber eller sår hals. Sandimmun Neoral undertrykker immunsystemet og kan også påvirke kroppens evne til å bekjempe infeksjoner.
- hvis du har leversykdom.
- hvis du har nyresykdom. Legen din vil ta regelmessige blodprøver og muligens justere dosen om nødvendig.
- hvis du utvikler høyt blodtrykk. Legen din vil måle blodtrykket regelmessig og muligens gi deg legemidler som reduserer blodtrykket om nødvendig.
- hvis du har lave nivåer av magnesium i blodet. Legen din vil muligens gi deg magnesiumtilskudd til bruk, spesielt rett etter operasjon hvis du har hatt en transplantasjon.
- hvis du har høye nivåer av kalium i blodet.
- hvis du har urinsyregikt.
- hvis du trenger en vaksinasjon.

Foretell legen din umiddelbart dersom noe av det overstående gjelder deg før eller under behandling med Sandimmun Neoral.

### **Sollys og solbeskyttelse**

Sandimmun Neoral undertrykker immunsystemet. Dette øker risikoen for utviklingen av kreft, spesielt i huden og lymfesystemet. Du bør begrense eksponering for sollys og UV-lys ved å:

- Bruke klær egnet som beskyttelse.
- Påføre solkrem ofte med en høy faktor.

### **Rådfør deg med lege før du bruker Sandimmun Neoral:**

- hvis du har eller har hatt problemer relatert til alkohol.
- hvis du har epilepsi.
- hvis du har leversykdom.
- hvis du er gravid.
- hvis du ammer.
- hvis dette legemidlet er forskrevet til et barn.

Dersom det overstående gjelder deg (eller du er usikker), snakk med legen din før du bruker Sandimmun Neoral. Dette er på grunn av at legemidlet inneholder alkohol (se avsnittet under "Sandimmun Neoral inneholder etanol").

### **Overvåkning under din behandling med Sandimmun Neoral**

Legen din vil kontrollere:

- **konsentrasjonen av ciklosporin i blodet ditt**, spesielt dersom du har hatt en transplantasjon,
- **blodtrykket ditt**, før behandlingsstart og regelmessig under behandling,
- hvor bra funksjonen **til lever og nyrene** dine er,
- **blodlipider (fett)**.

Rådfør deg med legen din hvis du har spørsmål om hvordan Sandimmun Neoral virker eller hvorfor dette legemidlet er forskrevet til deg.

**I tillegg, hvis du bruker Sandimmun Neoral for noe annet enn transplantasjon** (intermediær eller bakre uveitt og Behçet's uveitt, atopisk dermatitt, alvorlig revmatoid artritt eller nefrotisk syndrom), ikke bruk Sandimmun Neoral:

- hvis du har nyresykdom (unntatt ved nefrotisk syndrom).
- hvis du har en infeksjon som ikke er under kontroll med legemidler.
- hvis du har en form for kreft.
- hvis du har høyt blodtrykk (hypertensjon) som ikke er under kontroll med legemidler. Hvis du får høyt blodtrykk under behandling og det ikke kan kontrolleres, skal legen din seponere Sandimmun Neoral.

Ikke bruk Sandimmun Neoral og informer legen din dersom det overstående gjelder deg. Rådfør deg med legen din før du bruker Sandimmun Neoral hvis du er usikker.

Hvis du behandles for Behçet's uveitt vil legen din overvåke deg spesielt dersom du har nevrologiske symptomer (for eksempel glemsomhet, merkede personlighetsendringer over tid, psykiatriske eller humørforstyrrelser, brennende følelse, nedsatt følsomhet, prikkende følelse eller svakhet i lemmene, forstyrrelser av gangelag, hodepine med eller uten kvalme, synsforstyrrelser inkludert begrenset bevegelse av øyeeplet).

Legen din vil overvåke deg nøye dersom du er eldre og behandles for psoriasis eller atopisk dermatitt. Dersom du har fått forskrevet Sandimmun Neoral for behandling av psoriasis eller atopisk dermatitt, må du ikke eksponeres for sollys, UVB-stråler eller strålebehandling under behandlingen.

### **Barn og ungdom**

Sandimmun Neoral bør ikke gis til barn ved andre sykdommer enn transplantasjon, unntatt ved behandling av nefrotisk syndrom.

### **Eldre (65 år og eldre)**

Det er begrenset erfaring med Sandimmun Neoral hos eldre pasienter. Legen din bør overvåke nøye hvordan nyrene dine fungerer. Hvis du er over 65 år og har psoriasis eller atopisk dermatitt, bør du bare behandles med Sandimmun Neoral dersom tilstanden din er svært alvorlig.

### **Andre legemidler og Sandimmun Neoral**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informer lege eller apotek spesielt hvis du bruker noen av de følgende legemidlene før eller under behandling med Sandimmun Neoral:

- legemidler som kan påvirke kaliumnivået. Dette inkluderer legemidler som inneholder kalium, kaliumtilskudd, vanddrivende legemidler (diuretika) kalt kaliumsparende diuretika, og noen blodtrykksenkende legemidler.
- Metotreksat. Dette brukes til behandling av svulster, alvorlig psoriasis og alvorlig reumatoid artritt.
- Legemidler som kan øke eller senke konsentrasjonen av ciklosporin (virkestoffet i Sandimmun Neoral) i blodet. Legen din kan kontrollere konsentrasjonen av ciklosporin i blodet ved oppstart eller seponering av andre legemidler.
  - Legemidler som kan øke konsentrasjonen av ciklosporin i blodet inkluderer: antibiotika (slik som erytromycin eller azytromycin), soppmidler (vorikonazol, itrakonazol), legemidler som brukes mot hjertesykdommer eller høyt blodtrykk (diltiazem, nikardipin, verapamil, amiodaron), metoklopramid (kvalmestillende), orale prevensjonsmidler, danazol (brukes ved menstruasjonsforstyrrelser) legemidler mot urinsyregikt (allpourinol), gallesyre og derivater (brukes mot gallestein), proteasehemmere som brukes mot HIV, imatinib (brukes i behandling av leukemi eller svulster), kolkisin, telaprevir (brukes i behandling av hepatitt C).
  - Legemidler som kan senke konsentrasjonen av ciklosporin i blodet inkluderer: barbiturater (sove medisiner), noen krampestillende legemidler (slik som karbamazepin eller fenotylin), okterotid (brukes i behandling av akromegali eller nevroendokrine tumorer i magen), antibakterielle legemidler som brukes i behandling av tuberkulose, orlistat (vektreduserende), plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*), tiklodipin

(brukes etter slag), visse legemidler som senker blodtrykket (bosentan) g terbinafin (et legemiddel som brukes til behandling av soppinfeksjoner i tånegler)

- Legemidler som kan påvirke nyrene. Disse inkluderer antibakterielle legemidler (gentamycin, tobramycin, ciprofloksasin), soppmidler som inneholder amfotericin B, legemidler til behandling av urinveisinfeksjon som inneholder trimetoprim, legemidler mot kreft som inneholder melfalan, legemidler som reduserer mengden magesyre (hemmere av syresekresjon via H<sub>2</sub>-reseptorantagonister), takrolimus, smertestillende (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler slik som diklofenak), fibrater (reduserer fettinnhold i blod).
- Nifedipin. Dette brukes til behandling av høyt blodtrykk og smerter i hjertet. Du kan få hovent tannkjøtt som vokser over tennene dersom du bruker nifedipin under behandling med ciklosporin.
- Digoksin (hjertemedisin), legemidler som senker kolesterolet (HMG-CoA reduktasehemmere kalt statiner), prednisolon, etoposid (brukes mot kreft), repaglinid (antidiabetikum), immunsuppressiver (everolimus, sirolimus), ambrisentan og spesifikke kreftlegemidler kalt antrasykliner (som doksorubicin).

Dersom det overstående gjelder deg (eller du er usikker), snakk med legen din før du bruker Sandimmun Neoral.

### **Sandimmun Neoral sammen med mat og drikke**

Ikke bruk Sandimmun Neoral sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice. Dette kan påvirke hvordan Sandimmun Neoral virker.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet. Legen din vil diskutere mulige risikoer med å bruke Sandimmun Neoral under graviditet med deg.

- **Informér legen din dersom du blir gravid eller planlegger å bli gravid.** Erfaring med Sandimmun Neoral under graviditet er begrenset. Sandimmun Neoral bør vanligvis ikke brukes under graviditet. Hvis det er nødvendig for deg å bruke dette legemidlet vil legen din diskutere med deg fordeler og mulige risikoer ved bruk under graviditet.
- **Informér legen din dersom du ammer.** Amming anbefales ikke under behandling med Sandimmun Neoral. Dette er fordi ciklosporin, virkestoffet, går over i morsmelk. Dette kan påvirke barnet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Sandimmun Neoral inneholder alkohol. Dette kan påvirke din evne til å kjøre og bruke maskiner.

### **Sandimmun Neoral inneholder etanol**

Sandimmun Neoral inneholder ca. 12 vol-% etanol (alkohol) som tilsvarer opptil 500 mg per dose brukt hos transplanterte. Dette tilsvarer omtrent 15 ml øl eller 5 ml vin per dose.

Alkohol kan være skadelig hvis du har alkoholproblemer, epilepsi, hjerneskade, leversykdommer eller hvis du er gravid eller ammer. Det kan også være skadelig dersom dette legemidlet gis til barn.

### **Sandimmun Neoral inneholder ricinusolje**

Sandimmun Neoral inneholder ricinusolje som kan føre til mageubehag og diaré.

## **3. Hvordan du bruker Sandimmun Neoral**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Ikke ta mer enn anbefalt dose.

Dosen av dette legemidlet vil bli nøyaktig justert av legen etter dine individuelle behov. For mye av dette legemidlet kan påvirke nyrene. Du må ta regelmessige blodprøver og sykehusbesøk, spesielt etter en transplantasjon. Dette vil gi deg mulighet til å snakke med legen din om behandlingen og eventuelle problemer som du har.

## Hvor mye Sandimmun Neoral skal du bruke

Legen din vil finne den dosen av Sandimmun Neoral som er riktig for deg. Dette avhenger av din kroppsvekt og hva du bruker legemidlet for. Legen din vil også informere deg om hvor ofte du skal bruke legemidlet.

- **Hos voksne:**

- **Organ-, benmargs-, eller stamcelletransplantasjon**

- Den totale daglige dosen er vanligvis mellom 2 mg og 15 mg per kilogram kroppsvekt. Dette fordelt på to doser.
- Vanligvis brukes høyere doser før og rett etter transplantasjonen. Lavere doser brukes når det tranplanterte organet eller beinmargen er stabilisert.
- Legen din vil justere dosen etter hva som passer for deg. For å gjøre dette må legen ta noen blodprøver.

- **Endogen uveitt**

- Den totale daglige dosen er vanligvis mellom 5 mg og 7 mg per kilogram kroppsvekt. Dette fordelt på to doser.

- **Nefrotisk syndrom**

- Den totale daglige dosen er vanligvis 5 mg per kilogram kroppsvekt. Dette fordelt på to doser. Hos pasienter med nyreproblemer skal den første daglige dosen ikke overskride 2,5 mg per kilogram kroppsvekt.

- **Alvorlig revmatoid artritt**

- Den totale daglige dosen er vanligvis mellom 3 mg per kilogram kroppsvekt og 5 mg per kilogram kroppsvekt. Dette fordelt på to doser.

- **Psoriasis og atopisk eksem**

- Den totale daglige dosen er vanligvis mellom 2,5 mg per kilogram kroppsvekt og 5 mg per kilogram kroppsvekt. Dette fordelt på to doser.

- **Hos barn:**

- **Nefrotisk syndrom**

- Den totale daglige dosen er vanligvis 6 mg per kilogram kroppsvekt. Dette fordelt på to doser. Hos pasienter med nyreproblemer skal den første daglige dosen ikke overskride 2,5 mg per kilogram kroppsvekt.

Følg legens instruksjoner nøyaktig og aldri juster dosen selv, selv om du føler deg bra.

## Bytte fra Sandimmun til Sandimmun Neoral

Det kan hende du allerede har brukt et annet legemiddel som kalles Sandimmun myke kapsler eller Sandimmun mikstur. Legen din kan bestemme seg for å bytte til dette legemidlet, Sandimmun Neoral myke kapsler.

- Disse legemidlene har begge ciklosporin som virkestoff.
- Sandimmun Neoral er en forbedret formulering av ciklosporin sammenlignet med Sandimmun. Ciklosporin absorberes bedre i blodet med Sandimmun Neoral og det er mindre sannsynlig at absorpsjonen påvirkes når legemidlet tas samtidig med mat. Dette betyr at ciklosporinkonsentrasjonen i blodet forblir mer konstant med Sandimmun Neoral enn med Sandimmun.

Hvis legen din bytter deg fra Sandimmun til Sandimmun Neoral:

- Ikke begynn å bruke Sandimmun igjen uten samråd med legen.
- Etter byttet fra Sandimmun til Sandimmun Neoral, vil legen din overvåke deg nøyer i en kort periode. Dette på grunn av endringen i absorpsjon av ciklosporin i blodet. Legen din vil forsikre seg om at du får den riktige dosen du trenger.
- Du kan oppleve noen bivirkninger. Informer lege eller apotek om dette skjer. Det kan hende at dosen din bør reduseres. Du må aldri redusere dosen din selv uten samråd med lege.

## Hvis legen din bytter deg fra en oral ciklosporinformulering til en annen

Etter byttet fra én oral formulering til en annen:

- Vil legen din overvåke deg nøye i en kort periode.
- Du kan oppleve noen bivirkninger. Informer lege eller apotek om dette skjer. Det kan hende at dosen din bør reduseres. Du må aldri redusere dosen din selv uten samråd med lege.

### **Når Sandimmun Neoral skal tas**

Ta Sandimmun Neoral **på samme tidspunkt hver dag**. Dette er veldig viktig hvis du er transplantert.

### **Hvordan Sandimmun Neoral skal tas**

Din daglige dose skal alltid være fordelt på 2 doser.

Fjern kapslene fra blisterbrettet. Svelg kapslene hele med vann.

### **Hvor lenge skal Sandimmun Neoral brukes**

Legen din vil informere deg om hvor lenge du må bruke Sandimmun Neoral. Dette avhenger om du bruker det etter en transplantasjon eller som behandling av en alvorlig hudsykdom, revmatoid artritt, uveitt eller nefrotisk syndrom. For alvorlig utslett varer behandlingen vanligvis i 8 uker.

Fortsett å ta Sandimmun Neoral så lenge legen sier det.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du har spørsmål om hvor lenge Sandimmun Neoral skal brukes.

### **Hvis du tar for mye Sandimmun Neoral**

Informér legen din umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt hvis du ved et uhell tar for mye legemiddel. Du kan trenge medisinsk tilsyn.

### **Dersom du har glemt å ta Sandimmun Neoral**

- Hvis du har glemt en dose, ta den så snart du husker det. Hopp imidlertid over den glemte dosen dersom det nærmer seg tidspunkt for den neste dosen. Fortsett som vanlig.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryte behandling med Sandimmun Neoral**

Ikke avbryt behandling med Sandimmun Neoral uten samråd med lege.

Fortsett å ta Sandimmun Neoral selv om du føler deg bra. Ved å avbryte behandling med Sandimmun Neoral kan risiko for avsøsting av transplantert oragn øke.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Noen bivirkninger er alvorlige**

**Informér legen din umiddelbart** dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

- Som andre legemidler som påvirker immunsystemet kan ciklosporin påvirker kroppens evne til å bekjempe infeksjoner og kan forårsake svulster eller kreft, spesielt i huden. Feber eller sår hals kan være tegn på infeksjon.
- Synsforstyrrelser, tap av koordinasjon, klossethet, hukommelsestap, talevansker og vansker med å forstå hva andre sier og muskelsvakhet. Dette kan være tegn på en infeksjon i hjernen kalt progressiv multifokal leukoencefalopati.
- Hjerneforstyrrelser med tegn som kramper, forvirring, desorientering, uoppmerksomhet, personlighetsforandring, agitasjon, søvnløshet, synsrendringer, blindhet, koma, lammelser i deler av eller hele kroppen, nakkestivhet, tap av koordinasjon med eller uten unormal tale eller øyebevegelser.
- Hevelse i bakre del av øyet. Dette kan være forbundet med sløret syn. Det kan også påvirke synet på grunn av det høye trykket inni hodet (begynnende intrakraniell hypertensjon).
- Leverproblemer og skade med eller uten gul hud og øyne, kvalme, tap av appetitt og mørk urin.
- Nyreproblemer som kan redusere mengden urin i høy grad.



- Lave nivåer av røde blodlegemer eller blodplater. Symptomer inkluderer blek hud, tretthet, andpustenhet, mørk urin (dette er tegn på nedbrytning av røde blodlegemer), blåmerker eller blødninger uten klare årsaker, forvirring, desorientering, uoppmerksomhet og problemer med nyrene.

**Andre bivirkninger inkluderer:**

**Svært vanlige bivirkninger:** Disse bivirkningene kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer.

- Nyreproblemer.
- Høyt blodtrykk.
- Hodepine.
- Ukontrollert skjelving i kroppen.
- Overvekst av kropps- og ansiktshår.
- Høyt lipidnivå i blodet ditt.

**Informér lege** dersom noe av dette påvirker deg kraftig.

**Vanlige bivirkninger:** Disse bivirkningene kan forekomme hos mellom 1 til 10 av 100 personer.

- Rykninger (anfall).
- Leverproblemer.
- Høyt blodsukkernivå.
- Tretthet.
- Tap av appetitt.
- Kvalmende følelse, brekninger, magesmerter, forstoppelse, diaré.
- Overvekst av hår.
- Akne, hetetokter.
- Feber.
- Lavt nivå av hvite blodceller.
- Nummenhet eller prikking.
- Smerte i musklene, muskelspasmer.
- Magesår.
- Overvekst av tannkjøtt og tildekking av tennene.
- Høye nivåer av urinsyre eller kalium i blodet, lave nivåer av magnesium i blodet.

**Informér lege** dersom noe av dette påvirker deg kraftig.

**Mindre vanlige bivirkninger:** Disse bivirkningene kan forekomme hos mellom 1 til 10 av 1000 personer.

- Symptomer på hjernesykdommer inkludert plutselige anfall, mental forvirring, søvnløshet, desorientering, synsforstyrrelser, bevisstløshet, følelse av svakhet i lemmene, svekket bevegelse.
- Utslett.
- Generell hevelse.
- Vektøkning.
- Lave nivåer av røde blodceller, lave nivåer av blodplater som kan øke risikoen for blødning.

**Informér lege** dersom noe av dette påvirker deg kraftig.

**Sjeldne bivirkninger:** Disse bivirkningene kan forekomme hos mellom 1 til 10 av 10 000 personer.

- Nerveforstyrrelser med nummenhet eller prikking i fingre og tær.
- Betennelse i bukspyttkjertelen med kraftige øvre magesmerter.
- Muskelsvakhet, tap av muskelstyrke, muskelsmerte i bein og hender eller andre steder i kroppen.
- Ødeleggelse av røde blodceller som fører til nyreproblemer med symptomer som hevelse i ansikt, mage, hender og/eller føtter, redusert urinering, pustevansker, brystmerter, anfall, bevisstløshet.
- Endringer i menstruasjonssyklus, brystforstørrelse hos menn.

**Informér lege** dersom noe av dette påvirker deg kraftig.

**Svært sjeldne bivirkninger:** Disse bivirkningene kan forekomme hos mellom 1 til 10 av 100 000 personer.

- Hevelser bak øyet som kan forbindes med økt trykk inne i hodet og synsforstyrrelser.

**Informér lege** dersom dette påvirker deg kraftig.

**Andre bivirkninger med ukjent frekvens:** Frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

- Alvorlige leverproblemer både med og uten gulning av øynene eller huden, kvalme (sykdomsfølelse), tap av appetitt, mørkfarget urin, hevelse i ansikt, føtter, hender og/eller hele kroppen.
- Blødning under huden eller lilla flekker i huden, plutselig blødning uten noen tilsynelatende grunn.
- Migrene eller kraftig hodepine ofte med kvalme og oppkast og følsomhet overfor lys.
- **Informér lege** dersom noe av dette påvirker deg kraftig.

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

### **Ytterligere bivirkninger hos barn og ungdom**

Det forventes ingen andre bivirkninger hos barn og ungdom sammenlignet med voksne.

## **5. Hvordan du oppbevarer Sandimmun Neoral**

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakken.
- Ikke oppbevar kapslene dine på et varmt sted (maksimum temperatur 25°C).
- Oppbevar kapslene dine i folien. Fjern dem kun når det er tid for å ta legemidlet ditt.
- Når en blisterpakning er åpnet kjennes en karakteristisk lukt. Dette er normalt og betyr ikke at det er noe galt med kapslene.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetningen av Sandimmun Neoral**

- Virkestoffet er ciklosporin. Hver kapsel inneholder 10 mg ciklosporin
- Andre innholdsstoffer er:
  - Kapselinnhold:  $\alpha$ -tokoferol, etanol vannfri, propylenglykol, maisolje-(mono-di-triglyserider), makrogolglyserolhydroksystearat /polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje.
  - Kapselskall: Titandioksid (E 171), glyserol 85 %, propylenglykol, gelatin.
  - Trykk: karmin (E 120).
- Virkestoffet er ciklosporin. Hver kapsel inneholder 25 mg ciklosporin
- Andre innholdsstoffer er:
  - Kapselinnhold:  $\alpha$ -tokoferol, etanol vannfri, propylenglykol, maisolje-(mono-di-triglyserider), makrogolglyserolhydroksystearat / polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje.
  - Kapselskall: Svart jernoksid (E172), titandioksid (E171), glyserol 85 %, propylenglykol, gelatin.
  - Trykk: karmin (E 120).
- Virkestoffet er ciklosporin. Hver kapsel inneholder 50 mg ciklosporin
- Andre innholdsstoffer er:
  - Kapselinnhold:  $\alpha$ -tokoferol, etanol vannfri, propylenglykol, maisolje-(mono-di-triglyserider), makrogolglyserolhydroksystearat / polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje.
  - Kapselskall: Titandioksid (E 171), glyserol 85 %, propylenglykol, gelatin.
  - Trykk: karmin (E 120).
- Virkestoffet er ciklosporin. Hver kapsel inneholder 100 mg ciklosporin
- Andre innholdsstoffer er:
  - Kapselinnhold:  $\alpha$ -tokoferol, etanol vannfri, propylenglykol, maisolje-(mono-di-triglyserider), makrogolglyserolhydroksystearat / polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje.
  - Kapselskall: Svart jernoksid (E172), titandioksid (E171), glyserol 85 %, propylenglykol, gelatin.

### **Hvordan Sandimmun Neoral ser ut og innholdet i pakningen**

Sandimmun Neoral 10 mg myke kapsler er gule til hvite, ovale og merket med “NVR 10” i rødt.

Sandimmun Neoral 25 mg myke kapsler er blå til grå, ovale og merket med “NVR 25mg” i rødt.

Sandimmun Neoral 50 mg myke kapsler er gule til hvite, avlange og merket med “NVR 50mg” i rødt.

Sandimmun Neoral 100 mg myke kapsler er blå til grå, avlange og merket med “NVR 100mg” i rødt.

Ikke alle pakningsstørrelser vil være tilgjengelige.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

[Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post }>

<Dette legemidlet er godkjent i EØS-landene med følgende navn:>

<{navn på medlemsland}> <{legemidlets navn}>

<{navn på medlemsland}> <{legemidlets navn}>

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>**

[Fylles ut nasjonalt]

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Sandimmun Neoral 100 mg/ml mikstur

ciklosporin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Sandimmun Neoral er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Sandimmun Neoral
3. Hvordan du bruker Sandimmun Neoral
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Sandimmun Neoral
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

#### 1. Hva Sandimmun Neoral er, og hva det brukes mot

##### **Hva Sandimmun Neoral er**

Legemidlet er kalt Sandimmun Neoral. Det inneholder virkestoffet ciklosporin. Dette tilhører en legemiddelgruppe kalt immunsuppressiva. Dette legemidlet senker kroppens immunreaksjoner.

##### **Hva Sandimmun Neoral brukes mot og hvordan Sandimmun Neoral virker**

- **Dersom du har hatt en organtransplantasjon, benmargs- og stamcelletransplantasjon**, skal Sandimmun Neoral kontrollere kroppens immunsystem. Sandimmun Neoral forhindrer avstøtning av det transplanterte organet ved å hindre utvikling av spesifikke celler som normalt ville ha angrepet det transplanterte vevet.
- **Dersom du har en autoimmun sykdom**, der kroppens immunforsvar angriper kroppens egne celler. Sandimmun Neoral stanser denne immunreaksjonen. Slike sykdommer inkluderer synstruende øyesykdommer (endogen uveitt, inkludert Behçet's uveitt), alvorlig tilfeller av hudsykdommer (atopisk dermatitt, eller eksem, og psoriasis), alvorlig revmatoid artritt og en nyresykdom kalt nefrotisk syndrom.

#### 2. Hva du må vite før du bruker Sandimmun Neoral

Hvis du bruker Sandimmun Neoral etter en transplantasjon vil det kun bli forskrevet av en lege med erfaring innen transplantasjoner og/eller autoimmune sykdommer.

Rådene i dette pakningsvedlegget kan variere avhengig om du bruker legemidlet for transplantasjon eller mot en autoimmun sykdom.

Følg legens instruksjoner nøye. De kan avvike fra den generelle informasjonen som finnes i dette pakningsvedlegget.

##### **Bruk ikke Sandimmun Neoral:**

- dersom du er allergisk overfor ciklosporin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- sammen med preparater som inneholder *Hypericum Perforatum* (Johannesurt).

- sammen med preparater som inneholder *dabigatran etexilat* (brukes for å unngå blodpropp etter kirurgi) eller *bosentan og aliskiren* (brukes for å senke høyt blodtrykk).

Ikke bruk Sandimmun Neoral og **informér legen din** dersom det overstående gjelder deg. Rådfør deg med legen din før du bruker Sandimmun Neoral hvis du er usikker.

### Advarsler og forsiktighetsregler

#### Før eller under behandling med Sandimmun Neoral, informér legen din umiddelbart:

- hvis du har tegn til infeksjon, slik som feber eller sår hals. Sandimmun Neoral undertrykker immunsystemet og kan også påvirke kroppens evne til å bekjempe infeksjoner.
- hvis du har leversykdom.
- hvis du har nyresykdom. Legen din vil ta regelmessige blodprøver og muligens justere dosen om nødvendig.
- hvis du utvikler høyt blodtrykk. Legen din vil måle blodtrykket regelmessig og muligens gi deg legemidler som reduserer blodtrykket om nødvendig.
- hvis du har lave nivåer av magnesium i blodet. Legen din vil muligens gi deg magnesiumtilskudd til bruk, spesielt rett etter operasjon hvis du har hatt en transplantasjon.
- hvis du har høye nivåer av kalium i blodet.
- hvis du har urinsyregikt.
- hvis du trenger en vaksinasjon.

Foretell legen din umiddelbart dersom noe av det overstående gjelder deg før eller under behandling med Sandimmun Neoral.

### Sollys og solbeskyttelse

Sandimmun Neoral undertrykker immunsystemet. Dette øker risikoen for utviklingen av kreft, spesielt i huden og lymfesystemet. Du bør begrense eksponering for sollys og UV-lys ved å:

- Bruke klær egnet som beskyttelse.
- Påføre solkrem ofte med en høy faktor.

### Rådfør deg med lege før du bruker Sandimmun Neoral:

- hvis du har eller har hatt problemer relatert til alkohol.
- hvis du har epilepsi.
- hvis du har leversykdom.
- hvis du er gravid.
- hvis du ammer.
- hvis dette legemidlet er forskrevet til et barn.

Dersom det overstående gjelder deg (eller du er usikker), snakk med legen din før du bruker Sandimmun Neoral. Dette er på grunn av at legemidlet inneholder alkohol (se avsnittet under "Sandimmun Neoral inneholder etanol").

### Overvåkning under din behandling med Sandimmun Neoral

Legen din vil kontrollere:

- **konsentrasjonen av ciklosporin i blodet ditt**, spesielt dersom du har hatt en transplantasjon,
- **blodtrykket ditt**, før behandlingsstart og regelmessig under behandling,
- hvor bra funksjonen **til lever og nyrene** dine er,
- **blodlipider (fett)**.

Rådfør deg med legen din hvis du har spørsmål om hvordan Sandimmun Neoral virker eller hvorfor dette legemidlet er forskrevet til deg.

**I tillegg, hvis du bruker Sandimmun Neoral for noe annet enn transplantasjon** (intermediær eller bakre uveitt og Behçet's uveitt, atopisk dermatitt, alvorlig revmatoid artritt eller nefrotisk syndrom), ikke bruk Sandimmun Neoral:

- hvis du har nyresykdom (unntatt ved nefrotisk syndrom).
- hvis du har en infeksjon som ikke er under kontroll med legemidler.

- hvis du har en form for kreft.
- hvis du har høyt blodtrykk (hypertensjon) som ikke er under kontroll med legemidler. Hvis du får høyt blodtrykk under behandling og det ikke kan kontrolleres, skal legen din seponere Sandimmun Neoral. Ikke bruk Sandimmun Neoral og informer legen din dersom det overstående gjelder deg. Rådfør deg med legen din før du bruker Sandimmun Neoral hvis du er usikker.

Hvis du behandles for Behçet's uveitt vil legen din overvåke deg spesielt dersom du har nevrologiske symptomer (for eksempel glemsomhet, merkede personlighetsendringer over tid, psykiatriske eller humørforstyrrelser, brennende følelse, nedsatt følsomhet, prikkende følelse eller svakhet i lemmene, forstyrrelser av gangelag, hodepine med eller uten kvalme, synsforstyrrelser inkludert begrenset bevegelse av øyeeplet).

Legen din vil overvåke deg nøye dersom du er eldre og behandles for psoriasis eller atopisk dermatitt. Dersom du har fått forskrevet Sandimmun Neoral for behandling av psoriasis eller atopisk dermatitt, må du ikke eksponeres for sollys, UVB-stråler eller strålebehandling under behandlingen.

### **Barn og ungdom**

Sandimmun Neoral bør ikke gis til barn ved andre sykdommer enn transplantasjon, unntatt ved behandling av nefrotisk syndrom.

### **Eldre (65 år og eldre)**

Det er begrenset erfaring med Sandimmun Neoral hos eldre pasienter. Legen din bør overvåke nøye hvordan nyrene dine fungerer. Hvis du er over 65 år og har psoriasis eller atopisk dermatitt, bør du bare behandles med Sandimmun Neoral dersom tilstanden din er svært alvorlig.

### **Andre legemidler og Sandimmun Neoral**

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Informer lege eller apotek spesielt hvis du bruker noen av de følgende legemidlene før eller under behandling med Sandimmun Neoral:

- legemidler som kan påvirke kaliumnivået. Dette inkluderer legemidler som inneholder kalium, kaliumtilskudd, vanddrivende legemidler (diuretika) kalt kaliumsparende diuretika, og noen blodtrykksenkende legemidler.
- Metotreksat. Dette brukes til behandling av svulster, alvorlig psoriasis og alvorlig reumatoid artritt.
- Legemidler som kan øke eller senke konsentrasjonen av ciklosporin (virkestoffet i Sandimmun Neoral) i blodet. Legen din kan kontrollere konsentrasjonen av ciklosporin i blodet ved oppstart eller seponering av andre legemidler.
  - Legemidler som kan øke konsentrasjonen av ciklosporin i blodet inkluderer: antibiotika (slik som erytromycin eller azytromycin), soppmidler (vorikonazol, itraconazol), legemidler som brukes mot hjertesykdommer eller høyt blodtrykk (diltiazem, nikardipin, verapamil, amiodaron), metoklopramid (kvalmestillende), orale prevensjonsmidler, danazol (brukes ved menstruasjonsforstyrrelser) legemidler mot urinsyregikt (allpourinol), gallesyre og derivater (brukes mot gallestein), proteasehemmere som brukes mot HIV, imatinib (brukes i behandling av leukemi eller svulster), kolkisin, telaprevir (brukes i behandling av hepatitt C).
  - Legemidler som kan senke konsentrasjonen av ciklosporin i blodet inkluderer: barbiturater (sovemedisin), noen krampestillende legemidler (slik som karbamazepin eller fenotylin), okterotid (brukes i behandling av akromegali eller nevroendokrine tumorer i magen), antibakterielle legemidler som brukes i behandling av tuberkulose, orlistat (vektreducerende), plantebaserte legemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*), tiklodipin (brukes etter slag), visse legemidler som senker blodtrykket (bosentan) g terbinafin (et legemiddel som brukes til behandling av soppinfeksjoner i tånegler)
- Legemidler som kan påvirke nyrene. Disse inkluderer antibakterielle legemidler (gentamycin, tobramycin, ciprofloksasin), soppmidler som inneholder amfotericin B, legemidler til behandling av urinveisinfeksjon som inneholder trimetoprim, legemidler mot kreft som inneholder melfalan,

legemidler som reduserer mengden magesyre (hemmere av syresekresjon via H<sub>2</sub>-reseptorantagonister), takrolimus, smertestillende (ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler slik som diklofenak), fibrater (reduserer fettinnhold i blod).

- Nifedipin. Dette brukes til behandling av høyt blodtrykk og smerter i hjertet. Du kan få hovent tannkjøtt som vokser over tennene dersom du bruker nifedipin under behandling med ciklosporin.
- Digoksin (hjertemedisin), legemidler som senker kolesterolet (HMG-CoA reduktasehemmere kalt statiner), prednisolon, etoposid (brukes mot kreft), repaglinid (antidiabetikum), immunsuppressiver (everolimus, sirolimus), ambrisentan og spesifikke kreftlegemidler kalt antrasykliner (som doksorubicin).

Dersom det overstående gjelder deg (eller du er usikker), snakk med legen din før du bruker Sandimmun Neoral.

### **Sandimmun Neoral sammen med mat og drikke**

Ikke bruk Sandimmun Neoral sammen med grapefrukt eller grapefruktjuice. Dette kan påvirke hvordan Sandimmun Neoral virker.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker dette legemidlet. Legen din vil diskutere mulige risikoer med å bruke Sandimmun Neoral under graviditet med deg.

- **Informér legen din dersom du blir gravid eller planlegger å bli gravid.** Erfaring med Sandimmun Neoral under graviditet er begrenset. Sandimmun Neoral bør vanligvis ikke brukes under graviditet. Hvis det er nødvendig for deg å bruke dette legemidlet vil legen din diskutere med deg fordeler og mulige risikoer ved bruk under graviditet.
- **Informér legen din dersom du ammer.** Amming anbefales ikke under behandling med Sandimmun Neoral. Dette er fordi ciklosporin, virkestoffet, går over i morsmelk. Dette kan påvirke barnet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Sandimmun Neoral inneholder alkohol. Dette kan påvirke din evne til å kjøre og bruke maskiner.

### **Sandimmun Neoral inneholder etanol**

Sandimmun Neoral inneholder ca. 12 vol-% etanol (alkohol) som tilsvarer opptil 500 mg per dose brukt hos transplanterte. Dette tilsvarer omtrent 15 ml øl eller 5 ml vin per dose.

Alkohol kan være skadelig hvis du har alkoholproblemer, epilepsi, hjerneskade, leversykdommer eller hvis du er gravid eller ammer. Det kan også være skadelig dersom dette legemidlet gis til barn.

### **Sandimmun Neoral inneholder ricinusolje**

Sandimmun Neoral inneholder ricinusolje som kan føre til mageubehag og diaré.

## **3. Hvordan du bruker Sandimmun Neoral**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Ikke ta mer enn anbefalt dose.

Dosen av dette legemidlet vil bli nøye justert av legen etter dine individuelle behov. For mye av dette legemidlet kan påvirke nyrene. Du må ta regelmessige blodprøver og sykehusbesøk, spesielt etter en transplantasjon. Dette vil gi deg mulighet til å snakke med legen din om behandlingen og eventuelle problemer som du har.

### **Hvor mye Sandimmun Neoral skal du bruke**

Legen din vil finne den dosen av Sandimmun Neoral som er riktig for deg. Dette avhenger av din kroppsvekt og hva du bruker legemidlet for. Legen din vil også informere deg om hvor ofte du skal bruke legemidlet.

- **Hos voksne:  
Organ-, benmargs-, eller stamcelletransplantasjon**

- Den totale daglige dosen er vanligvis mellom 2 mg og 15 mg per kilogram kroppsvekt. Dette fordelt på to doser.
- Vanligvis brukes høyere doser før og rett etter transplantasjonen. Lavere doser brukes når det tranplanterte organet eller beinmargen er stabilisert.
- Legen din vil justere dosen etter hva som passer for deg. For å gjøre dette må legen ta noen blodprøver.

#### **Endogen uveitt**

- Den totale daglige dosen er vanligvis mellom 5 mg og 7 mg per kilogram kroppsvekt. Dette fordelt på to doser.

#### **Nefrotisk syndrom**

- Den totale daglige dosen er vanligvis 5 mg per kilogram kroppsvekt. Dette fordelt på to doser. Hos pasienter med nyreproblemer skal den første daglige dosen ikke overskride 2,5 mg per kilogram kroppsvekt.

#### **Alvorlig revmatoid artritt**

- Den totale daglige dosen er vanligvis mellom 3 mg per kilogram kroppsvekt og 5 mg per kilogram kroppsvekt. Dette fordelt på to doser.

#### **Psoriasis og atopisk eksem**

- Den totale daglige dosen er vanligvis mellom 2,5 mg per kilogram kroppsvekt og 5 mg per kilogram kroppsvekt. Dette fordelt på to doser.

- **Hos barn:**

#### **Nefrotisk syndrom**

- Den totale daglige dosen er vanligvis 6 mg per kilogram kroppsvekt. Dette fordelt på to doser. Hos pasienter med nyreproblemer skal den første daglige dosen ikke overskride 2,5 mg per kilogram kroppsvekt.

Følg legens instruksjoner nøyaktig og aldri juster dosen selv, selv om du føler deg bra.

#### **Bytte fra Sandimmun til Sandimmun Neoral**

Det kan hende du allerede har brukt et annet legemiddel som kalles Sandimmun myke kapsler eller Sandimmun mikstur. Legen din kan bestemme seg for å bytte til dette legemidlet, Sandimmun Neoral mikstur.

- Disse legemidlene har begge ciklosporin som virkestoff.
- Sandimmun Neoral er en forbedret formulering av ciklosporin sammenlignet med Sandimmun. Ciklosporin absorberes bedre i blodet med Sandimmun Neoral mikstur og det er mindre sannsynlig at absorpsjonen påvirkes når legemidlet tas samtidig med mat. Dette betyr at ciklosporinkonsentrasjonen i blodet forblir mer konstant med Sandimmun Neoral enn med Sandimmun.

Hvis legen din bytter deg fra Sandimmun til Sandimmun Neoral:

- Ikke begynn å bruke Sandimmun igjen uten samråd med legen.
- Etter byttet fra Sandimmun til Sandimmun Neoral, vil legen din overvåke deg nøyer i en kort periode. Dette på grunn av endringen i absorpsjon av ciklosporin i blodet. Legen din vil forsikre seg om at du får den riktige dosen du trenger.
- Du kan oppleve noen bivirkninger. Informer lege eller apotek om dette skjer. Det kan hende at dosen din bør reduseres. Du må aldri redusere dosen din selv uten samråd med lege.

#### **Hvis legen din bytter deg fra en oral ciklosporinformulering til en annen**

Etter byttet fra én oral formulering til en annen:

- Vil legen din overvåke deg nøye i en kort periode.
- Du kan oppleve noen bivirkninger. Informer lege eller apotek om dette skjer. Det kan hende at dosen din bør reduseres. Du må aldri redusere dosen din selv uten samråd med lege.

#### **Når Sandimmun Neoral skal tas**

Ta Sandimmun Neoral **på samme tidspunkt hver dag**. Dette er veldig viktig hvis du er transplantert.

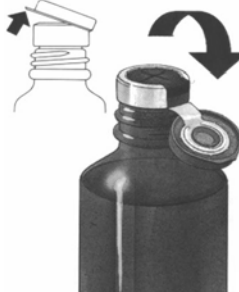


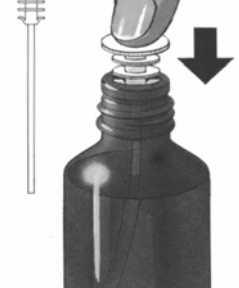
#### **Hvordan Sandimmun Neoral skal tas**

Din daglige dose skal alltid være fordelt på 2 doser.

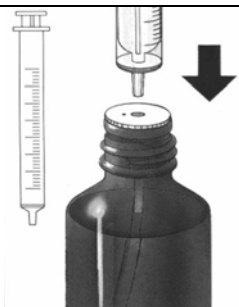


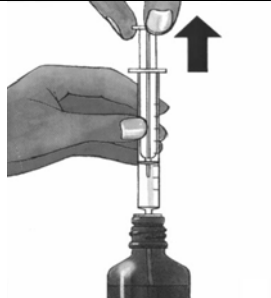
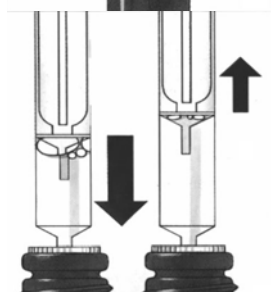
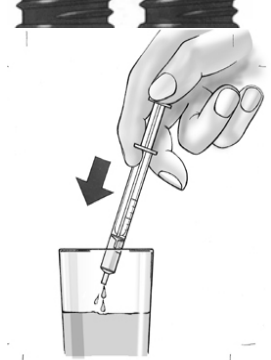

- For førstegangsbruk, følg trinn 1 til 9.
- Ved senere bruk, følg trinn 5 til 9.

### Første gangs bruk av en ny flaske Sandimmun Neoral mikstur

1.	Løft opp klaffen i midten av forseglingshetten av metall.	
2.	Trekk forseglingshetten helt av.	
3.	Fjern den svarte gummikorken og kast den.	
4.	Skyv rørdelen med hvit kork godt inn i flaskehalsen.	

### Oppmåling av dosen din

5.	<p>Velg sprøyte etter volum legemiddel du skal måle opp.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• For 1 ml eller mindre volum legemiddel, bruk 1 ml sprøyten.</li> <li>• For mer enn 1 ml volum legemiddel, bruk 4 ml sprøyten.</li> </ul> <p>Stikk den hvite dysen på sprøyten inn i korken.</p>	
----	---	---

6.	<p>Trekk ut stempelet til riktig mengde oppløsning er trukket opp.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Den nedre del av stempelringen plasseres foran graderingen som tilsvarer forskrevet volum.</li> </ul>	
7.	<p>Trykk stempelet ned og opp igjen noen ganger.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dette for å fjerne boblene. Det gjør ingenting om noen få små bobler blir igjen. Dette vil ikke på noen måte påvirke dosen.</li> </ul> <p>Forsikre deg om at riktig mengde legemiddel er i sprøyten. Ta sprøyten ut av flasken etterpå.</p>	
8.	<p>Press medisinen ut fra sprøyten og over i et lite glass med litt drikke i, fortrinnsvis appelsin eller eplejuice.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unngå at sprøyten kommer i kontakt med væsken i glasset.</li> <li>• Bland og drikk hele blandingen med én gang.</li> </ul>	
9.	<p>Etter bruk, tørk utsiden av sprøyten med et tørt papir.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Legg sprøyten tilbake i esken.</li> <li>• Den hvite korken og røret skal bli værende i flasken.</li> <li>• Lukk flasken med hetten som følger med.</li> </ul>	

### Hvor lenge skal Sandimmun Neoral brukes

Legen din vil informere deg om hvor lenge du må bruke Sandimmun Neoral. Dette avhenger om du bruker det etter en transplantasjon eller som behandling av en alvorlig hudsykdom, revmatoid artritt, uveitt eller nefrotisk syndrom. For alvorlig utslett varer behandlingen vanligvis i 8 uker.

Fortsett å ta Sandimmun Neoral så lenge legen sier det.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du har spørsmål om hvor lenge Sandimmun Neoral skal brukes.

### Hvis du tar for mye Sandimmun Neoral

Informér legen din umiddelbart eller oppsøk nærmeste legevakt hvis du ved et uhell tar for mye legemiddel. Du kan trenge medisinsk tilsyn.

### Dersom du har glemt å ta Sandimmun Neoral

- Hvis du har glemt en dose, ta den så snart du husker det. Hopp imidlertid over den glemte dosen dersom det nærmer seg tidspunkt for den neste dosen. Fortsett som vanlig.

- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

### **Dersom du avbryte behandling med Sandimmun Neoral**

Ikke avbryt behandling med Sandimmun Neoral uten samråd med lege.

Fortsett å ta Sandimmun Neoral selv om du føler deg bra. Ved å avbryte behandling med Sandimmun Neoral kan risiko for avsøsting av transplantert oragn øke.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Noen bivirkninger er alvorlige**

**Informér legen din umiddelbart** dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene:

- Som andre legemidler som påvirker immunsystemet kan ciklosporin påvirker kroppens evne til å bekjempe infeksjoner og kan forårsake svulster eller kreft, spesielt i huden. Feber eller sår hals kan være tegn på infeksjon.
- Synsforstyrrelser, tap av koordinasjon, klossethet, hukommelsestap, talevansker og vansker med å forstå hva andre sier og muskelsvakhet. Dette kan være tegn på en infeksjon i hjernen kalt progressiv multifokal leukoenkefalopati.
- Hjerneforstyrrelser med tegn som kramper, forvirring, desorientering, uoppmerksomhet, personlighetsforandring, agitasjon, søvnløshet, synsrendringer, blindhet, koma, lammelser i deler av eller hele kroppen, nakkestivhet, tap av kooordinasjon med eller uten unormal tale eller øyebevegelser.
- Hevelse i bakre del av øyet. Dette kan være forbundet med sløret syn. Det kan også påvirke synet på grunn av det høye trykket inni hodet (begynnende intrakraniell hypertensjon).
- Leverproblemer og skade med eller uten gul hud og øyne, kvalme, tap av appetitt og mørk urin.
- Nyreproblemer som kan redusere mengden urin i høy grad.
- Lave nivåer av røde blodlegemer eller blodplater. Symptomer inkluderer blek hud, tretthet, andpustenhet, mørk urin (dette er tegn på nedbrytning av røde blodlegemer), blåmerker eller blødninger uten klare årsaker, forvirring, desorientering, uoppmerksomhet og problemer med nyrene.

### **Andre bivirkninger inkluderer:**

**Svært vanlige bivirkninger:** *Disse bivirkningene kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer.*

- Nyreproblemer.
- Høyt blodtrykk.
- Hodepine.
- Ukontrollert skjelving i kroppen.
- Overvekst av kropps- og ansiktshår.
- Høyt lipidnivå i blodet ditt.

**Informér lege** dersom noe av dette påvirker deg kraftig.

**Vanlige bivirkninger:** *Disse bivirkningene kan forekomme hos mellom 1 til 10 av 100 personer.*

- Rykninger (anfall).
- Leverproblemer.
- Høyt blodsukker nivå.
- Tretthet.
- Tap av appetitt.
- Kvalmende følelse, brekninger, magesmerter, forstoppelse, diaré.
- Overvekst av hår.
- Akne, hetetokter.

- Feber.
- Lavt nivå av hvite blodceller.
- Nummenhet eller prikking.
- Smerte i musklene, muskelspasmer.
- Magesår.
- Overvekst av tannkjøtt og tildekking av tennene.
- Høye nivåer av urinsyre eller kalium i blodet, lave nivåer av magnesium i blodet.

**Informér lege** dersom noe av dette påvirker deg kraftig.

**Mindre vanlige bivirkninger:** Disse bivirkningene kan forekomme hos mellom 1 til 10 av 1000 personer.

- Symptomer på hjernesykdommer inkludert plutselige anfall, mental forvirring, søvnløshet, desorientering, synsforstyrrelser, bevisstløshet, følelse av svakhet i lemmene, svekket bevegelse.
- Utslett.
- Generell hevelse.
- Vektøkning.
- Lave nivåer av røde blodceller, lave nivåer av blodplater som kan øke risikoen for blødning.

**Informér lege** dersom noe av dette påvirker deg kraftig.

**Sjeldne bivirkninger:** Disse bivirkningene kan forekomme hos mellom 1 til 10 av 10 000 personer.

- Nerveforstyrrelser med nummenhet eller prikking i fingre og tær.
- Betennelse i bukspyttkjertelen med kraftige øvre magesmerter.
- Muskelsvakhet, tap av muskelstyrke, muskelsmerte i bein og hender eller andre steder i kroppen.
- Ødeleggelse av røde blodceller som fører til nyreproblemer med symptomer som hevelse i ansikt, mage, hender og/eller føtter, redusert urinering, pustevansker, brystmerter, anfall, bevisstløshet.
- Endringer i menstruasjonssyklus, brystforstørrelse hos menn.

**Informér lege** dersom noe av dette påvirker deg kraftig.

**Svært sjeldne bivirkninger:** Disse bivirkningene kan forekomme hos mellom 1 til 10 av 100 000 personer.

- Hevelser bak øyet som kan forbindes med økt trykk inne i hodet og synsforstyrrelser.

**Informér lege** dersom dette påvirker deg kraftig.

**Andre bivirkninger med ukjent frekvens:** Frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

- Alvorlige leverproblemer både med og uten gulning av øynene eller huden, kvalme (sykdomsfølelse), tap av appetitt, mørkfarget urin, hevelse i ansikt, føtter, hender og/eller hele kroppen.
- Blødning under huden eller lilla flekker i huden, plutselig blødning uten noen tilsynelatende grunn.
- Migrene eller kraftig hodepine ofte med kvalme og oppkast og følsomhet overfor lys.
- **Informér lege** dersom noe av dette påvirker deg kraftig.

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

#### **Ytterligere bivirkninger hos barn og ungdom**

Det forventes ingen andre bivirkninger hos barn og ungdom sammenlignet med voksne.

### **5. Hvordan du oppbevarer Sandimmun Neoral**

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på pakken.
- Oppbevares ved romtemperatur (15°C til 30°C).
- Skal ikke oppbevares i kjøleskap. Skal ikke oppbevares under 20°C i mer enn 1 måned. Dette er fordi produktet inneholder olje som kan størkne ved lave temperaturer.

- Dersom legemidlet ved et uhell oppbevares i kjøleskap, la den få romtemperatur igjen før bruk. Små flak eller et tynt bunnfall påvirker ikke effekten av legemidlet sikkerhet av bruk. Dosen kan fortsatt måles nøyaktig med sprøyten.
- Innholdet i flasken er stabilt i 2 måneder etter anbrudd. Etter 2 måneder bør en ny flaske brukes.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetningen av Sandimmun Neoral

- Virkestoffet er ciklosporin. Én ml mikstur inneholder 100 mg ciklosporin.
- Andre innholdsstoffer er: DL- $\alpha$ -tokoferol, etanol vannfri, propylenglykol, maisolje-(mono-diglyserider), makrogolglyserolhydroksystearat (Ph.Eur.)/polyoksyyl 40 hydrogenert ricinusolje (USP).

### Hvordan Sandimmun Neoral ser ut og innholdet i pakningen

Sandimmun Neoral finnes i form av en mikstur. Den er en klar, svakt gul til gulbrun oppløsning.

Den er tilgjengelig i en 50 ml glassflaske, med to sprøyter til oppmåling av dose.

- 1 ml sprøyten brukes til å måle doser mindre eller lik 1 ml. Hvert merke på sprøyten er 0,05 ml. Dette tilsvarer 5 mg ciklosporin.
- 4 ml sprøyten brukes til å måle doser over 1 ml opptil 4 ml. Hvert merke på sprøyten er 0,1 ml. Dette tilsvarer 10 mg ciklosporin.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

[Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post }>

<Dette legemidlet er godkjent i EØS-landene med følgende navn:>

<{navn på medlemsland}> <{legemidlets navn}>

<{navn på medlemsland}> <{legemidlets navn}>

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>**

[Fylles ut nasjonalt]