

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

OBS:

Denna produktresumé, märkning och bipacksedel är den version som är giltig vid tidpunkten för kommissionens beslut.

Efter kommissionens beslut kommer behöriga myndigheter i medlemsstaterna att vid behov uppdatera produktinformationen.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sandimmun och associerade namn (se bilaga I) 25 mg mjuka kapslar

Sandimmun och associerade namn (se bilaga I) 50 mg mjuka kapslar

Sandimmun och associerade namn (se bilaga I) 100 mg mjuka kapslar

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 25 mg ciklosporin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Etanol: 25 mg/kapsel. Sandimmun mjuka kapslar innehåller 12,8 volymprocent etanol (10,2 viktprocent).

En kapsel innehåller 50 mg ciklosporin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Etanol: 50 mg/kapsel. Sandimmun mjuka kapslar innehåller 12,8 volymprocent etanol (10,2 viktprocent).

En kapsel innehåller 100 mg ciklosporin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Etanol: 100 mg/kapsel. Sandimmun mjuka kapslar innehåller 12,8 volymprocent etanol (10,2 viktprocent).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapslar, mjuka

Rosa, ovala mjuka gelatinkapslar

Majsgula, avlånga mjuka gelatinkapslar

Dammigt rosa, avlånga mjuka gelatinkapslar

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Transplantationsindikationer

Organtransplantation

För prevention av transplantatavstötning efter organtransplantation.

Behandling av cellmedierad transplantatavstötning hos patienter som tidigare fått annan immunsuppressiv behandling.

Benmärghstransplantation

För prevention av transplantatavstötning efter allogen benmärgs- och stamcellstransplantation.

Profylax eller behandling av graft-versus-host disease (GVHD).

Andra indikationer än vid transplantation

Endogen uveit

Behandling av synhotande, intermediär eller posterior uveit av icke-infektiöst ursprung hos patienter där konventionell behandling sviktat eller orsakat oacceptabla biverkningar.

Behandling av Behçets uveit med upprepade inflammationer som drabbar retina hos patienter utan neurologiska manifestationer.

Nefrotiskt syndrom

Steroidberoende och steroidresistent nefrotiskt syndrom orsakat av primär glomerulär sjukdom som ”minimal change”-nefropati, fokal och segmentell glomeruloskleros, eller membranös glomerulonefrit.

Sandimmun kan användas för att inducera och upprätthålla remission. Det kan också användas för att upprätthålla steroidinducerad remission och möjliggöra utsättning av steroidbehandling.

Reumatoid artrit

Behandling av svår, aktiv reumatoid artrit.

Psoriasis

Behandling av svår psoriasis hos patienter där konventionell behandling är olämplig eller ineffektiv.

Atopisk dermatit

Sandimmun är indicerat för patienter med svår atopisk dermatit när systemisk behandling krävs.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosangivelserna för peroral administrering är endast avsedda som riktlinjer.

Dygnsdosen av Sandimmun ska delas upp på två doseringstillfällen jämnt fördelat över dagen. Det rekommenderas att Sandimmun administreras enligt ett konsekvent schema avseende tid på dygnet och i förhållande till måltid.

Sandimmun ska endast förskrivas av, eller i nära samarbete med, läkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling och/eller organtransplantation.

Transplantation

Organtransplantation

Behandling med Sandimmun ska initieras inom 12 timmar före operationen med en dos på 10–15 mg/kg uppdelat på 2 doseringstillfällen. Denna dos ska bibehållas som dygnsdos i 1–2 veckor efter operationen, varefter den gradvis sänks beroende på blodnivåerna enligt lokala immunsuppressiva protokoll, tills en rekommenderad underhållsdos har uppnåtts på omkring 2–6 mg/kg, uppdelat på 2 doseringstillfällen.

När Sandimmun ges tillsammans med andra immunsuppressiva medel (t.ex. kortikosteroider eller som en del av kombinationsbehandling med tre eller fyra läkemedel), kan lägre doser användas (t.ex. 3–6 mg/kg i två separata doser som initial behandling).

Benmärgstransplantation

Behandlingen bör starta dagen före transplantationen. I de flesta fall startas behandlingen med Sandimmun koncentrat till infusionsvätska. Den rekommenderade intravenösa dosen är 3–5 mg/kg/dygn. Infusionen ges med denna dos omedelbart efter transplantationen i upp till 2 veckor innan man övergår till peroral underhållsbehandling med Sandimmun med dygnsdoser på cirka 12,5 mg/kg uppdelat på 2 doseringstillfällen.

Underhållsbehandlingen ska fortsätta i minst 3 månader (helst 6 månader) innan dosen gradvis minskats till noll ett år efter transplantationen.

Om Sandimmun används som initial behandling är den rekommenderade dygnsdosen 12,5–15 mg/kg uppdelat på 2 dosstillfällen, med början dagen före transplantationen.

Vid gastrointestinala besvär som kan medföra sämre absorption kan högre doser av Sandimmun eller intravenös behandling med Sandimmun behövas.

Hos en del patienter inträffar GVHD när behandlingen med ciklosporin sätts ut. Oftast får man positiv respons när behandlingen åter sätts in. I sådana fall ska en initial oral laddningsdos om 10–12,5 mg/kg ges, följt av daglig oral administrering av den underhållsdos som tidigare funnits vara tillfredsställande. Låga doser av Sandimmun bör användas för att behandla mild, kronisk GVHD.

Andra indikationer än vid transplantation

När Sandimmun används vid andra indikationer än vid transplantation ska följande allmänna regler följas:

Innan behandling inleds ska ett tillförlitligt värde för njurfunktion vid baslinjen fastställas genom mätning vid minst två tillfällen. Uppskattad glomerulär filtrationshastighet (e-GFR) med MDRD-formeln kan användas för att skatta njurfunktion hos vuxna och en lämplig formel ska användas för att fastställa e-GFR hos barn. Eftersom Sandimmun kan orsaka försämrad njurfunktion måste njurfunktionen kontrolleras ofta. Om e-GFR minskar med mer än 25 % under baslinjevärdet vid mer än ett mättillfälle måste Sandimmun-dosen reduceras med 25–50 %. Om minskningen av e-GFR från baslinjen överstiger 35 % ska ytterligare dosreducering av Sandimmun övervägas. Dessa rekommendationer gäller även om patientens värden fortfarande ligger inom laboratoriets normalintervall. Om dosreduktionen inte lyckas förbättra e-GFR (eller serumkreatinin) inom en månad ska Sandimmun-behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.4).

Blodtrycket måste kontrolleras regelbundet.

Kontroll av bilirubin och leverfunktion fordras innan behandling påbörjas och täta kontroller under behandling rekommenderas. Kontroll av serumlipider, kalium, magnesium och urinsyra är lämpligt före behandling och tidvis under behandling.

Tillfälliga kontroller av ciklosporinnivån i blodet kan vara relevant vid andra indikationer än vid transplantation, t.ex. när Sandimmun administreras samtidigt som substanser som kan interferera med ciklosporins farmakokinetik eller vid händelse av ovanlig klinisk respons (t.ex. utebliven effekt eller ökad intolerans mot läkemedlet såsom nedsatt njurfunktion).

Den normala administreringsvägen är peroralt. Om konzentratet till infusionsvätska, lösning används ska särskild hänsyn tas så att en adekvat intravenös dos administreras som motsvarar den orala dosen. Samråd med läkare som har erfarenhet av användning av ciklosporin rekommenderas.

Dygnsdosen får aldrig överskrida 5 mg/kg, utom för patienter med synhotande endogen uveit och för barn med nefrotiskt syndrom.

När det gäller underhållsbehandling ska den lägsta effektiva och väl tolererade dosen bestämmas individuellt.

Om patienten inte inom en viss tid (se närmare information nedan) visar adekvat respons eller om den effektiva dosen inte är kompatibel med fastställda säkerhetsriktlinjer, ska behandlingen med Sandimmun sättas ut.

Endogen uveit

Den rekommenderade initialdosen för inducering av remission är 5 mg/kg/dygn peroralt uppdelat på 2 doseringstillfällen tills remission av aktiv uveit och förbättrad synskärpa har uppnåtts. Vid refraktär sjukdom kan dosen ökas till 7 mg/kg/dygn under en begränsad period.

För att nå initial remission, eller för att motverka utbrott av ögoninflammation, och effekten av Sandimmun inte är tillräcklig, kan systemisk kortikosteroidbehandling med dygnsdoser på 0,2–0,6 mg/kg prednison eller en ekvivalent kortikosteroid läggas till. Efter 3 månader kan kortikosteroid-dosen trappas ned till den lägsta effektiva dosen.

För underhållsbehandling sänks dosen långsamt till lägsta effektiva nivå. Under remissionsfasen ska dosen inte överskrida 5 mg/kg/dygn.

Infektiösa orsaker till uveit måste uteslutats innan immunsuppressiva läkemedel kan användas.

Nefrotiskt syndrom

För att inducera remission ges den rekommenderade dygnsdosen peroralt uppdelat på 2 doseringstillfällen.

Om njurfunktionen är normal (med undantag för proteinuri) är den rekommenderade dosen följande:

- för vuxna: 5 mg/kg
- för barn: 6 mg/kg

Vid nedsatt njurfunktion ska initialdosen inte överskrida 2,5 mg/kg/dygn.

Sandimmun i kombination med låga doser orala kortikosteroider rekommenderas om effekten av enbart Sandimmun inte är tillräcklig, särskilt hos steroidresistenta patienter.

Tid till förbättring varierar från 3 till 6 månader beroende på typ av glomerulopati. Om ingen förbättring noterats efter denna tid ska behandlingen med Sandimmun avbrytas.

Doserna ska anpassas individuellt efter effekt (proteinuri) och säkerhet, men ska inte överskrida 5 mg/kg/dygn för vuxna och 6 mg/kg/dygn för barn.

För underhållsbehandling sänks dosen långsamt till lägsta effektiva nivå.

Reumatoid artrit

Under de 6 första behandlingsveckorna är den rekommenderade dosen 3 mg/kg/dygn peroralt uppdelat på 2 doseringstillfällen. Vid otillräcklig effekt kan dygnsdosen ökas gradvis så länge patienten tolererar det men bör inte överstiga 5 mg/kg. Upp till 12 veckors behandling med Sandimmun kan behövas för full effekt.

För underhållsbehandling måste dosen titreras individuellt till lägsta effektiva nivå beroende på tolerabilitet.

Sandimmun kan kombineras med lågdos kortikosteroider och/eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (se avsnitt 4.4). Sandimmun kan också kombineras med låga veckodoser metotrexat för patienter med otillräcklig respons på enbart metotrexat. I dessa fall ges initialt 2,5 mg/kg Sandimmun uppdelat på 2 doseringstillfällen per dag. Dosen kan ökas beroende på patientens tolerans.

Psoriasis

Behandling med Sandimmun ska endast initieras av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av psoriasis. Eftersom sjukdomen är så varierande måste behandlingen individanpassas. För att inducera remission är den rekommenderade initiala dosen 2,5 mg/kg/dygn peroralt, uppdelat på 2 doseringstillfällen. Om ingen förbättring skett efter 1 månad kan den dagliga dosen gradvis ökas, men ska inte överstiga 5 mg/kg. Behandlingen bör avbrytas om ingen tillräcklig respons avseende psoriasislesionerna uppnåtts inom 6 veckor vid doseringen 5 mg/kg/dygn, eller om den effektiva dosen inte är förenlig med de fastställda säkerhetsriktlinjerna (se avsnitt 4.4).

Initiala doser om 5 mg/kg/dygn kan vara motiverade för patienter vars sjukdom kräver snabb förbättring. När tillfredsställande respons uppnåtts kan behandlingen med Sandimmun avbrytas. Vid återfall återupptas behandlingen med Sandimmun med tidigare effektiv dos. En del patienter kan behöva kontinuerlig underhållsbehandling.

För underhållsbehandling måste dosen titreras individuellt till lägsta effektiva nivå och ska inte överskrida 5 mg/kg/dygn.

Atopisk dermatit

Behandling med Sandimmun ska endast initieras av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av atopisk dermatit. Eftersom sjukdomen är så varierande måste behandlingen individanpassas. Det rekommenderade dosintervallet ligger mellan 2,5 och 5 mg/kg/dygn peroralt uppdelat på 2 doseringstillfällen. Om en startdos på 2,5 mg/kg/dygn inte ger tillfredsställande resultat inom 2 veckor kan den dagliga dosen snabbt ökas upp till maximalt 5 mg/kg. I mycket svåra fall kan snabb effekt troligtvis lättare erhållas med en startdos på 5 mg/kg/dygn. När tillfredsställande resultat uppnåtts minskas dosen gradvis och om möjligt avslutas behandlingen med Sandimmun. Återfall kan behandlas med en ny behandlingsomgång med Sandimmun.

En behandlingstid om 8 veckor kan vara tillräckligt för symtomfrihet, men behandling i upp till ett års tid har visats vara effektiv och väl tolererad, under förutsättning att riktlinjerna för kontroller följs.

Byte mellan orala ciklosporinpreparat

Byte från ett oralt ciklosporinpreparat till ett annat ska övervakas av läkare och även omfatta kontroll av ciklosporinnivåerna i blodet för transplanterade patienter.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Samtliga indikationer

Den renala elimineringen av ciklosporin är minimal och dess farmakokinetik påverkas inte i någon större omfattning av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Noggrann övervakning av njurfunktionen rekommenderas dock på grund av dess nefrotoxiska potential (se avsnitt 4.4).

Andra indikationer än vid transplantation

Med undantag av patienter som behandlas för nefrotiskt syndrom ska ciklosporin inte ges till patienter med nedsatt njurfunktion (se stycket om ytterligare försiktighetsåtgärder vid andra indikationer än vid transplantation i avsnitt 4.4). Patienter med nefrotiskt syndrom och nedsatt njurfunktion bör inte få högre initialdos än 2,5 mg/kg/dygn.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ciklosporin metaboliseras i hög utsträckning i levern. En cirka 2 till 3-faldig ökning av ciklosporinexponering kan observeras hos patienter med nedsatt leverfunktion. Dosen kan behöva sänkas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion för att bibehålla blodkoncentrationen inom det rekommenderade intervallet (se avsnitt 4.4 och 5.2), och kontroller av ciklosporinnivån i blodet rekommenderas tills stabila nivåer uppnås.

Pediatrisk population

Barn från 1 års ålder har inkluderats i studier. I flera studier behövde och tolererade pediatrika patienter högre doser ciklosporin per kilo kroppsvikt än vuxna.

Användning av Sandimmun till barn för andra icke-transplantationsindikationer än nefrotiskt syndrom kan inte rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Äldre personer (från 65 år)

Erfarenhet av behandling av äldre personer med Sandimmun är begränsad.

I kliniska prövningar av ciklosporin till patienter med reumatoid artrit var patienterna som var 65 år eller äldre mer benägna att utveckla högt systoliskt blodtryck vid behandlingen och hade även större benägenhet att få förhöjt serumkreatinin ≥ 50 % över baslinjevärdet efter 3-4 månaders behandling.

Val av dos för äldre patienter ska göras med försiktighet och som regel börja i det lägre intervallet på grund av den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion och samtidiga sjukdomar eller läkemedelsbehandlingar samt ökad mottaglighet för infektioner.

Administreringssätt

Oral användning

Sandimmun kapslar ska sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kombination med produkter som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört) (se avsnitt 4.5).

Kombination med läkemedel som är substrat för transportproteinet P-glykoprotein eller organiskt anjoniskt transportprotein (OATP), för vilka förhöjda plasmakoncentrationer är associerade med allvarliga och/eller livshotande händelser, t.ex. bosentan, dabigatranetexilat och aliskiren (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Medicinsk övervakning

Sandimmun ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling och som kan tillhandahålla adekvat uppföljning med fullständig fysisk undersökning, blodtrycksmätning och kontroll av laboratorievärden avseende säkerhetsparametrar. Transplanterade patienter som får detta läkemedel ska skötas på enheter som har adekvata laboratorieresurser och understödjande medicinska resurser. Läkaren som ansvarar för underhållsbehandling ska få fullständig information för uppföljning av patienten.

Lymfom och andra maligna sjukdomar

I likhet med andra immunsuppressiva medel ökar ciklosporin risken att utveckla lymfom och andra maligna sjukdomar, särskilt i huden. Den ökade risken förefaller ha samband med immunsuppressionens grad och varaktighet snarare än användningen av specifika läkemedel.

Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig behandling med flera immunsuppressiva medel (inklusive ciklosporin) eftersom det kan leda till lymfoproliferativa störningar och solida organumörer, av vilka några lett till dödsfall.

Med anledning av den potentiella risken för hudmaligniteter bör patienter som behandlas med Sandimmun, särskilt de som behandlas för psoriasis och atopisk dermatit, uppmanas att undvika överdriven solexponering. De bör inte heller samtidigt utsättas för ultraviolett B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Infektioner

I likhet med andra immunsuppressiva medel kan ciklosporin göra patienterna mer mottagliga för ett antal olika bakteriella, svamp-, parasit- och virusinfektioner, ofta med opportunistiska patogener. Aktivering av latenta polyomavirusinfektioner som kan leda till polyomavirusassocierad nefropati (PVAN), särskilt BK-virusnefropati (BKVN), eller till JC-virusassocierad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har observerats hos patienter som behandlas med ciklosporin. Dessa tillstånd har ofta samband med en hög immunsuppressiv belastning och bör övervägas som differentialdiagnoser hos immunsupprimerade patienter vars njurfunktion försämras eller vid nyttillkomna neurologiska symtom. Allvarliga fall och/eller dödsfall har rapporterats. Effektiva förebyggande och behandlingsstrategier ska användas, särskilt till patienter som står på långtidsbehandling med flera immunsuppressiva preparat.

Njurtoxicitet

En vanlig och potentiellt allvarlig komplikation är ökning av serumkreatinin och urea, som kan inträffa under behandling med Sandimmun. Förändringarna är dosberoende och initialt reversibla och svarar oftast på dosreducering. Vid långtidsbehandling kan en del patienter utveckla strukturella förändringar i njuren (t.ex. interstitiell fibros), som måste särskiljas från förändringar på grund av

kronisk avstötning hos transplanterade patienter. Täta kontroller av njurfunktionen enligt lokala riktlinjer för aktuell indikation fordras (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Levertoxicitet

Sandimmun kan också orsaka dosberoende och reversibla öknings av serumbilirubin och leverenzymerna (se avsnitt 4.8). Hepatotoxicitet och leverskada, inklusive kolestas, gulsot, hepatit och leversvikt hos patienter som behandlas med ciklosporin har rapporterats i spontana och efterfrågade rapporter. De flesta rapporter gällde patienter med signifikanta komorbiditeter, underliggande tillstånd och andra påverkande faktorer inklusive infektiösa komplikationer och samtidig behandling med läkemedel med hepatotoxisk potential. Vissa fall med dödlig utgång har rapporterats, främst hos transplanterade patienter (se avsnitt 4.8). Noggrann kontroll av parametrar för utvärdering av leverfunktionen fordras och onormala värden kan kräva dosminskning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Äldre personer (från 65 år)

Hos äldre patienter bör njurfunktionen kontrolleras särskilt noga.

Kontroll av ciklosporinnivån (se avsnitt 4.2)

När Sandimmun används till transplanterade patienter är rutinmässiga kontroller av ciklosporinnivån i blodet en viktig säkerhetsåtgärd. För bestämning av ciklosporinnivån i helblod rekommenderas en specifik monoklonal antikropp (mätning av modersubstans). En HPLC-metod (high-performance liquid chromatography), som också mäter modersubstansen, kan också användas. Om plasma eller serum används ska ett standard-separationsprotokoll (tid och temperatur) följas. Vid de initiala kontrollerna av levertransplanterade patienter ska antingen den specifika monoklonala antikroppen användas, alternativt ska parallella mätningar med både den specifika monoklonala antikroppen och den icke-specifika monoklonala antikroppen utföras för att säkerställa en dos som ger adekvat immunsuppression.

Tillfälliga kontroller av ciklosporinnivån i blodet rekommenderas för icke-transplantaterade patienter, t.ex. när Sandimmun administreras samtidigt som substanser som kan interferera med ciklosporins farmakokinetik eller vid händelse av ovanlig klinisk respons (t.ex. utebliven effekt eller ökad intolerans mot läkemedlet såsom nedsatt njurfunktion).

Man måste ha i åtanke att ciklosporinnivån i blod, plasma eller serum endast är en av många faktorer som bidrar till patientens kliniska status. Resultaten bör därför endast användas som vägledning för dosering och vägas mot andra kliniska och laboratorievärden.

Hypertoni

Blodtrycket ska kontrolleras regelbundet under behandling med Sandimmun. Vid hypertoni måste lämplig antihypertensiv behandling sättas in. I första hand rekommenderas ett antihypertensivt medel som inte interfererar med ciklosporins farmakokinetik, t.ex. isradipin (se avsnitt 4.5).

Förhöjda blodfetter

Eftersom Sandimmun har rapporterats inducera en reversibel lätt ökning av blodfetterna rekommenderas att en lipidmätning görs före behandling och efter en månads behandling. Vid förhöjda blodfetter ska restriktioner avseende intag av fettrik föda och, om lämpligt, dosreducering övervägas.

Hyperkalemi

Ciklosporin ökar risken för hyperkalemi, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska även iaktas när ciklosporin administreras samtidigt som kaliumsparande läkemedel (t.ex. kaliumsparande diuretika, angiotensinkonverterande enzyminhämmare (ACE-hämmare), angiotensin II-receptorantagonister) och kaliuminnehållande läkemedel, liksom för patienter som står på kaliumrik kost. Kontroll av kaliumnivån rekommenderas i dessa fall.

Hypomagnesemi

Ciklosporin ökar elimineringen av magnesium. Detta kan leda till symtomatisk hypomagnesemi, särskilt vid tiden kring transplantationen. Kontroll av magnesiumnivån rekommenderas därför under denna period, särskilt vid neurologiska symtom eller tecken. Vid behov ska magnesiumtillskott ges.

Hyperurikemi

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med hyperurikemi.

Levande försvagade vacciner

Under behandling med ciklosporin kan en vaccination bli mindre effektiv. Användning av levande, försvagade vacciner ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Interaktioner

Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av läkemedel som väsentligt ökar eller minskar plasmakoncentrationer av ciklosporin genom hämning eller inducering av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (se avsnitt 4.5).

Njurtoxicitet ska kontrolleras när användning av ciklosporin initieras tillsammans med aktiva substanser som ökar ciklosporinnivån eller med substanser som uppvisar nefrotoxisk synergi (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av ciklosporin och takrolimus ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Ciklosporin är en hämmare av CYP3A, transportproteinet P-glykoprotein och organiskt anjoniskt transportprotein (OATP) och kan öka plasmanivåer av läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för detta enzym och/eller transportprotein. Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av ciklosporin med sådana läkemedel, alternativt ska samtidig användning undvikas (se avsnitt 4.5). Ciklosporin ökar exponeringen för HMG-CoA reductashämmare (statiner). Dosen för statiner ska minskas om de ges samtidigt med ciklosporin och samtidig användning av vissa statiner ska undvikas enligt respektive statins produktinformation. Statinbehandlingen måste tillfälligt avbrytas eller sättas ut helt hos patienter med tecken och symtom på myopati, eller hos dem med riskfaktorer som predisponerar för allvarlig njurskada, däribland njursvikt sekundärt till rabdomyolys (se avsnitt 4.5).

Efter samtidig administrering av ciklosporin och *lerkanidipin* ökade AUC för lerkandipin 3-faldigt och AUC för ciklosporin ökade med 21 %. Samtidig kombination av ciklosporin med lerkandipin ska därför undvikas. Administrering av ciklosporin 3 timmar efter lerkandipin gav ingen förändring i AUC för lerkandipin, men AUC för ciklosporin ökade med 27 %. Kombinationen ska därför ges med försiktighet och med intervall om minst 3 timmar.

Särskilda hjälpämnen: Makrogolglycerolhydroxistearat (polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja)

Sandimmun innehåller makrogolglycerolhydroxistearat (polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja) vilket kan ge magbesvär och diarré.

Särskilda hjälpämnen: Etanol

Sandimmun innehåller cirka 12 volymprocent etanol. En 500 mg-dos av Sandimmun innehåller 500 mg etanol, motsvarande nästan 15 ml öl eller 5 ml vin. Detta kan vara skadligt för alkoholberoende patienter och bör beaktas för gravida och ammande kvinnor, patienter med leversjukdom eller epilepsi, eller om patienten är ett barn.

Särskilda hjälpämnen: Sorbitol

Tala om för din läkare om du är fruktosintolerant innan du använder detta läkemedel eftersom det innehåller sorbitol.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid icke-transplantationsindikationer

Patienter med nedsatt njurfunktion (undantaget patienter med nefrotiskt syndrom där viss grad av nedsatt njurfunktion är tillåten), okontrollerad hypertoni, okontrollerade infektioner eller någon typ av malignitet bör inte behandlas med ciklosporin.

Innan behandling inleds ska en tillförlitlig utvärdering av njurfunktionen vid baslinjen fastställas genom mätning av e-GFR vid minst två tillfällen. Njurfunktionen måste kontrolleras ofta under behandlingen för att dosjusteringar ska kunna göras (se avsnitt 4.2).

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid endogen uveit

Sandimmun ska administreras med försiktighet till patienter med neurologiskt Behçets syndrom. Neurologiskt status för dessa patienter ska följas noga.

Erfarenhet av användning av Sandimmun till barn med endogen uveit är begränsad.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid nefrotiskt syndrom

Patienter med onormal njurfunktion vid baslinjen ska initialt behandlas med 2,5 mg/kg/dygn och övervakas mycket noggrant.

Hos en del patienter kan det vara svårt att upptäcka en nedsatt njurfunktion som orsakats av Sandimmun, eftersom det nefrotiska syndromet i sig orsakar förändringar av njurfunktionen. Detta förklarar varför strukturella njurförändringar i sällsynta fall observerats vid behandling med Sandimmun utan förhöjt serumkreatinin. Njurbiopsi bör övervägas för patienter med steroidberoende ”minimal change”-nefropati, som behandlats med Sandimmun under mer än ett år.

Hos patienter med nefrotiskt syndrom som behandlas med immunsuppressiva medel (inklusive ciklosporin) har enstaka fall av maligniteter (inklusive Hodgkins lymfom) rapporterats.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid reumatoid artrit

Efter 6 månaders behandling måste njurfunktionen utvärderas var 4:e till 8:e vecka, beroende på sjukdomens stabilitet, sammedicinering och samtidiga sjukdomar. Mer frekventa kontroller krävs när Sandimmun-dosen ökas, eller när samtidig behandling med NSAID sätts in eller dosökas. Det kan också bli nödvändigt att sätta ut Sandimmun om hypertoni som inte kan kontrolleras med lämplig terapi utvecklas under behandlingen.

Liksom vid annan immunsuppressiv långtidsbehandling måste den ökade risken för lymfoproliferativa sjukdomar beaktas. På grund av nefrotoxiska synergieffekter måste särskild försiktighet iakttas om Sandimmun ges i kombination med metotrexat.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid psoriasis

Utsättning av Sandimmun rekommenderas om hypertoni som inte kan kontrolleras med lämplig terapi utvecklas under behandlingen.

Äldre patienter bör endast behandlas vid funktionsnedsättande psoriasis, och njurfunktionen ska kontrolleras särskilt noga.

Erfarenhet av användning av Sandimmun till barn med psoriasis är begränsad.

Liksom hos patienter som står på konventionell immunsuppressiv behandling har utveckling av maligniteter (framförallt i huden) rapporterats hos psoriasispatienter som behandlas med ciklosporin. Hudförändringar som inte är typiska för psoriasis men som misstänks vara maligna eller premaligna bör biopsieras innan behandling med Sandimmun påbörjas. Patienter med maligna eller premaligna hudförändringar bör endast behandlas med Sandimmun efter lämplig behandling av dessa hudförändringar och om inget annat alternativ finns för framgångsrik behandling.

Lymfoproliferativa sjukdomar har uppstått hos några enstaka patienter som behandlats med Sandimmun. Sjukdomarna svarade på omedelbar utsättning av läkemedlet.

Patienter som behandlas med Sandimmun bör inte samtidigt utsättas för ultraviolett B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid atopisk dermatit

Utsättning av Sandimmun rekommenderas om hypertoni som inte kan kontrolleras med lämplig terapi utvecklas under behandlingen.

Erfarenhet av användning av Sandimmun till barn med atopisk dermatit är begränsad.

Äldre patienter bör endast behandlas vid funktionsnedsättande atopisk dermatit, och njurfunktionen ska kontrolleras särskilt noga.

Benign lymfadenopati är vanligtvis associerat med skov av atopisk dermatit och försvinner undantagslöst spontant eller med en generell förbättring av sjukdomen.

Lymfadenopati som observeras vid ciklosporinbehandling ska kontrolleras regelbundet.

Lymfadenopati som kvarstår trots förbättring av sjukdomen bör biopsas som en försiktighetsåtgärd för att utesluta lymfom.

Aktiva infektioner av herpes simplex ska läka ut innan behandling med Sandimmun påbörjas. Om en infektion uppstår under behandling behöver behandlingen dock inte avbrytas annat än vid mycket svår infektion.

Hudinfektioner av *Staphylococcus aureus* är inte en absolut kontraindikation mot Sandimmun-behandling, men bör behandlas med lämpliga antibakteriella medel. Peroralt erytromycin bör undvikas på grund av dess kända potential att öka ciklosporinkoncentrationen i blodet (se avsnitt 4.5). Finns inget alternativ rekommenderas noggrann uppföljning av blodnivån av ciklosporin, njurfunktionen och eventuella biverkningar av ciklosporin.

Patienter som behandlas med Sandimmun bör inte samtidigt utsättas för ultraviolett B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Pediatrik användning vid andra indikationer än vid transplantation

Förutom som behandling av nefrotiskt syndrom finns ingen adekvat erfarenhet av Sandimmun. Användning till barn under 16 år för andra indikationer än vid transplantation, undantaget nefrotiskt syndrom, kan inte rekommenderas.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med läkemedel

Av de många läkemedel som rapporterats interagera med ciklosporin redovisas nedan de där interaktionerna är väl underbyggda och bedöms ge kliniska konsekvenser.

Det är känt att olika preparat ökar eller minskar ciklosporinnivån i plasma eller helblod, oftast genom hämning eller induktion av enzymer som deltar i elimineringen av ciklosporin, särskilt CYP3A4.

Ciklosporin hämmar också CYP3A4, transportproteinet P-glykoprotein samt organiskt anjoniskt transportprotein (OATP) och kan öka plasmanivåer av läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för detta enzym och/eller transportprotein.

Läkemedel som är kända för att minska eller öka ciklosporins biotillgänglighet: Hos transplanterade patienter måste ciklosporinnivån kontrolleras ofta och vid behov ska ciklosporindosen justeras, särskilt vid in- eller utsättning av ett samadministrerat läkemedel. Hos icke-transplanterade patienter är sambandet mellan blodnivå och klinisk effekt inte helt fastställt. Om läkemedel som höjer ciklosporinnivån ges samtidigt kan täta utvärderingar av njurfunktionen och noggrann övervakning av ciklosporinrelaterade biverkningar vara mer lämpligt än kontroller av ciklosporinnivån i blodet.

Läkemedel som sänker ciklosporinnivån

Alla inducerare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein förväntas minska ciklosporinnivån. Exempel på läkemedel som minskar ciklosporinnivån är:

Barbiturater, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin; nafcillin, intravenöst sulfamidin; probukol, orlistat, Hypericum perforatum (johannesört), tiklopidin, sulfinpyrazon, terbinafin och bosentan.

Produkter som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört) får inte användas samtidigt med Sandimmun på grund av risken för minskade ciklosporinnivåer i blodet och därigenom minskad effekt (se avsnitt 4.3).

Rifampicin inducerar metabolismen av ciklosporin i såväl tarm som lever. Ciklosporindosen kan behöva ökas 3- till 5-faldigt vid samadministrering.

Oktreotid minskar oral absorption av ciklosporin och en 50 % ökning av ciklosporindosen eller övergång till intravenös administrering kan bli nödvändigt.

Läkemedel som höjer ciklosporinnivån

Alla hämmare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein kan leda till ökad ciklosporinnivå, t.ex.: *Nikardipin, metoklopramid, p-piller, metylprednisolon (i hög dos), allopurinol, cholsyra och derivat av denna, proteashämmare; imatinib; kolchicin, nefazodon.*

Makrolidantibiotika: *Erytromycin* kan 4- till 7-faldigt öka ciklosporinexponeringen, i vissa fall med njurtoxicitet som följd. *Klaritromycin* har rapporterats öka ciklosporinexponeringen tvåfaldigt. *Azitromycin* ökar ciklosporinnivån cirka 20 %.

Azolantimykotika: *Ketokonazol, flukonazol, itrakonazol och vorikonazol* kan mer än 2-faldigt öka ciklosporinexponeringen.

Verapamil ökar 2- till 3-faldigt blodkoncentrationen av ciklosporin.

Samtidig administrering med *telaprevir* ledde till en cirka 4,64-faldig ökning av dosnormaliserad exponering (AUC) för ciklosporin.

Amiodaron ökar plasmakoncentrationen av ciklosporin kraftigt samtidigt som en stegring av serumkreatinin ses. Interaktioner kan inträffa lång tid efter utsättning av preparatet eftersom amiodaron har en mycket lång halveringstid (ca 50 dagar).

Danazol har rapporterats öka blodkoncentrationen av ciklosporin med ca 50 %.

Diltiazem (vid doser om 90 mg/dygn) kan öka plasmakoncentrationen av ciklosporin med upp till 50 %.

Imatinib kan öka ciklosporinexponering och C_{max} med cirka 20 %.

Interaktioner med födoämnen

Samtidigt intag av grapefrukt och grapefruktjuice har rapporterats öka ciklosporins biotillgänglighet.

Kombinationer med ökad risk för nefrotoxicitet

Försiktighet ska iakttas vid användning av ciklosporin tillsammans med andra aktiva substanser som uppvisar nefrotoxiska synergieffekter, till exempel: *aminoglykosider (inklusive gentamycin, tobramycin), amfotericin B, ciprofloxacin, vankomycin, trimetoprim (+ sulfametoxazol); fibrinsyraderivat (t.ex. bezafibrat, fenofibrat); NSAID (inklusive diklofenak, naproxen, sulindak); melfalan, histamin H₂-receptorantagonister (t.ex. cimetidin, ranitidin) och metotrexat (se avsnitt 4.4).*

Vid samtidig användning av läkemedel som uppvisar nefrotoxiska synergieffekter, ska njurfunktionen noggrant kontrolleras. Om njurfunktionen påtagligt försämras, ska läkemedlet som ges samtidigt med ciklosporin ges i lägre dos alternativt annan behandling övervägas.

Samtidig användning av ciklosporin och takrolimus ska undvikas på grund av risken för nefrotoxicitet och farmakokinetisk interaktion via CYP3A och/eller Pgp (se avsnitt 4.4).

Effekter av ciklosporin på andra läkemedel

Ciklosporin är en hämmare av CYP3A, transportproteinet P-glykoprotein (Pgp) och organiskt anjoniskt transportprotein (OATP). Samtidig administrering av läkemedel som är substrat för CYP3A, Pgp och OATP och ciklosporin kan öka plasmanivåerna av de läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för detta enzym och/eller transportprotein.

Vissa exempel anges nedan:

Ciklosporin kan minska clearance av *digoxin*, *kolchicin*, *HMG-CoA reductashämmare (statiner)* och *etoposid*. Om några av dessa läkemedel används samtidigt med ciklosporin är en noggrann klinisk observation nödvändig för att möjliggöra tidig upptäckt av toxiska manifestationer av läkemedlen, följt av dosreduktion eller utsättning. Dosen för statiner ska minskas och samtidig användning av vissa statiner ska undvikas enligt respektive statins produktinformation om de ges samtidigt med ciklosporin. Förändringar i exponeringen av statiner som vanligen används med ciklosporin finns sammanställda i tabell 1. Statinbehandlingen måste tillfälligt avbrytas eller sättas ut helt hos patienter med tecken och symtom på myopati, eller hos dem med riskfaktorer som predisponerar för allvarlig njurskada, däribland njursvikt sekundärt till rabdomyolys.

Tabell 1 Sammanställning av förändringar i exponeringen av statiner som vanligen används med ciklosporin

Statin	Tillgängliga doser	Förändring i exponering med ciklosporin (faldig ökning)
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

Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av ciklosporin och lerkandipin (se avsnitt 4.4).

Efter samtidig administrering av ciklosporin och *aliskiren* ökade C_{max} för aliskiren (ett Pgp-substrat) cirka 2,5 gånger och AUC cirka 5 gånger. Den farmakokinetiska profilen för ciklosporin förändrades dock inte signifikant. Samtidig administrering av ciklosporin och aliskiren rekommenderas inte (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering med dabigatranetexilat rekommenderas inte på grund av ciklosporins Pgp-hämmande aktivitet (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av *nifedipin* och ciklosporin kan resultera i en ökad frekvens av gingivahyperplasi jämfört med vad som setts när ciklosporin ges ensamt.

Samtidig användning av *diklofenak* och ciklosporin har visats ge en signifikant ökning av diklofenaks biotillgänglighet, som skulle kunna leda till reversibel nedsättning av njurfunktionen. Den ökade biotillgängligheten för diklofenak orsakas sannolikt av en minskning av dess höga första passage-effekt. Om NSAID-preparat med låg första passage-effekt (t.ex. acetylsalicylsyra) ges tillsammans med ciklosporin förväntas ingen ökning av deras biotillgänglighet.

Ökningar av serumkreatinin har observerats i studier där *everolimus* eller *sirolimus* användes i kombination med max-dos ciklosporin mikroemulsion. Effekten är ofta reversibel vid sänkning av

ciklosporindosen. Everolimus och sirolimus hade endast obetydlig inverkan på ciklosporins farmakokinetik. Samtidig administrering av ciklosporin ökar signifikant blodnivåerna av everolimus och sirolimus.

Försiktighet ska iakttas när ciklosporin används samtidigt som kaliumsparande läkemedel (t.ex. kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister) eller *kaliuminnehållande läkemedel*, eftersom dessa kan leda till betydande ökning av serumkalium (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin kan ge ökade plasmakoncentrationer av *repaglinid* och därigenom öka risken för hypoglykemi.

Samtidig administrering av *bosentan* och ciklosporin till friska frivilliga ledde till en flerfaldig ökning av bosentanexponeringen och en 35 % sänkning av ciklosporinexponeringen. Samtidig administrering av ciklosporin och bosentan rekommenderas inte (se stycket ovan "Läkemedel som sänker ciklosporinnivån" och avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av multipla doser *ambrisentan* och ciklosporin till friska frivilliga ledde till en cirka 2-faldig ökning av ambrisentanexponeringen, medan ciklosporinexponeringen ökade marginellt (cirka 10 %).

En signifikant förhöjd exponering för *antracyklinantibiotika* (t.ex. *doxorubicin*, *mitoxantron*, *daunorubicin*) sågs hos onkologipatienter som samtidigt behandlades intravenöst med antracyklinantibiotika och mycket höga doser ciklosporin.

Under behandling med ciklosporin kan en vaccination bli mindre effektiv och användning av levande, försvagade vacciner ska undvikas.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter hos råtta och kanin.

Erfarenhet med Sandimmun vid graviditet är begränsad. Gravida kvinnor som får immunsuppressiv behandling efter transplantation, däribland ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper risk för prematur förlossning (<37 veckor).

Det finns ett begränsat antal observationer på barn upp till en ålder av 7 år som exponerats för ciklosporin i uterus. Dessa barn uppvisade normal njurfunktion samt normalt blodtryck. Eftersom adekvata och välkontrollerade studier av gravida kvinnor saknas ska Sandimmun inte användas under graviditet såvida inte den potentiella fördelen för modern överväger den potentiella risken för fostret. Etanolinnehållet i Sandimmun-beredningarna ska också beaktas för gravida kvinnor (se avsnitt 4.4).

Amning

Ciklosporin passerar över i bröstmjölk. Etanolinnehållet i Sandimmun-beredningarna ska också beaktas för kvinnor som ammar (se avsnitt 4.4). Mödrar som behandlas med Sandimmun ska inte amma på grund av risken för allvarliga läkemedelsbiverkningar av Sandimmun hos nyfödda/spädbarn som ammas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avstå från läkemedelsbehandlingen efter att man tagit hänsyn till fördelen med behandling för modern.

Fertilitet

Det finns begränsad mängd data om effekten av Sandimmun på fertilitet hos människa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga data om Sandimmun har effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De viktigaste biverkningarna som observerats i kliniska prövningar och har samband med administrering av ciklosporin omfattar nedsatt njurfunktion, tremor, hirsutism, hypertoni, diarré, anorexi, illamående och kräkningar.

Många biverkningar associerade med ciklosporinbehandling är dosberoende och svarar på dosreduktion. Det totala biverkningsspektrat för de olika indikationerna är i princip detsamma, men det föreligger dock skillnader i incidens och allvarlighetsgrad. Som följd av de högre initialdoserna och längre underhållsbehandling som är nödvändig efter transplantation förekommer biverkningar mer frekvent och är vanligtvis allvarligare hos transplanterade patienter än hos patienter som behandlas för andra indikationer.

Anafylaktoida reaktioner har observerats efter intravenös administrering (se avsnitt 4.4).

Infektioner och infestationer

Patienter som får immunsuppressiv behandling, inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk för infektioner (viral, bakteriell, svampinfektioner, parasitinfektioner) (se avsnitt 4.4). Såväl generaliserade som lokala infektioner kan förekomma. Redan existerande infektioner kan också förvärras och reaktivering av polyomavirusinfektioner kan leda till polyomavirusassocierad nefropati (PVAN) eller till JC-virusassocierad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Allvarliga fall och/eller dödsfall har rapporterats.

Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)

Patienter som får immunsuppressiv behandling, inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk att utveckla lymfom eller lymfoproliferativa sjukdomar och andra maligniteter, särskilt i huden. Malignitetsfrekvensen ökar med behandlingens intensitet och längd (se avsnitt 4.4). Vissa maligniteter kan vara dödliga.

Sammanfattning i tabellform av biverkningar vid kliniska studier

Biverkningar från kliniska prövningar (tabell 1) är förtecknade efter MedDRA-databasen om klassificering av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med de vanligast förekommande biverkningarna först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom bygger frekvenskategorin för respektive biverkning på följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Läkemedelsbiverkningar vid kliniska prövningar

Blodet och lymfsystemet

Vanliga	Leukopeni
Mindre vanliga	Trombocytopeni, anemi
Sällsynta	Hemolytiskt uremiskt syndrom, mikroangiopatisk hemolytisk anemi
Ingen känd frekvens*	Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopen purpura

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga	Hyperlipidemi
Vanliga	Hyperglykemi, anorexi, hyperurikemi, hyperkalemi, hypomagnesemi

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga	Tremor, huvudvärk
Vanliga	Konvulsioner, parestesi
Mindre vanliga	Encefalopati inklusive posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES),

	tecken och symtom som konvulsioner, konfusion, desorientering, sänkt medvetandegrad, agitation, insomni, synrubbningar, kortikal blindhet, koma, pares och cerebellär ataxi
Sällsynta	Motorisk polyneuropati
Mycket sällsynta	Optiskt disködem inklusive papillödem, eventuellt med försämrad syn sekundärt till godartad intrakraniell tryckstegring
Ingen känd frekvens*	Migrän

Blodkärl

Mycket vanliga	Hypertoni
Vanliga	Blodvallningar

Magtarmkanalen

Vanliga	Illamående, kräkningar, obehag/smärtor i buken, diarré, gingivahyperplasi, peptiskt ulcus
Sällsynta	Pankreatit

Lever och gallvägar

Vanliga	Störd leverfunktion (se avsnitt 4.4).
Ingen känd frekvens*	Hepatotoxicitet och leverskador inklusive kolestas, gulsot, hepatit och leversvikt, i vissa fall fatal (se avsnitt 4.4)

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga	Hirsutism
Vanliga	Akne, hypertrikos
Mindre vanliga	Allergiska hudutslag

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga	Muskelkramper, myalgi
Sällsynta	Muskelsvaghet, myopati

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga	Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)
----------------	---------------------------------------

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta	Menstruationsrubbningar, gynekomasti
-----------	--------------------------------------

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga	Pyrexia, trötthet
Mindre vanliga	Ödem, viktökning

* Biverkningar som rapporterats efter godkännandet för försäljning där biverkningsfrekvensen inte är känd på grund av avsaknad en reell nämnare.

Andra biverkningar efter godkännande för försäljning

Hepatotoxicitet och leverskada, inklusive kolestas, gulsot, hepatit och leversvikt hos patienter som behandlas med ciklosporin har rapporterats i spontana och efterfrågade rapporter. De flesta rapporterna gällde patienter med signifikanta komorbiditeter, underliggande tillstånd och andra påverkande faktorer inklusive infektiösa komplikationer och samtidig behandling med läkemedel med hepatotoxisk potential. Vissa fall med dödlig utgång har rapporterats, främst hos transplanterade patienter (se avsnitt 4.4).

Akut och kronisk nefrotoxicitet

Patienter som behandlas med kalcineurinhämmare (CNI), inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk för akut eller kronisk nefrotoxicitet. Rapporter från kliniska prövningar och efter marknadsgodkännandet har förekommit i samband med användning av Sandimmun. Vid fall av akut nefrotoxicitet rapporterades rubbningar av jonhomeostasen såsom hyperkalemi, hypomagnesemi och hyperurikemi. Rapporterade fall av kroniska morfologiska förändringar omfattade hyalinos i arterioler, tubulär atrofi och interstitiell fibros (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Barn från 1 års ålder har inkluderats i kliniska studier där standarddoser av oralt ciklosporin användes. Säkerhetsprofilen var jämförbar med den för vuxna.

4.9 Överdoser

LD₅₀ för ciklosporin oralt är 2 329 mg/kg hos mus, 1 480 mg/kg hos råtta och >1 000 mg/kg hos kanin. LD₅₀ intravenöst är 148 mg/kg hos mus, 104 mg/kg hos råtta och 46 mg/kg hos kanin.

Symtom

Erfarenhet av akut överdosering av ciklosporin är begränsad. Perorala doser av ciklosporin på upp till 10 g (cirka 150 mg/kg) har tolererats med relativt lindriga kliniska symtom, såsom kräkningar, sömnhet, huvudvärk, takykardi och, hos ett fåtal patienter, relativt allvarlig men reversibel njurfunktionsnedsättning. Svåra symtom på intoxication har emellertid rapporterats efter oavsiktlig parenteral överdosering av ciklosporin till prematura barn.

Behandling

Vid all överdosering ska allmänna understödjande åtgärder sättas in och symptomatisk behandling ges. Framkallad kräkning och ventrikelsköljning kan vara av värde inom de första timmarna efter peroralt intag. Ciklosporin är inte dialyserbart i någon större utsträckning och elimineras inte heller väl genom hemoperfusion med aktivt kol.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, calcineurinhämmare, ATC-kod: L04AD01

Ciklosporin (även känt som cyklosporin A) är en cyklisk polypeptid innehållande 11 aminosyror. Det är ett potent immunsuppressivt medel, som hos djur förlänger överlevnaden av allogena transplantat av hud, hjärta, njurar, pankreas, benmärg, tunntarm och lungor. Studier visar att ciklosporin hämmar utvecklingen av cellmedierade reaktioner, inklusive avstötning av allogena transplantat, fördröjd kutan överkänslighet, experimentell allergisk encefalomyelit, Freunds adjuvant artrit, graft-versus-host disease (GVHD) och T-cellsberoende antikroppsproduktion. På cellnivå hämmar ciklosporin produktion och frisättning av lymfokiner, inklusive interleukin 2 (T-cell growth factor, TCGF). Ciklosporin förefaller blockera vilande lymfocyter i G₀- eller G₁-fas i cellcykeln, samt hämma den antigeninducerade frisättningen av lymfokiner från aktiverade T-celler.

Alla tillgängliga fakta visar att ciklosporin har en specifik och reversibel verkan på lymfocyter. Till skillnad från cytostatika hämmar det inte hematopoesen eller fagocyternas funktion.

Lyckade transplantationer av organ och benmärg har utförts på människa där man använt ciklosporin för att förhindra och behandla avstötning och GVHD. Ciklosporin har med framgång använts vid levertransplantation till såväl hepatit C-positiva som -negativa patienter. Gynnsamma effekter av ciklosporinbehandling har också visats vid flera olika tillstånd som är kända för eller anses vara av autoimmunt ursprung.

Pediatrik population

Ciklosporin har visats vara effektivt vid steroidberoende nefrotiskt syndrom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av Sandimmun uppnås maximal blodkoncentration inom 1 till 6 timmar. Absolut oral biotillgänglighet efter administrering av Sandimmun är 20–50 %. Absorptionen av ciklosporin är varierande och kan påverkas av födointag. En cirka 37 % ökning av AUC C_{max} har observerats när Sandimmun gavs med en fettrik måltid. Maximal plasmakoncentration och area under plasmakoncentration-tid-kurvan är proportionerlig med dosen inom det terapeutiska dosintervallet. För helblod är dock förhållandet icke-linjärt. Sandimmun oral lösning och mjuka gelatinkapslar är bioekvivalenta. Den inter- och intraindividuell variabiliteten sträcker sig mellan 18 och 74 %.

Distribution

Ciklosporin distribueras till stor del utanför blodbanan, med en skenbar distributionsvolym om 3,5 l/kg. I blodet återfinns 33–47 % i plasma, 4–9 % i lymfocyter, 5–12 % i granulocyter och 41–58 % i erythrocyter. I plasma är ciklosporin till 90 % proteinbundet, framför allt till lipoproteiner.

Metabolism

Ciklosporin metaboliseras i stor utsträckning till omkring 15 metaboliter. Metabolism sker huvudsakligen i levern via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), och de huvudsakliga metaboliseringsvägarna är mono- och dihydroxylering samt N-demetylering vid olika platser på molekylen. Alla metaboliter som hittills identifierats innehåller den intakta peptidstrukturen av modersubstansen, varav vissa har svag immunsuppressiv aktivitet (upp till en tiondel av oförändrat läkemedel).

Eliminering

Vad gäller terminal halveringstid för ciklosporin är rapporterade data mycket varierande beroende på använd analysmetod och målpopulation. Den terminala halveringstiden varierade mellan 6,3 timmar hos friska frivilliga och 20,4 timmar hos patienter med svår leversjukdom. Utsöndring sker huvudsakligen via gallan. Endast 6 % av en oral dos utsöndras i urinen och mindre än 1 % som oförändrad substans (se avsnitt 4.2 och 4.4). Elimineringshalveringstiden hos njurtransplanterade patienter var cirka 11 timmar med en spridning mellan 4 och 25 timmar.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

I en studie på patienter med terminal njursvikt var systemiskt clearance ungefär två tredjedelar av genomsnittligt systemiskt clearance hos patienter med normal njurfunktion. Mindre än 1 % av administrerad dos avlägsnas genom dialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

En cirka 2 till 3-faldig ökning av ciklosporinexponering kan observeras hos patienter med nedsatt leverfunktion. I en studie på patienter med svår leversjukdom och biopsibekräftad cirros var terminal halveringstid 20,4 timmar (mellan 10,8 och 48,0 timmar) jämfört med 7,4–11,0 timmar hos friska försökspersoner.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data från pediatrika patienter som fått Sandimmun Neoral eller Sandimmun är mycket begränsade. Hos 15 njurtransplanterade patienter i åldern 3–16 år var ciklosporins blodclearance efter intravenös administrering $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (analysmetod: Cyclo-trac specifik RIA). I en studie med 7 njurtransplanterade patienter i åldern 2–16 år var intervallet för ciklosporin-clearance 9,8–15,5 ml/min/kg. Hos 9 levertransplanterade patienter i åldern 0,5–5,6 år var clearance $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (analysmetod: HPLC). Jämfört med transplanterad vuxenpopulation är skillnaden i biotillgänglighet mellan Sandimmun Neoral och Sandimmun hos barn jämförbar med den som observerats hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I standardtester av ciklosporin sågs inga tecken på mutagena eller teratogena effekter vid oral administrering (till råttor upp till 17 mg/kg/dygn och till kanin upp till 30 mg/kg/dygn peroralt). I toxiska doser (hos råttor 30 mg/kg/dygn och hos kanin 100 mg/kg/dygn peroralt) var ciklosporin embryo- och fetotoxiskt vilket visades av ökad prenatal och postnatal mortalitet samt lägre fostervikt med relaterad skeletal tillväxthämning.

I två publicerade studier uppvisade kaniner som exponerats för ciklosporin i uterus (10 mg/kg/dygn subkutant) ett minskat antal nefron, njurhypertrofi, systemisk hypertension och progressiv njurinsufficiens upp till 35 veckors ålder. Hos dräktiga råttor som fick ciklosporin 12 mg/kg/dygn intravenöst (den dubbla rekommenderade intravenösa dosen till människa) hade avkomman en ökad incidens av ventrikulär septumdefekt. Dessa fynd har inte visats hos andra arter och relevansen för människa är okänd. Ingen nedsatt fertilitet har visats i studier av han- och honråttor.

Ciklosporin har testas i ett antal *in vitro* och *in vivo* genotoxicitetsstudier. Ingen kliniskt relevant mutagen potential påvisades.

Karcinogenicitetsstudier har utförts på han- och honråttor och möss. Under en 78 veckor lång studie på möss som fick doser om 1, 4 och 16 mg/kg/dygn, fann man en statistiskt signifikant tendens till lymfocytiskt lymfom hos honorna. Incidensen av hepatocellulära karcinom till hanmöss som fick medeldosen översteg kontrollvärdet signifikant. I 24-månadersstudien på råttor som fick 0,5, 2 och 8 mg/kg/dygn översteg antalet fall av öcellsadenom i pankreas signifikant kontrollfrekvensen vid den låga dosen. De hepatocellulära karcinomen och öcellsadenomen var inte dosrelaterade.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Vattenfri etanol

Interesterifierad majsolja

Raffinerad majsolja

Kapselhölje

Röd järnoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Glycerol 85 %

Sorbitolsirap

Gelatin

Kapselinnehåll

Vattenfri etanol

Interesterifierad majsolja

Raffinerad majsolja

Kapselhölje

Svart järnoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Glycerol 85 %

Sorbitolsirap

Gelatin

Kapselinnehåll

Vattenfri etanol

Interesterifierad majsolja

Raffinerad majsolja

Kapselhölje

Röd järnoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Glycerol 85 %

Sorbitolsirap

Gelatin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Kapslarna ska förvaras i tryckförpackningen tills de ska intagas och förvaras vid temperaturen högst 30 °C. När ett blister öppnas känns en karaktäristisk lukt. Det är normalt och innebär inte att det är något fel på kapseln.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackningar av dubbelsidigt aluminium bestående av aluminiumfolie på undersidan och aluminiumfolie på ovansidan.

[Kompletteras nationellt]

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tfn}

{fax}

{e-post}

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
<http://www.lakemedelsverket.se>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sandimmun och associerade namn (se bilaga I) 100 mg/ml oral lösning
[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral lösning innehåller 100 mg ciklosporin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Etanol: 100 mg/ml. Sandimmun oral lösning innehåller 12,6 volymprocent etanol (10,0 viktprocent etanol).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

Gul till brungul vätska, klar eller med en liten mängd av mycket fint sediment.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Transplantationsindikationer

Organtransplantation

För prevention av transplantatavstötning efter organtransplantation.

Behandling av cellmedierad transplantatavstötning hos patienter som tidigare fått annan immunsuppressiv behandling.

Benmargstransplantation

För prevention av transplantatavstötning efter allogen benmärgs- och stamcellstransplantation.

Profylax eller behandling av graft-versus-host disease (GVHD).

Andra indikationer än vid transplantation

Endogen uveit

Behandling av synhotande, intermediär eller posterior uveit av icke-infektiöst ursprung hos patienter där konventionell behandling sviktat eller orsakat oacceptabla biverkningar.

Behandling av Behçets uveit med upprepade inflammationer som drabbar retina hos patienter utan neurologiska manifestationer.

Nefrotiskt syndrom

Steroidberoende och steroidresistent nefrotiskt syndrom orsakat av primär glomerulär sjukdom som ”minimal change”-nefropati, fokal och segmentell glomeruloskleros, eller membranös glomerulonefrit.

Sandimmun kan användas för att inducera och upprätthålla remission. Det kan också användas för att upprätthålla steroidinducerad remission och möjliggöra utsättning av steroidbehandling.

Reumatoid artrit

Behandling av svår, aktiv reumatoid artrit.

Psoriasis

Behandling av svår psoriasis hos patienter där konventionell behandling är olämplig eller ineffektiv.

Atopisk dermatit

Sandimmun är indicerat för patienter med svår atopisk dermatit när systemisk behandling krävs.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosangivelserna för peroral administrering är endast avsedda som riktlinjer.

Dygnsdosen av Sandimmun ska delas upp på två doseringstillfällen jämnt fördelat över dagen. Det rekommenderas att Sandimmun administreras enligt ett konsekvent schema avseende tid på dygnet och i förhållande till måltid.

Sandimmun ska endast förskrivas av, eller i nära samarbete med, läkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling och/eller organtransplantation.

Transplantation

Organtransplantation

Behandling med Sandimmun ska initieras inom 12 timmar före operationen med en dos på 10–15 mg/kg uppdelat på 2 doseringstillfällen. Denna dos ska bibehållas som dygnsdos i 1–2 veckor efter operationen, varefter den gradvis sänks beroende på blodnivåerna enligt lokala immunsuppressiva protokoll, tills en rekommenderad underhållsdos har uppnåtts på omkring 2–6 mg/kg, uppdelat på 2 doseringstillfällen.

När Sandimmun ges tillsammans med andra immunsuppressiva medel (t.ex. kortikosteroider eller som en del av kombinationsbehandling med tre eller fyra läkemedel), kan lägre doser användas (t.ex. 3–6 mg/kg i två separata doser som initial behandling).

Benmärgrtransplantation

Behandlingen bör starta dagen före transplantationen. I de flesta fall startas behandlingen med Sandimmun koncentrat till infusionsvätska. Den rekommenderade intravenösa dosen är 3–5 mg/kg/dygn. Infusionen ges med denna dos omedelbart efter transplantationen i upp till 2 veckor innan man övergår till peroral underhållsbehandling med Sandimmun med dygnsdoser på cirka 12,5 mg/kg uppdelat på 2 doseringstillfällen.

Underhållsbehandlingen ska fortsätta i minst 3 månader (helst 6 månader) innan dosen gradvis minskats till noll ett år efter transplantationen.

Om Sandimmun används som initial behandling är den rekommenderade dygnsdosen 12,5–15 mg/kg uppdelat på 2 dosstillfällen, med början dagen före transplantationen.

Vid gastrointestinala besvär som kan medföra sämre absorption kan högre doser av Sandimmun eller intravenös behandling med Sandimmun behövas.

Hos en del patienter inträffar GVHD när behandlingen med ciklosporin sätts ut. Oftast får man positiv respons när behandlingen åter sätts in. I sådana fall ska en initial oral laddningsdos om 10–12,5 mg/kg ges, följt av daglig oral administrering av den underhållsdos som tidigare funnits vara tillfredsställande. Låga doser av Sandimmun bör användas för att behandla mild, kronisk GVHD.

Andra indikationer än vid transplantation

När Sandimmun används vid andra indikationer än vid transplantation ska följande allmänna regler följas:

Innan behandling inleds ska ett tillförlitligt värde för njurfunktion vid baslinjen fastställas genom mätning vid minst två tillfällen. Uppskattad glomerulär filtrationshastighet (e-GFR) med MDRD-formeln kan användas för att skatta njurfunktion hos vuxna och en lämplig formel ska användas för att fastställa e-GFR hos barn. Eftersom Sandimmun kan orsaka försämrad njurfunktion måste njurfunktionen kontrolleras ofta. Om e-GFR minskar med mer än 25 % under baslinjevärdet vid mer än ett mättillfälle måste Sandimmun-dosen reduceras med 25–50 %. Om minskningen av e-GFR från baslinjen överstiger 35 % ska ytterligare dosreducering av Sandimmun övervägas. Dessa rekommendationer gäller även om patientens värden fortfarande ligger inom laboratoriets normalintervall. Om dosreduktionen inte lyckas förbättra e-GFR (eller serumkreatinin) inom en månad ska Sandimmun-behandlingen sättas ut (se avsnitt 4.4).

Blodtrycket måste kontrolleras regelbundet.

Kontroll av bilirubin och leverfunktion fordras innan behandling påbörjas och täta kontroller under behandling rekommenderas. Kontroll av serumlipider, kalium, magnesium och urinsyra är lämpligt före behandling och tidvis under behandling.

Tillfälliga kontroller av ciklosporinnivån i blodet kan vara relevant vid andra indikationer än vid transplantation, t.ex. när Sandimmun administreras samtidigt som substanser som kan interferera med ciklosporins farmakokinetik eller vid händelse av ovanlig klinisk respons (t.ex. utebliven effekt eller ökad intolerans mot läkemedlet såsom nedsatt njurfunktion).

Den normala administreringsvägen är peroralt. Om koncentratet till infusionsvätska, lösning används ska särskild hänsyn tas så att en adekvat intravenös dos administreras som motsvarar den orala dosen. Samråd med läkare som har erfarenhet av användning av ciklosporin rekommenderas.

Dygnsdosen får aldrig överskrida 5 mg/kg, utom för patienter med synhotande endogen uveit och för barn med nefrotiskt syndrom.

När det gäller underhållsbehandling ska den lägsta effektiva och väl tolererade dosen bestämmas individuellt.

Om patienten inte inom en viss tid (se närmare information nedan) visar adekvat respons eller om den effektiva dosen inte är kompatibel med fastställda säkerhetsriktlinjer, ska behandlingen med Sandimmun sättas ut.

Endogen uveit

Den rekommenderade initialdosen för inducering av remission är 5 mg/kg/dygn peroralt uppdelat på 2 doseringstillfällen tills remission av aktiv uveit och förbättrad synskärpa har uppnåtts. Vid refraktär sjukdom kan dosen ökas till 7 mg/kg/dygn under en begränsad period.

För att nå initial remission, eller för att motverka utbrott av ögoninflammation, och effekten av Sandimmun inte är tillräcklig, kan systemisk kortikosteroidbehandling med dygnsdoser på 0,2–0,6 mg/kg prednison eller en ekvivalent kortikosteroid läggas till. Efter 3 månader kan kortikosteroid-dosen trappas ned till den lägsta effektiva dosen.

För underhållsbehandling sänks dosen långsamt till lägsta effektiva nivå. Under remissionsfasen ska dosen inte överskrida 5 mg/kg/dygn.

Infektiösa orsaker till uveit måste uteslutas innan immunsuppressiva läkemedel kan användas.

Nefrotiskt syndrom

För att inducera remission ges den rekommenderade dygnsdosen peroralt uppdelat på 2 doseringstillfällen.

Om njurfunktionen är normal (med undantag för proteinuri) är den rekommenderade dosen följande:
- för vuxna: 5 mg/kg

- för barn: 6 mg/kg

Vid nedsatt njurfunktion ska initialdosen inte överskrida 2,5 mg/kg/dygn.

Sandimmun i kombination med låga doser orala kortikosteroider rekommenderas om effekten av enbart Sandimmun inte är tillräcklig, särskilt hos steroidresistenta patienter.

Tid till förbättring varierar från 3 till 6 månader beroende på typ av glomerulopati. Om ingen förbättring noterats efter denna tid ska behandlingen med Sandimmun avbrytas.

Doserna ska anpassas individuellt efter effekt (proteinuri) och säkerhet, men ska inte överskrida 5 mg/kg/dygn för vuxna och 6 mg/kg/dygn för barn.

För underhållsbehandling sänks dosen långsamt till lägsta effektiva nivå.

Reumatoid artrit

Under de 6 första behandlingsveckorna är den rekommenderade dosen 3 mg/kg/dygn peroralt uppdelat på 2 doseringstillfällen. Vid otillräcklig effekt kan dygnsdosen ökas gradvis så länge patienten tolererar det men bör inte överstiga 5 mg/kg. Upp till 12 veckors behandling med Sandimmun kan behövas för full effekt.

För underhållsbehandling måste dosen titreras individuellt till lägsta effektiva nivå beroende på tolerabilitet.

Sandimmun kan kombineras med lågdos kortikosteroider och/eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (se avsnitt 4.4). Sandimmun kan också kombineras med låga veckodoser metotrexat för patienter med otillräcklig respons på enbart metotrexat. I dessa fall ges initialt 2,5 mg/kg Sandimmun uppdelat på 2 doseringstillfällen per dag. Dosen kan ökas beroende på patientens tolerans.

Psoriasis

Behandling med Sandimmun ska endast initieras av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av psoriasis. Eftersom sjukdomen är så varierande måste behandlingen individanpassas. För att inducera remission är den rekommenderade initiala dosen 2,5 mg/kg/dygn peroralt, uppdelat på 2 doseringstillfällen. Om ingen förbättring skett efter 1 månad kan den dagliga dosen gradvis ökas, men ska inte överstiga 5 mg/kg. Behandlingen bör avbrytas om ingen tillräcklig respons avseende psoriasislesionerna uppnåtts inom 6 veckor vid doseringen 5 mg/kg/dygn, eller om den effektiva dosen inte är förenlig med de fastställda säkerhetsriktlinjerna (se avsnitt 4.4).

Initiala doser om 5 mg/kg/dygn kan vara motiverade för patienter vars sjukdom kräver snabb förbättring. När tillfredsställande respons uppnåtts kan behandlingen med Sandimmun avbrytas. Vid återfall återupptas behandlingen med Sandimmun med tidigare effektiv dos. En del patienter kan behöva kontinuerlig underhållsbehandling.

För underhållsbehandling måste dosen titreras individuellt till lägsta effektiva nivå och ska inte överskrida 5 mg/kg/dygn.

Atopisk dermatit

Behandling med Sandimmun ska endast initieras av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av atopisk dermatit. Eftersom sjukdomen är så varierande måste behandlingen individanpassas. Det rekommenderade dosintervallet ligger mellan 2,5 och 5 mg/kg/dygn peroralt uppdelat på 2 doseringstillfällen. Om en startdos på 2,5 mg/kg/dygn inte ger tillfredsställande resultat inom 2 veckor kan den dagliga dosen snabbt ökas upp till maximalt 5 mg/kg. I mycket svåra fall kan snabb effekt troligtvis lättare erhållas med en startdos på 5 mg/kg/dygn. När tillfredsställande resultat uppnåtts minskas dosen gradvis och om möjligt avslutas behandlingen med Sandimmun. Återfall kan behandlas med en ny behandlingsomgång med Sandimmun.

En behandlingstid om 8 veckor kan vara tillräckligt för symtomfrihet, men behandling i upp till ett års tid har visats vara effektiv och väl tolererad, under förutsättning att riktlinjerna för kontroller följs.

Byte mellan orala ciklosporinpreparat

Byte från ett oralt ciklosporinpreparat till ett annat ska övervakas av läkare och även omfatta kontroll av ciklosporinnivåerna i blodet för transplanterade patienter.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Samtliga indikationer

Den renala elimineringen av ciklosporin är minimal och dess farmakokinetik påverkas inte i någon större omfattning av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Noggrann övervakning av njurfunktionen rekommenderas dock på grund av dess nefrotoxiska potential (se avsnitt 4.4).

Andra indikationer än vid transplantation

Med undantag av patienter som behandlas för nefrotiskt syndrom ska ciklosporin inte ges till patienter med nedsatt njurfunktion (se stycket om ytterligare försiktighetsåtgärder vid andra indikationer än vid transplantation i avsnitt 4.4). Patienter med nefrotiskt syndrom och nedsatt njurfunktion bör inte få högre initialdos än 2,5 mg/kg/dygn.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ciklosporin metaboliseras i hög utsträckning i levern. En cirka 2 till 3-faldig ökning av ciklosporinexponering kan observeras hos patienter med nedsatt leverfunktion. Dosen kan behöva sänkas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion för att bibehålla blodkoncentrationen inom det rekommenderade intervallet (se avsnitt 4.4 och 5.2), och kontroller av ciklosporinnivån i blodet rekommenderas tills stabila nivåer uppnås.

Pediatrisk population

Barn från 1 års ålder har inkluderats i studier. I flera studier behövde och tolererade pediatrika patienter högre doser ciklosporin per kilo kroppsvikt än vuxna.

Användning av Sandimmun till barn för andra icke-transplantationsindikationer än nefrotiskt syndrom kan inte rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Äldre personer (från 65 år)

Erfarenhet av behandling av äldre personer med Sandimmun är begränsad.

I kliniska prövningar av ciklosporin till patienter med reumatoid artrit var patienterna som var 65 år eller äldre mer benägna att utveckla högt systoliskt blodtryck vid behandlingen och hade även större benägenhet att få förhöjt serumkreatinin ≥ 50 % över baslinjevärdet efter 3-4 månaders behandling.

Val av dos för äldre patienter ska göras med försiktighet och som regel börja i det lägre intervallet på grund av den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion och samtidiga sjukdomar eller läkemedelsbehandlingar samt ökad mottaglighet för infektioner.

Administreringssätt

Oral användning

Sandimmun oral lösning ska spädas i ett glas (inte av plast) med kall chokladdryck, mjölk, fruktjuice eller colaläskedryck omedelbart före intag, röras om väl och drickas upp på en gång. Grapefruktjuice ska undvikas på grund av möjlig interferens med cytochrom P450-enzymsystemet (se avsnitt 4.5). Sprutan ska inte komma i kontakt med spädningssvåtskan. Glaset måste sköljas ur väl med lite mer av drycken för att säkerställa att hela dosen tas. Sprutan ska inte sköljas, utan endast torkas av på utsidan med en torr servett för att avlägsna kvarvarande droppar av lösningen (se avsnitt 6.6).

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kombination med produkter som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört) (se avsnitt 4.5).

Kombination med läkemedel som är substrat för transportproteinet P-glykoprotein eller organiskt anjoniskt transportprotein (OATP), för vilka förhöjda plasmakoncentrationer är associerade med allvarliga och/eller livshotande händelser, t.ex. bosentan, dabigatranetexilat och aliskiren (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Medicinsk övervakning

Sandimmun ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling och som kan tillhandahålla adekvat uppföljning med fullständig fysisk undersökning, blodtrycksmätning och kontroll av laboratorievärden avseende säkerhetsparametrar. Transplanterade patienter som får detta läkemedel ska skötas på enheter som har adekvata laboratorieresurser och understödjande medicinska resurser. Läkaren som ansvarar för underhållsbehandling ska få fullständig information för uppföljning av patienten.

Lymfom och andra maligna sjukdomar

I likhet med andra immunsuppressiva medel ökar ciklosporin risken att utveckla lymfom och andra maligna sjukdomar, särskilt i huden. Den ökade risken förefaller ha samband med immunsuppressionens grad och varaktighet snarare än användningen av specifika läkemedel.

Försiktighet ska därför iaktas vid samtidig behandling med flera immunsuppressiva medel (inklusive ciklosporin) eftersom det kan leda till lymfoproliferativa störningar och solida organumörer, av vilka några lett till dödsfall.

Med anledning av den potentiella risken för hudmaligniteter bör patienter som behandlas med Sandimmun, särskilt de som behandlas för psoriasis och atopisk dermatit, uppmanas att undvika överdriven solexponering. De bör inte heller samtidigt utsättas för ultraviolett B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Infektioner

I likhet med andra immunsuppressiva medel kan ciklosporin göra patienterna mer mottagliga för ett antal olika bakteriella, svamp-, parasit- och virusinfektioner, ofta med opportunistiska patogener. Aktivering av latent polyomavirusinfektioner som kan leda till polyomavirusassocierad nefropati (PVAN), särskilt BK-virusnefropati (BKVN), eller till JC-virusassocierad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har observerats hos patienter som behandlas med ciklosporin. Dessa tillstånd har ofta samband med en hög immunsuppressiv belastning och bör övervägas som differentialdiagnoser hos immunsupprimerade patienter vars njurfunktion försämras eller vid nyttillkomna neurologiska symtom. Allvarliga fall och/eller dödsfall har rapporterats. Effektiva förebyggande och behandlingsstrategier ska användas, särskilt till patienter som står på långtidsbehandling med flera immunsuppressiva preparat.

Njurtoxicitet

En vanlig och potentiellt allvarlig komplikation är ökning av serumkreatinin och urea, som kan inträffa under behandling med Sandimmun. Förändringarna är dosberoende och initialt reversibla och svarar oftast på dosreducering. Vid långtidsbehandling kan en del patienter utveckla strukturella förändringar i njuren (t.ex. interstitiell fibros), som måste särskiljas från förändringar på grund av kronisk avstötning hos transplanterade patienter. Täta kontroller av njurfunktionen enligt lokala riktlinjer för aktuell indikation fordras (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Levertoxicitet

Sandimmun kan också orsaka dosberoende och reversibla ökningar av serumbilirubin och leverenzymerna (se avsnitt 4.8). Hepatotoxicitet och leverskada, inklusive kolestas, gulsot, hepatit och leversvikt hos patienter som behandlas med ciklosporin har rapporterats i spontana och efterfrågade rapporter. De flesta rapporter gällde patienter med signifikanta komorbiditeter, underliggande tillstånd och andra påverkande faktorer inklusive infektiösa komplikationer och samtidig behandling med läkemedel med hepatotoxisk potential. Vissa fall med dödlig utgång har rapporterats, främst hos transplanterade patienter (se avsnitt 4.8). Noggrann kontroll av parametrar för utvärdering av leverfunktionen fordras och onormala värden kan kräva dosminskning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Äldre personer (från 65 år)

Hos äldre patienter bör njurfunktionen kontrolleras särskilt noga.

Kontroll av ciklosporinnivån (se avsnitt 4.2)

När Sandimmun används till transplanterade patienter är rutinmässiga kontroller av ciklosporinnivån i blodet en viktig säkerhetsåtgärd. För bestämning av ciklosporinnivån i helblod rekommenderas en specifik monoklonal antikropp (mätning av modersubstans). En HPLC-metod (high-performance liquid chromatography), som också mäter modersubstansen, kan också användas. Om plasma eller serum används ska ett standard-separationsprotokoll (tid och temperatur) följas. Vid de initiala kontrollerna av levertransplanterade patienter ska antingen den specifika monoklonala antikroppen användas, alternativt ska parallella mätningar med både den specifika monoklonala antikroppen och den icke-specifika monoklonala antikroppen utföras för att säkerställa en dos som ger adekvat immunsuppression.

Tillfälliga kontroller av ciklosporinnivån i blodet rekommenderas för icke-transplanterade patienter, t.ex. när Sandimmun administreras samtidigt som substanser som kan interferera med ciklosporins farmakokinetik eller vid händelse av ovanlig klinisk respons (t.ex. utebliven effekt eller ökad intolerans mot läkemedlet såsom nedsatt njurfunktion).

Man måste ha i åtanke att ciklosporinnivån i blod, plasma eller serum endast är en av många faktorer som bidrar till patientens kliniska status. Resultaten bör därför endast användas som vägledning för dosering och vägas mot andra kliniska och laboratorievärden.

Hypertoni

Blodtrycket ska kontrolleras regelbundet under behandling med Sandimmun. Vid hypertoni måste lämplig antihypertensiv behandling sättas in. I första hand rekommenderas ett antihypertensivt medel som inte interfererar med ciklosporins farmakokinetik, t.ex. isradipin (se avsnitt 4.5).

Förhöjda blodfetter

Eftersom Sandimmun har rapporterats inducera en reversibel lätt ökning av blodfetterna rekommenderas att en lipidmätning görs före behandling och efter en månads behandling. Vid förhöjda blodfetter ska restriktioner avseende intag av fettrik föda och, om lämpligt, dosreducering övervägas.

Hyperkalemi

Ciklosporin ökar risken för hyperkalemi, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska även iakttas när ciklosporin administreras samtidigt som kaliumsparande läkemedel (t.ex. kaliumsparande diuretika, angiotensinkonverterande enzymhämmare (ACE-hämmare), angiotensin II-receptorantagonister) och kaliuminnehållande läkemedel, liksom för patienter som står på kaliumrik kost. Kontroll av kaliumnivån rekommenderas i dessa fall.

Hypomagnesemi

Ciklosporin ökar elimineringen av magnesium. Detta kan leda till symtomatisk hypomagnesemi, särskilt vid tiden kring transplantationen. Kontroll av magnesiumnivån rekommenderas därför under denna period, särskilt vid neurologiska symtom eller tecken. Vid behov ska magnesiumtillskott ges.

Hyperurikemi

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med hyperurikemi.

Levande försvagade vacciner

Under behandling med ciklosporin kan en vaccination bli mindre effektiv. Användning av levande, försvagade vacciner ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Interaktioner

Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av läkemedel som väsentligt ökar eller minskar plasmakoncentrationer av ciklosporin genom hämning eller inducering av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (se avsnitt 4.5).

Njurtoxicitet ska kontrolleras när användning av ciklosporin initieras tillsammans med aktiva substanser som ökar ciklosporinnivån eller med substanser som uppvisar nefrotoxisk synergi (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av ciklosporin och takrolimus ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Ciklosporin är en hämmare av CYP3A, transportproteinet P-glykoprotein och organiskt anjoniskt transportprotein (OATP) och kan öka plasmanivåer av läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för detta enzym och/eller transportprotein. Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av ciklosporin med sådana läkemedel, alternativt ska samtidig användning undvikas (se avsnitt och 4.5). Ciklosporin ökar exponeringen för HMG-CoA reductashämmare (statiner). Dosen för statiner ska minskas om de ges samtidigt med ciklosporin och samtidig användning av vissa statiner ska undvikas enligt respektive statins produktinformation. Statinbehandlingen måste tillfälligt avbrytas eller sättas ut helt hos patienter med tecken och symtom på myopati, eller hos dem med riskfaktorer som predisponerar för allvarlig njurskada, däribland njursvikt sekundärt till rabdomyolys (se avsnitt och 4.5).

Efter samtidig administrering av ciklosporin och *lerkanidipin* ökade AUC för lerkanidipin 3-faldigt och AUC för ciklosporin ökade med 21 %. Samtidig kombination av ciklosporin med lerkanidipin ska därför undvikas. Administrering av ciklosporin 3 timmar efter lerkanidipin gav ingen förändring i AUC för lerkanidipin, men AUC för ciklosporin ökade med 27 %. Kombinationen ska därför ges med försiktighet och med intervall om minst 3 timmar.

Särskilda hjälpämnen: Makrogolglycerolhydroxistearat (polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja)

Sandimmun innehåller makrogolglycerolhydroxistearat (polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja) vilket kan ge magbesvär och diarré.

Särskilda hjälpämnen: Etanol

Sandimmun innehåller cirka 12 volymprocent etanol. En 500 mg-dos av Sandimmun innehåller 500 mg etanol, motsvarande nästan 15 ml öl eller 5 ml vin. Detta kan vara skadligt för alkoholberoende patienter och bör beaktas för gravida och ammande kvinnor, patienter med leversjukdom eller epilepsi, eller om patienten är ett barn.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid icke-transplantationsindikationer

Patienter med nedsatt njurfunktion (undantaget patienter med nefrotiskt syndrom där viss grad av nedsatt njurfunktion är tillåten), okontrollerad hypertoni, okontrollerade infektioner eller någon typ av malignitet bör inte behandlas med ciklosporin.

Innan behandling inleds ska en tillförlitlig utvärdering av njurfunktionen vid baslinjen fastställas genom mätning av e-GFR vid minst två tillfällen. Njurfunktionen måste kontrolleras ofta under behandlingen för att dosjusteringar ska kunna göras (se avsnitt 4.2).

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid endogen uveit

Sandimmun ska administreras med försiktighet till patienter med neurologiskt Behçets syndrom. Neurologiskt status för dessa patienter ska följas noga.

Erfarenhet av användning av Sandimmun till barn med endogen uveit är begränsad.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid nefrotiskt syndrom

Patienter med onormal njurfunktion vid baslinjen ska initialt behandlas med 2,5 mg/kg/dygn och övervakas mycket noggrant.

Hos en del patienter kan det vara svårt att upptäcka en nedsatt njurfunktion som orsakats av Sandimmun, eftersom det nefrotiska syndromet i sig orsakar förändringar av njurfunktionen. Detta förklarar varför strukturella njurförändringar i sällsynta fall observerats vid behandling med Sandimmun utan förhöjt serumkreatinin. Njurbiopsi bör övervägas för patienter med steroidberoende ”minimal change”-nefropati, som behandlats med Sandimmun under mer än ett år.

Hos patienter med nefrotiskt syndrom som behandlas med immunsuppressiva medel (inklusive ciklosporin) har enstaka fall av maligniteter (inklusive Hodgkins lymfom) rapporterats.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid reumatoid artrit

Efter 6 månaders behandling måste njurfunktionen utvärderas var 4:e till 8:e vecka, beroende på sjukdomens stabilitet, sammedicinering och samtidiga sjukdomar. Mer frekventa kontroller krävs när Sandimmun-dosen ökas, eller när samtidig behandling med NSAID sätts in eller dosökas. Det kan också bli nödvändigt att sätta ut Sandimmun om hypertoni som inte kan kontrolleras med lämplig terapi utvecklas under behandlingen.

Liksom vid annan immunsuppressiv långtidsbehandling måste den ökade risken för lymfoproliferativa sjukdomar beaktas. På grund av nefrotoxiska synergieffekter måste särskild försiktighet iakttas om Sandimmun ges i kombination med metotrexat.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid psoriasis

Utsättning av Sandimmun rekommenderas om hypertoni som inte kan kontrolleras med lämplig terapi utvecklas under behandlingen.

Äldre patienter bör endast behandlas vid funktionsnedsättande psoriasis, och njurfunktionen ska kontrolleras särskilt noga.

Erfarenhet av användning av Sandimmun till barn med psoriasis är begränsad.

Liksom hos patienter som står på konventionell immunsuppressiv behandling har utveckling av maligniteter (framförallt i huden) rapporterats hos psoriasispatienter som behandlas med ciklosporin. Hudförändringar som inte är typiska för psoriasis men som misstänks vara maligna eller premaligna bör biopsas innan behandling med Sandimmun påbörjas. Patienter med maligna eller premaligna hudförändringar bör endast behandlas med Sandimmun efter lämplig behandling av dessa hudförändringar och om inget annat alternativ finns för framgångsrik behandling.

Lymfoproliferativa sjukdomar har uppstått hos några enstaka patienter som behandlats med Sandimmun. Sjukdomarna svarade på omedelbar utsättning av läkemedlet.

Patienter som behandlas med Sandimmun bör inte samtidigt utsättas för ultraviolett B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid atopisk dermatit

Utsättning av Sandimmun rekommenderas om hypertoni som inte kan kontrolleras med lämplig terapi utvecklas under behandlingen.

Erfarenhet av användning av Sandimmun till barn med atopisk dermatit är begränsad.

Äldre patienter bör endast behandlas vid funktionsnedsättande atopisk dermatit, och njurfunktionen ska kontrolleras särskilt noga.

Benign lymfadenopati är vanligtvis associerat med skov av atopisk dermatit och försvinner undantagslöst spontant eller med en generell förbättring av sjukdomen.

Lymfadenopati som observeras vid ciklosporinbehandling ska kontrolleras regelbundet.

Lymfadenopati som kvarstår trots förbättring av sjukdomen bör biopsas som en försiktighetsåtgärd för att utesluta lymfom.

Aktiva infektioner av herpes simplex ska läka ut innan behandling med Sandimmun påbörjas. Om en infektion uppstår under behandling behöver behandlingen dock inte avbrytas annat än vid mycket svår infektion.

Hudinfektioner av *Staphylococcus aureus* är inte en absolut kontraindikation mot Sandimmun-behandling, men bör behandlas med lämpliga antibakteriella medel. Peroralt erytromycin bör undvikas på grund av dess kända potential att öka ciklosporinkoncentrationen i blodet (se avsnitt 4.5). Finns inget alternativ rekommenderas noggrann uppföljning av blodnivån av ciklosporin, njurfunktionen och eventuella biverkningar av ciklosporin.

Patienter som behandlas med Sandimmun bör inte samtidigt utsättas för ultraviolett B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Pediatrik användning vid andra indikationer än vid transplantation

Förutom som behandling av nefrotiskt syndrom finns ingen adekvat erfarenhet av Sandimmun. Användning till barn under 16 år för andra indikationer än vid transplantation, undantaget nefrotiskt syndrom, kan inte rekommenderas.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med läkemedel

Av de många läkemedel som rapporterats interagera med ciklosporin redovisas nedan de där interaktionerna är väl underbyggda och bedöms ge kliniska konsekvenser.

Det är känt att olika preparat ökar eller minskar ciklosporinnivån i plasma eller helblod, oftast genom hämning eller induktion av enzymer som deltar i elimineringen av ciklosporin, särskilt CYP3A4.

Ciklosporin hämmar också CYP3A4, transportproteinet P-glykoprotein samt organiskt anjoniskt transportprotein (OATP) och kan öka plasmanivåer av läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för detta enzym och/eller transportprotein.

Läkemedel som är kända för att minska eller öka ciklosporins biotillgänglighet: Hos transplanterade patienter måste ciklosporinnivån kontrolleras ofta och vid behov ska ciklosporindosen justeras, särskilt vid in- eller utsättning av ett samadministrerat läkemedel. Hos icke-transplanterade patienter är sambandet mellan blodnivå och klinisk effekt inte helt fastställt. Om läkemedel som höjer ciklosporinnivån ges samtidigt kan täta utvärderingar av njurfunktionen och noggrann övervakning av ciklosporinrelaterade biverkningar vara mer lämpligt än kontroller av ciklosporinnivån i blodet.

Läkemedel som sänker ciklosporinnivån

Alla inducerare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein förväntas minska ciklosporinnivån. Exempel på läkemedel som minskar ciklosporinnivån är:

Barbiturater, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin; nafcillin, intravenöst sulfamidin; probukol, orlistat, Hypericum perforatum (johannesört), tiklopidin, sulfinpyrazon, terbinafin och bosentan.

Produkter som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört) får inte användas samtidigt med Sandimmun på grund av risken för minskade ciklosporinnivåer i blodet och därigenom minskad effekt (se avsnitt 4.3).

Rifampicin inducerar metabolismen av ciklosporin i såväl tarm som lever. Ciklosporindosen kan behöva ökas 3- till 5-faldigt vid samadministrering.

Oktreotid minskar oral absorption av ciklosporin och en 50 % ökning av ciklosporindosen eller övergång till intravenös administrering kan bli nödvändigt.

Läkemedel som höjer ciklosporinnivån

Alla hämmare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein kan leda till ökad ciklosporinnivå, t.ex.: *Nikardipin, metoklopramid, p-piller, metylprednisolon (i hög dos), allopurinol, cholsyra och derivat av denna, proteashämmare; imatinib; kolchicin, nefazodon.*

Makrolidantibiotika: *Erytromycin* kan 4- till 7-faldigt öka ciklosporinexponeringen, i vissa fall med njurtotoxicitet som följd. *Klaritromycin* har rapporterats öka ciklosporinexponeringen tvåfaldigt. *Azitromycin* ökar ciklosporinnivån cirka 20 %.

Azolantimykotika: *Ketokonazol, flukonazol, itraconazol och vorikonazol* kan mer än 2-faldigt öka ciklosporinexponeringen.

Verapamil ökar 2- till 3-faldigt blodkoncentrationen av ciklosporin.

Samtidig administrering med *telaprevir* ledde till en cirka 4,64-faldig ökning av dosnormaliserad exponering (AUC) för ciklosporin.

Amiodaron ökar plasmakoncentrationen av ciklosporin kraftigt samtidigt som en stegring av serumkreatinin ses. Interaktioner kan inträffa lång tid efter utsättning av preparatet eftersom amiodaron har en mycket lång halveringstid (ca 50 dagar).

Danazol har rapporterats öka blodkoncentrationen av ciklosporin med ca 50 %.

Diltiazem (vid doser om 90 mg/dygn) kan öka plasmakoncentrationen av ciklosporin med upp till 50 %.

Imatinib kan öka ciklosporinexponering och $C_{\max}$ med cirka 20 %.

Interaktioner med födoämnen

Samtidigt intag av grapefrukt och grapefruktjuice har rapporterats öka ciklosporins biotillgänglighet.

Kombinationer med ökad risk för nefrotoxicitet

Försiktighet ska iakttas vid användning av ciklosporin tillsammans med andra aktiva substanser som uppvisar nefrotoxiska synergieffekter, till exempel: *aminoglykosider (inklusive gentamycin, tobramycin), amfotericin B, ciprofloxacin, vankomycin, trimetoprim (+ sulfametoxazol); fibrinsyraderivat (t.ex. bezafibrat, fenofibrat); NSAID (inklusive diklofenak, naproxen, sulindak); melfalan, histamin H₂-receptorantagonister (t.ex. cimetidin, ranitidin) och metotrexat (se avsnitt 4.4).*

Vid samtidig användning av läkemedel som uppvisar nefrotoxiska synergieffekter, ska njurfunktionen noggrant kontrolleras. Om njurfunktionen påtagligt försämras, ska läkemedlet som ges samtidigt med ciklosporin ges i lägre dos alternativt annan behandling övervägas.

Samtidig användning av ciklosporin och takrolimus ska undvikas på grund av risken för nefrotoxicitet och farmakokinetisk interaktion via CYP3A och/eller Pgp (se avsnitt 4.4).

Effekter av ciklosporin på andra läkemedel

Ciklosporin är en hämmare av CYP3A, transportproteinet P-glykoprotein (Pgp) och organiskt anjoniskt transportprotein (OATP). Samtidig administrering av läkemedel som är substrat för CYP3A, Pgp och OATP och ciklosporin kan öka plasmanivåerna av de läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för detta enzym och/eller transportprotein.

Vissa exempel anges nedan:

Ciklosporin kan minska clearance av *digoxin, kolchicin, HMG-CoA reductashämmare (statiner) och etoposid*. Om några av dessa läkemedel används samtidigt med ciklosporin är en noggrann klinisk

observation nödvändig för att möjliggöra tidig upptäckt av toxiska manifestationer av läkemedlen, följt av dosreduktion eller utsättning. Dosen för statiner ska minskas och samtidig användning av vissa statiner ska undvikas enligt respektive statins produktinformation om de ges samtidigt med ciklosporin. Förändringar i exponeringen av statiner som vanligen används med ciklosporin finns sammanställda i tabell 1. Statinbehandlingen måste tillfälligt avbrytas eller sättas ut helt hos patienter med tecken och symtom på myopati, eller hos dem med riskfaktorer som predisponerar för allvarlig njurskada, däribland njursvikt sekundärt till rabdomyolys.

Tabell 1 Sammanställning av förändringar i exponeringen av statiner som vanligen används med ciklosporin

Statin	Tillgängliga doser	Förändring i exponering med ciklosporin (faldig ökning)
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

Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av ciklosporin och lerkandipin (se avsnitt 4.4).

Efter samtidig administrering av ciklosporin och *aliskiren* ökade $C_{\max}$ för aliskiren (ett Pgp-substrat) cirka 2,5 gånger och AUC cirka 5 gånger. Den farmakokinetiska profilen för ciklosporin förändrades dock inte signifikant. Samtidig administrering av ciklosporin och aliskiren rekommenderas inte (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering med dabigatranetexilat rekommenderas inte på grund av ciklosporins Pgp-hämmande aktivitet (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av *nifedipin* och ciklosporin kan resultera i en ökad frekvens av gingivahyperplasi jämfört med vad som setts när ciklosporin ges ensamt.

Samtidig användning av *diklofenak* och ciklosporin har visats ge en signifikant ökning av diklofenaks biotillgänglighet, som skulle kunna leda till reversibel nedsättning av njurfunktionen. Den ökade biotillgängligheten för diklofenak orsakas sannolikt av en minskning av dess höga första passage-effekt. Om NSAID-preparat med låg första passage-effekt (t.ex. acetylsalicylsyra) ges tillsammans med ciklosporin förväntas ingen ökning av deras biotillgänglighet.

Ökningar av serumkreatinin har observerats i studier där *everolimus* eller *sirolimus* användes i kombination med max-dos ciklosporin mikroemulsion. Effekten är ofta reversibel vid sänkning av ciklosporindosen. Everolimus och sirolimus hade endast obetydlig inverkan på ciklosporins farmakokinetik. Samtidig administrering av ciklosporin ökar signifikant blodnivåerna av everolimus och sirolimus.

Försiktighet ska iakttas när ciklosporin används samtidigt som kaliumsparande läkemedel (t.ex. kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister) eller *kaliuminnehållande läkemedel*, eftersom dessa kan leda till betydande ökningar av serumkalium (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin kan ge ökade plasmakoncentrationer av *repaglinid* och därigenom öka risken för hypoglykemi.

Samtidig administrering av *bosentan* och ciklosporin till friska frivilliga ledde till en flerfaldig ökning av bosentanexponeringen och en 35 % sänkning av ciklosporinexponeringen. Samtidig administrering av ciklosporin och bosentan rekommenderas inte (se stycket ovan ”Läkemedel som sänker ciklosporinnivån” och avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av multipla doser *ambrisentan* och ciklosporin till friska frivilliga ledde till en cirka 2-faldig ökning av ambrisentanexponeringen, medan ciklosporinexponeringen ökade marginellt (cirka 10 %).

En signifikant förhöjd exponering för *antracyklinantibiotika* (t.ex. *doxorubicin*, *mitoxantron*, *daunorubicin*) sågs hos onkologipatienter som samtidigt behandlades intravenöst med antracyklinantibiotika och mycket höga doser ciklosporin.

Under behandling med ciklosporin kan en vaccination bli mindre effektiv och användning av levande, försvagade vacciner ska undvikas.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter hos råtta och kanin.

Erfarenhet med Sandimmun vid graviditet är begränsad. Gravida kvinnor som får immunsuppressiv behandling efter transplantation, däribland ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper risk för prematur förlossning (<37 veckor).

Det finns ett begränsat antal observationer på barn upp till en ålder av 7 år som exponerats för ciklosporin i uterus. Dessa barn uppvisade normal njurfunktion samt normalt blodtryck. Eftersom adekvata och välkontrollerade studier av gravida kvinnor saknas ska Sandimmun inte användas under graviditet såvida inte den potentiella fördelen för modern överväger den potentiella risken för fostret. Etanolinnehållet i Sandimmun-beredningarna ska också beaktas för gravida kvinnor (se avsnitt 4.4).

Amning

Ciklosporin passerar över i bröstmjolk. Etanolinnehållet i Sandimmun-beredningarna ska också beaktas för kvinnor som ammar (se avsnitt 4.4). Mödrar som behandlas med Sandimmun ska inte amma på grund av risken för allvarliga läkemedelsbiverkningar av Sandimmun hos nyfödda/spädbarn som ammas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avstå från läkemedelsbehandlingen efter att man tagit hänsyn till fördelen med behandling för modern.

Fertilitet

Det finns begränsad mängd data om effekten av Sandimmun på fertilitet hos människa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga data om Sandimmun har effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De viktigaste biverkningarna som observerats i kliniska prövningar och har samband med administrering av ciklosporin omfattar nedsatt njurfunktion, tremor, hirsutism, hypertoni, diarré, anorexi, illamående och kräkningar.

Många biverkningar associerade med ciklosporinbehandling är dosberoende och svarar på dosreduktion. Det totala biverkningsspektrat för de olika indikationerna är i princip detsamma, men det föreligger dock skillnader i incidens och allvarlighetsgrad. Som följd av de högre initialdoserna och längre underhållsbehandling som är nödvändig efter transplantation förekommer biverkningar mer frekvent och är vanligtvis allvarligare hos transplanterade patienter än hos patienter som behandlas för andra indikationer.

Anafylaktoida reaktioner har observerats efter intravenös administrering (se avsnitt 4.4).

Infektioner och infestationer

Patienter som får immunsuppressiv behandling, inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk för infektioner (viral, bakteriell, svampinfektioner, parasitinfektioner) (se avsnitt 4.4). Såväl generaliserade som lokala infektioner kan förekomma. Redan existerande infektioner kan också förvärras och reaktivering av polyomavirusinfektioner kan leda till polyomavirusassocierad nefropati (PVAN) eller till JC-virusassocierad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Allvarliga fall och/eller dödsfall har rapporterats.

Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)

Patienter som får immunsuppressiv behandling, inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk att utveckla lymfom eller lymfoproliferativa sjukdomar och andra maligniteter, särskilt i huden. Malignitetsfrekvensen ökar med behandlingens intensitet och längd (se avsnitt 4.4). Vissa maligniteter kan vara dödliga.

Sammanfattning i tabellform av biverkningar vid kliniska studier

Biverkningar från kliniska prövningar (tabell 1) är förtecknade efter MedDRA-databasen om klassificering av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med de vanligast förekommande biverkningarna först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom bygger frekvenskategorin för respektive biverkning på följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Läkemedelsbiverkningar vid kliniska prövningar

Blodet och lymfsystemet

Vanliga	Leukopeni
Mindre vanliga	Trombocytopeni, anemi
Sällsynta	Hemolytiskt uremiskt syndrom, mikroangiopatisk hemolytisk anemi
Ingen känd frekvens*	Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopen purpura

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga	Hyperlipidemi
Vanliga	Hyperglykemi, anorexi, hyperurikemi, hyperkalemi, hypomagnesemi

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga	Tremor, huvudvärk
Vanliga	Konvulsioner, parestesi
Mindre vanliga	Encefalopati inklusive posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), tecken och symtom som konvulsioner, konfusion, desorientering, sänkt medvetandegrad, agitation, insomni, synrubbingar, kortikal blindhet, koma, pares och cerebellär ataxi
Sällsynta	Motorisk polyneuropati
Mycket sällsynta	Optiskt disködem inklusive papillödem, eventuellt med försämrad syn sekundärt till godartad intrakraniell tryckstegring
Ingen känd frekvens*	Migrän

Blodkärl

Mycket vanliga	Hypertoni
----------------	-----------

Vanliga	Blodvallningar
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, kräkningar, obehag/smärtor i buken, diarré, gingivahyperplasi, peptiskt ulcus
Sällsynta	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Vanliga	Störd leverfunktion (se avsnitt 4.4).
Ingen känd frekvens*	Hepatotoxicitet och leverskador inklusive kolestas, gulsot, hepatit och leversvikt, i vissa fall fatal (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Hirsutism
Vanliga	Akne, hypertrikos
Mindre vanliga	Allergiska hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Muskelkramper, myalgi
Sällsynta	Muskelsvaghet, myopati
Njurar och urinvägar	
Mycket vanliga	Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Sällsynta	Menstruationsrubbningar, gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Pyrexia, trötthet
Mindre vanliga	Ödem, viktökning
* Biverkningar som rapporterats efter godkännandet för försäljning där biverkningsfrekvensen inte är känd på grund av avsaknad en reell nämnare.	

Andra biverkningar efter godkännande för försäljning

Hepatotoxicitet och leverskada, inklusive kolestas, gulsot, hepatit och leversvikt hos patienter som behandlas med ciklosporin har rapporterats i spontana och efterfrågade rapporter. De flesta rapporterna gällde patienter med signifikanta komorbiditeter, underliggande tillstånd och andra påverkande faktorer inklusive infektiösa komplikationer och samtidig behandling med läkemedel med hepatotoxisk potential. Vissa fall med dödlig utgång har rapporterats, främst hos transplanterade patienter (se avsnitt 4.4).

Akut och kronisk nefrotoxicitet

Patienter som behandlas med kalcineurinhämmare (CNI), inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk för akut eller kronisk nefrotoxicitet. Rapporter från kliniska prövningar och efter marknadsgodkännandet har förekommit i samband med användning av Sandimmun. Vid fall av akut nefrotoxicitet rapporterades rubbningar av jonhomeostasen såsom hyperkalemi, hypomagnesemi och hyperurikemi. Rapporterade fall av kroniska morfologiska förändringar omfattade hyalinos i arterioler, tubulär atrofi och interstitiell fibros (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Barn från 1 års ålder har inkluderats i kliniska studier där standarddoser av oralt ciklosporin användes. Säkerhetsprofilen var jämförbar med den för vuxna.

4.9 Överdoser

LD₅₀ för ciklosporin oralt är 2 329 mg/kg hos mus, 1 480 mg/kg hos råtta och >1 000 mg/kg hos kanin. LD₅₀ intravenöst är 148 mg/kg hos mus, 104 mg/kg hos råtta och 46 mg/kg hos kanin.

Symtom

Erfarenhet av akut överdosering av ciklosporin är begränsad. Perorala doser av ciklosporin på upp till 10 g (cirka 150 mg/kg) har tolererats med relativt lindriga kliniska symtom, såsom kräkningar, sömnhet, huvudvärk, takykardi och, hos ett fåtal patienter, relativt allvarlig men reversibel njurfunktionsnedsättning. Svåra symtom på intoxikation har emellertid rapporterats efter oavsiktlig parenteral överdosering av ciklosporin till prematura barn.

Behandling

Vid all överdosering ska allmänna understödjande åtgärder sättas in och symtomatisk behandling ges. Framkallad kräkning och ventrikelsköljning kan vara av värde inom de första timmarna efter peroralt intag. Ciklosporin är inte dialyserbart i någon större utsträckning och elimineras inte heller väl genom hemoperfusion med aktivt kol.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, kalcineurinhämmare, ATC-kod: L04AD01

Ciklosporin (även känt som cyklosporin A) är en cyklisk polypeptid innehållande 11 aminosyror. Det är ett potent immunsuppressivt medel, som hos djur förlänger överlevnaden av allogena transplantat av hud, hjärta, njurar, pankreas, benmärg, tunntarm och lungor. Studier visar att ciklosporin hämmar utvecklingen av cellmedierade reaktioner, inklusive avstötning av allogena transplantat, fördröjd kutan överkänslighet, experimentell allergisk encefalomyelit, Freunds adjuvant artrit, graft-versus-host disease (GVHD) och T-cellsberoende antikroppsbildning. På cellnivå hämmar ciklosporin produktion och frisättning av lymfokiner, inklusive interleukin 2 (T-cell growth factor, TCGF). Ciklosporin förefaller blockera vilande lymfocyter i G₀- eller G₁-fas i cellcykeln, samt hämma den antigeninducerade frisättningen av lymfokiner från aktiverade T-celler.

Alla tillgängliga fakta visar att ciklosporin har en specifik och reversibel verkan på lymfocyter. Till skillnad från cytostatika hämmar det inte hematopoesen eller fagocyternas funktion.

Lyckade transplantationer av organ och benmärg har utförts på människa där man använt ciklosporin för att förhindra och behandla avstötning och GVHD. Ciklosporin har med framgång använts vid levertransplantation till såväl hepatit C-positiva som -negativa patienter. Gynnsamma effekter av ciklosporinbehandling har också visats vid flera olika tillstånd som är kända för eller anses vara av autoimmunt ursprung.

Pediatrisk population

Ciklosporin har visats vara effektivt vid steroidberoende nefrotiskt syndrom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering av Sandimmun uppnås maximal blodkoncentration inom 1 till 6 timmar. Absolut oral biotillgänglighet efter administrering av Sandimmun är 20–50 %. Absorptionen av ciklosporin är varierande och kan påverkas av födointag. En cirka 37 % ökning av AUC C_{max} har observerats när Sandimmun gavs med en fettrik måltid. Maximal plasmakoncentration och area under plasmakoncentration-tid-kurvan är proportionerliga med dosen inom det terapeutiska dosintervallet. För helblod är dock förhållandet icke-linjärt. Sandimmun oral lösning och mjuka gelatinkapslar är bioekvivalenta. Den inter- och intraindividuell variabiliteten sträcker sig mellan 18 och 74 %.

Distribution

Ciklosporin distribueras till stor del utanför blodbanan, med en skenbar distributionsvolym om 3,5 l/kg. I blodet återfinns 33–47 % i plasma, 4–9 % i lymfocyter, 5–12 % i granulocyter och 41–58 % i erythrocyter. I plasma är ciklosporin till 90 % proteinbundet, framför allt till lipoproteiner.

Metabolism

Ciklosporin metaboliseras i stor utsträckning till omkring 15 metaboliter. Metabolism sker huvudsakligen i levern via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), och de huvudsakliga metaboliseringsvägarna är mono- och dihydroxylering samt N-demetylering vid olika platser på molekylén. Alla metaboliter som hittills identifierats innehåller den intakta peptidstrukturen av

moderssubstansen, varav vissa har svag immunsuppressiv aktivitet (upp till en tiondel av oförändrat läkemedel).

Eliminering

Vad gäller terminal halveringstid för ciklosporin är rapporterade data mycket varierande beroende på använd analysmetod och målpopulation. Den terminala halveringstiden varierade mellan 6,3 timmar hos friska frivilliga och 20,4 timmar hos patienter med svår leversjukdom. Utsöndring sker huvudsakligen via gallan. Endast 6 % av en oral dos utsöndras i urinen och mindre än 1 % som oförändrad substans (se avsnitt 4.2 och 4.4). Elimineringshalveringstiden hos njurtransplanterade patienter var cirka 11 timmar med en spridning mellan 4 och 25 timmar.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

I en studie på patienter med terminal njursvikt var systemiskt clearance ungefär två tredjedelar av genomsnittligt systemiskt clearance hos patienter med normal njurfunktion. Mindre än 1 % av administrerad dos avlägsnas genom dialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

En cirka 2 till 3-faldig ökning av ciklosporinexponering kan observeras hos patienter med nedsatt leverfunktion. I en studie på patienter med svår leversjukdom och biopsibekräftad cirros var terminal halveringstid 20,4 timmar (mellan 10,8 och 48,0 timmar) jämfört med 7,4–11,0 timmar hos friska försökspersoner.

Pediatrik population

Farmakokinetiska data från pediatrika patienter som fått Sandimmun Neoral eller Sandimmun är mycket begränsade. Hos 15 njurtransplanterade patienter i åldern 3-16 år var ciklosporins blodclearance efter intravenös administrering $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (analysmetod: Cyclo-trac specifik RIA). I en studie med 7 njurtransplanterade patienter i åldern 2-16 år var intervallet för ciklosporin-clearance 9,8-15,5 ml/min/kg. Hos 9 levertransplanterade patienter i åldern 0,5-5,6 år var clearance $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (analysmetod: HPLC). Jämfört med transplanterad vuxenpopulation är skillnaden i biotillgänglighet mellan Sandimmun Neoral och Sandimmun hos barn jämförbar med den som observerats hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I standardtester av ciklosporin sågs inga tecken på mutagena eller teratogena effekter vid oral administrering (till råttor upp till 17 mg/kg/dygn och till kanin upp till 30 mg/kg/dygn peroralt). I toxiska doser (hos råttor 30 mg/kg/dygn och hos kanin 100 mg/kg/dygn peroralt) var ciklosporin embryo- och fetotoxiskt vilket visades av ökad prenatal och postnatal mortalitet samt lägre fostervikt med relaterad skeletal tillväxthämning.

I två publicerade studier uppvisade kaniner som exponerats för ciklosporin i uterus (10 mg/kg/dygn subkutant) ett minskat antal nefron, njurhypertrofi, systemisk hypertension och progressiv njurinsufficiens upp till 35 veckors ålder. Hos dräktiga råttor som fick ciklosporin 12 mg/kg/dygn intravenöst (den dubbla rekommenderade intravenösa dosen till människa) hade avkomman en ökad incidens av ventrikulär septumdefekt. Dessa fynd har inte visats hos andra arter och relevansen för människa är okänd. Ingen nedsatt fertilitet har visats i studier av han- och honråttor.

Ciklosporin har testas i ett antal *in vitro* och *in vivo* genotoxicitetsstudier. Ingen kliniskt relevant mutagen potential påvisades.

Karcinogenicitetsstudier har utförts på han- och honråttor och möss. Under en 78 veckor lång studie på möss som fick doser om 1, 4 och 16 mg/kg/dygn, fann man en statistiskt signifikant tendens till lymfocytiskt lymfom hos honorna. Incidensen av hepatocellulära karcinom till hanmöss som fick medeldosen översteg kontrollvärdet signifikant. I 24-månadersstudien på råttor som fick 0,5, 2 och 8 mg/kg/dygn översteg antalet fall av öcellsadenom i pankreas signifikant kontrollfrekvensen vid den låga dosen. De hepatocellulära karcinomen och öcellsadenomen var inte dosrelaterade.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri etanol
Interesterifierad majsolja
Raffinerad majsolja

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Den orala lösningen ska inte förvaras i kylskåp. Den kan förvaras i rumstemperatur (högst 30 °C). Lätt utfällning som kan inträffa under förvaring påverkar inte läkemedlets effekt eller säkerhet. Efter öppnandet ska innehållet användas inom 2 månader.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad glasflaska, 50 ml, med aluminiumlock och gummipropp. Dispenseringsset bifogas.

[Kompletteras nationellt]

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

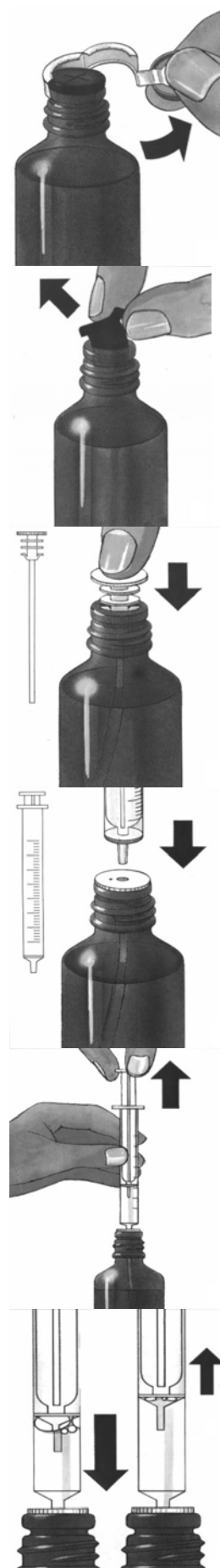
Sandimmun oral lösning levereras med två sprutor för doseringen. 1 ml-sprutan används för att mäta upp doser om 1 ml eller mindre (varje 0,05 ml-markering motsvarar 5 mg ciklosporin). 4 ml-sprutan används för att mäta upp doser större än 1 ml upp till 4 ml (varje 0,1 ml-markering motsvarar 10 mg ciklosporin).

Första användningen av Sandimmun oral lösning

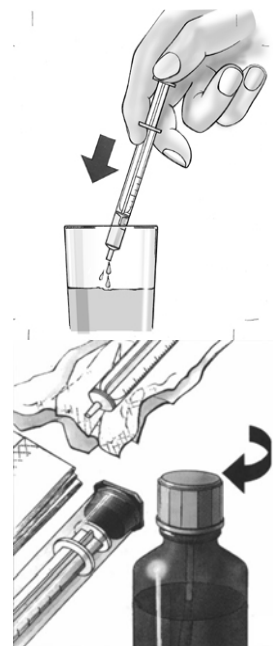
-
1. Lyft upp fliken i mitten av förseglingsringen av metall.



2. Riv bort hela förseglingsringen.
3. Ta bort den svarta proppen och kasta den.
4. Tryck fast röret med den vita proppen ordentligt i flaskhalsen.
5. Välj spruta beroende på ordinerad volym. Använd 1 ml-sprutan för doser om 1 ml eller mindre. Använd 4 ml-sprutan för doser över 1 ml. Stick ner sprutspetsen i den vita proppen.
6. Dra upp ordinerad volym av lösningen (den nedre delen av sprutkolvens ring ska vara placerad vid markeringen som motsvarar den ordinerade volymen).
7. Avlägsna eventuella stora bubblor genom att trycka in och dra tillbaka sprutkolven några gånger innan sprutan innehållande den ordinerade dosen tas bort från flaskan. Ett fåtal små bubblor spelar ingen roll och påverkar inte dosen på något sätt.



8. Tryck ut läkemedlet ur sprutan i ett litet glas med vätska (ej grapefruktjuice). Undvik kontakt mellan sprutan och vätskan i glaset. Läkemedlet kan blandas strax före intaget. Rör om och drick upp allt omedelbart. Läkemedlet ska tas direkt efter blandning.
9. Efter användning: torka endast av sprutans utsida med torrt papper och lägg tillbaka den i behållaren. Den vita proppen och röret ska lämnas kvar i flaskan. Skruva fast locket på flaskan.



Fortsatt användning

Börja med steg 5.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tfn}

{fax}

{e-post}

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
<http://www.lakemedelsverket.se>

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sandimmun och associerade namn (se bilaga I) 50 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Koncentratet till infusionsvätska, lösning innehåller 50 mg/ml. Varje ampull med 1 ml innehåller 50 mg ciklosporin. Varje ampull med 5 ml innehåller 250 mg ciklosporin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Etanol: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller cirka 34 volymprocent etanol (27,8 viktprocent etanol).

Makrogolglycerolricinoleat (polyetoxylerad ricinolja): 650 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klart, brungult oljehaltigt koncentrat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Transplantationsindikationer

Organtransplantation

För prevention av transplantatavstötning efter organtransplantation.

Behandling av cellmedierad transplantatavstötning hos patienter som tidigare fått annan immunsuppressiv behandling.

Benmargstransplantation

För prevention av transplantatavstötning efter allogen benmärgs- och stamcellstransplantation.

Profylax eller behandling av graft-versus-host disease (GVHD).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosangivelserna för administrering är endast avsedda som riktlinjer.

Dygnsdosen av Sandimmun ska delas upp på två doseringstillfällen jämnt fördelat över dagen. Det rekommenderas att Sandimmun administreras enligt ett konsekvent schema avseende tid på dygnet och i förhållande till måltid.

Sandimmun ska endast förskrivas av, eller i nära samarbete med, läkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling och/eller organtransplantation.

Transplantation

Organtransplantation

Behandling med Sandimmun ska initieras inom 12 timmar före operationen med en dos på 10–15 mg/kg uppdelat på 2 doseringstillfällen. Denna dos ska bibehållas som dygnsdos i 1–2 veckor efter operationen, varefter den gradvis sänks beroende på blodnivåerna enligt lokala immunsuppressiva protokoll, tills en rekommenderad underhållsdos har uppnåtts på omkring 2–6 mg/kg, uppdelat på 2 doseringstillfällen.

När Sandimmun ges tillsammans med andra immunsuppressiva medel (t.ex. kortikosteroider eller som en del av kombinationsbehandling med tre eller fyra läkemedel), kan lägre doser användas (t.ex. 3–6 mg/kg i två separata doser som initial behandling).

Om Sandimmun koncentrat till infusionsvätska, lösning används är den rekommenderade dosen cirka en tredjedel av motsvarande oral dos av Sandimmun. Patienter rekommenderas ett byte till oral behandling så snart som möjligt.

Benmargstransplantation

Behandlingen bör starta dagen före transplantationen. I de flesta fall startas behandlingen med Sandimmun koncentrat till infusionsvätska. Den rekommenderade intravenösa dosen är 3–5 mg/kg/dygn. Infusionen ges med denna dos omedelbart efter transplantationen i upp till 2 veckor innan man övergår till peroral underhållsbehandling med Sandimmun med dygnsdoser på cirka 12,5 mg/kg uppdelat på 2 doseringstillfällen.

Underhållsbehandlingen ska fortsätta i minst 3 månader (helst 6 månader) innan dosen gradvis minskats till noll ett år efter transplantationen.

Om Sandimmun används som initial behandling är den rekommenderade dygnsdosen 12,5–15 mg/kg uppdelat på 2 dosstillfällen, med början dagen före transplantationen.

Vid gastrointestinala besvär som kan medföra sämre absorption kan högre doser av Sandimmun eller intravenös behandling med Sandimmun behövas.

Hos en del patienter inträffar GVHD när behandlingen med ciklosporin sätts ut. Oftast får man positiv respons när behandlingen åter sätts in. I sådana fall ska en initial oral laddningsdos om 10–12,5 mg/kg ges, följt av daglig oral administrering av den underhållsdos som tidigare funnits vara tillfredsställande. Låga doser av Sandimmun bör användas för att behandla mild, kronisk GVHD.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Samtliga indikationer

Den renala elimineringen av ciklosporin är minimal och dess farmakokinetik påverkas inte i någon större omfattning av nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Noggrann övervakning av njurfunktionen rekommenderas dock på grund av dess nefrotoxiska potential (se avsnitt 4.4).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ciklosporin metaboliseras i hög utsträckning i levern. En cirka 2 till 3-faldig ökning av ciklosporinexponering kan observeras hos patienter med nedsatt leverfunktion. Dosen kan behöva sänkas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion för att bibehålla blodkoncentrationen inom det rekommenderade intervallet (se avsnitt 4.4 och 5.2), och kontroller av ciklosporinnivån i blodet rekommenderas tills stabila nivåer uppnås.

Pediatrisk population

Barn från 1 års ålder har inkluderats i studier. I flera studier behövde och tolererade pediatrika patienter högre doser ciklosporin per kilo kroppsvikt än vuxna.

Användning av Sandimmun till barn för andra icke-transplantationsindikationer än nefrotiskt syndrom kan inte rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Äldre personer (från 65 år)

Erfarenhet av behandling av äldre personer med Sandimmun är begränsad.

I kliniska prövningar av ciklosporin till patienter med reumatoid artrit var patienterna som var 65 år eller äldre mer benägna att utveckla högt systoliskt blodtryck vid behandlingen och hade även större benägenhet att få förhöjt serumkreatinin ≥ 50 % över baslinjevärdet efter 3-4 månaders behandling.

Val av dos för äldre patienter ska göras med försiktighet och som regel börja i det lägre intervallet på grund av den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion och samtidigt sjukdomar eller läkemedelsbehandlingar samt ökad mottaglighet för infektioner.

Administreringssätt

Intravenös användning.

Behållare som är lämpliga för infusionslösningen anges i avsnitt 6.2.

På grund av risken för anafylaktiska reaktioner (se avsnitt 4.4) ska Sandimmun infusionskoncentrat endast ges vid organtransplantation till patienter som inte kan ta läkemedlet peroralt (t.ex. kort tid efter operation), eller till patienter vars absorption från orala läkemedelsformer kan vara nedsatt vid händelse av gastrointestinal störning. Vid sådana fall rekommenderas ett byte till oral administrering så snart det är möjligt. En annan väletablerad användning av infusionskoncentratet är initial behandling av patienter som undergår benmärgstransplantation.

Infusionskoncentratet ska spädas i förhållandet 1:20 till 1:100 med koksalt- eller 5 % glukoslösning och ges som långsam intravenös infusion under 2 till 6 timmar.

När en ampull har öppnats ska innehållet användas omedelbart. Färdigberedd infusionslösning måste kasseras efter 24 timmar.

Försiktighetsåtgärder innan hantering eller administrering av läkemedlet

För spädningsinstruktioner av läkemedlet innan administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kombination med produkter som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört) (se avsnitt 4.5).

Kombination med läkemedel som är substrat för transportproteinet P-glykoprotein eller organiskt anjoniskt transportprotein (OATP), för vilka förhöjda plasmakoncentrationer är associerade med allvarliga och/eller livshotande händelser, t.ex. bosentan, dabigatranetexilat och aliskiren (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Medicinsk övervakning

Sandimmun ska endast förskrivas av läkare med erfarenhet av immunsuppressiv behandling och som kan tillhandahålla adekvat uppföljning med fullständig fysisk undersökning, blodtrycksmätning och kontroll av laboratorievärden avseende säkerhetsparametrar. Transplanterade patienter som får detta läkemedel ska skötas på enheter som har adekvata laboratorieresurser och understödjande medicinska resurser. Läkaren som ansvarar för underhållsbehandling ska få fullständig information för uppföljning av patienten.

Makrogolglycerolricinoleat (polyetoxylerad ricinolja) och anafylaktoida reaktioner

Sandimmun koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller makrogolglycerolricinoleat (polyetoxylerad ricinolja), vilket har rapporterats orsaka anafylaktoida reaktioner efter intravenös administrering. Dessa reaktioner kan ge symtom som rodnad i ansiktet och på övre delen av bröstkorgen och lungödem (icke kardiellt) med akuta andningssvårigheter, dyspné, pipande andning

och blodtrycksförändring och takykardi. Det är därför nödvändigt att iaktta särskild försiktighet vid behandling av patienter som tidigare erhållit beredning med makrogolglycerolricinoleat (polyetoxylerad ricinolja, t.ex. beredning med Cremophor® EL) via intravenös injektion eller infusion och patienter med allergisk predisponering. Patienter som får Sandimmun infusionskoncentrat ska således övervakas kontinuerligt under åtminstone de första 30 minuter efter påbörjad infusion och vid frekventa tillfällen därefter. Om anafylaxi inträffar ska infusionen avbrytas. En vattenlösning av adrenalin 1:1000 och syrgas bör finnas vid sängen. Profylaktisk administrering av antihistamin (H_1 + H_2 blockerare) före infusionen av Sandimmun koncentrat till infusionsvätska, lösning har också lyckats förhindra uppkomst av anafylaktoida reaktioner.

Lymfom och andra maligna sjukdomar

I likhet med andra immunsuppressiva medel ökar ciklosporin risken att utveckla lymfom och andra maligna sjukdomar, särskilt i huden. Den ökade risken förefaller ha samband med immunsuppressionens grad och varaktighet snarare än användningen av specifika läkemedel.

Försiktighet ska därför iakttas vid samtidig behandling med flera immunsuppressiva medel (inklusive ciklosporin) eftersom det kan leda till lymfoproliferativa störningar och solida organumörer, av vilka några lett till dödsfall.

Med anledning av den potentiella risken för hudmaligniteter bör patienter som behandlas med Sandimmun, särskilt de som behandlas för psoriasis och atopisk dermatit, uppmanas att undvika överdriven solexponering. De bör inte heller samtidigt utsättas för ultraviolett B-strålning eller PUVA-fotokemoterapi.

Infektioner

I likhet med andra immunsuppressiva medel kan ciklosporin göra patienterna mer mottagliga för ett antal olika bakteriella, svamp-, parasit- och virusinfektioner, ofta med opportunistiska patogener. Aktivisering av latent polyomavirusinfektioner som kan leda till polyomavirusassocierad nefropati (PVAN), särskilt BK-virusnefropati (BKVN), eller till JC-virusassocierad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) har observerats hos patienter som behandlas med ciklosporin. Dessa tillstånd har ofta samband med en hög immunsuppressiv belastning och bör övervägas som differentialdiagnoser hos immunsupprimerade patienter vars njurfunktion försämras eller vid nyttillkomna neurologiska symtom. Allvarliga fall och/eller dödsfall har rapporterats. Effektiva förebyggande och behandlingsstrategier ska användas, särskilt till patienter som står på långtidsbehandling med flera immunsuppressiva preparat.

Njurtoxicitet

En vanlig och potentiellt allvarlig komplikation är ökning av serumkreatinin och urea, som kan inträffa under behandling med Sandimmun. Förändringarna är dosberoende och initialt reversibla och svarar oftast på dosreducering. Vid långtidsbehandling kan en del patienter utveckla strukturella förändringar i njuren (t.ex. interstitiell fibros), som måste särskiljas från förändringar på grund av kronisk avstötning hos transplanterade patienter. Täta kontroller av njurfunktionen enligt lokala riktlinjer för aktuell indikation fordras (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Levertoxicitet

Sandimmun kan också orsaka dosberoende och reversibla öknings av serumbilirubin och leverenzym (se avsnitt 4.8). Hepatotoxicitet och leverskada, inklusive kolestas, gulsot, hepatit och leversvikt hos patienter som behandlas med ciklosporin har rapporterats i spontana och efterfrågade rapporter. De flesta rapporter gällde patienter med signifikanta komorbiditeter, underliggande tillstånd och andra påverkande faktorer inklusive infektiösa komplikationer och samtidig behandling med läkemedel med hepatotoxisk potential. Vissa fall med dödlig utgång har rapporterats, främst hos transplanterade patienter (se avsnitt 4.8). Noggrann kontroll av parametrar för utvärdering av leverfunktionen fordras och onormala värden kan kräva dosminskning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Äldre personer (från 65 år)

Hos äldre patienter bör njurfunktionen kontrolleras särskilt noga.

Kontroll av ciklosporinnivån (se avsnitt 4.2)

När Sandimmun används till transplanterade patienter är rutinmässiga kontroller av ciklosporinnivån i blodet en viktig säkerhetsåtgärd. För bestämning av ciklosporinnivån i helblod rekommenderas en specifik monoklonal antikropp (mätning av modersubstans). En HPLC-metod (high-performance liquid chromatography), som också mäter modersubstansen, kan också användas. Om plasma eller serum används ska ett standard-separationsprotokoll (tid och temperatur) följas. Vid de initiala kontrollerna av levertransplanterade patienter ska antingen den specifika monoklonala antikroppen användas, alternativt ska parallella mätningar med både den specifika monoklonala antikroppen och den icke-specifika monoklonala antikroppen utföras för att säkerställa en dos som ger adekvat immunsuppression.

Hypertoni

Blodtrycket ska kontrolleras regelbundet under behandling med Sandimmun. Vid hypertoni måste lämplig antihypertensiv behandling sättas in. I första hand rekommenderas ett antihypertensivt medel som inte interfererar med ciklosporins farmakokinetik, t.ex. isradipin (se avsnitt 4.5).

Förhöjda blodfetter

Eftersom Sandimmun har rapporterats inducera en reversibel lätt ökning av blodfetterna rekommenderas att en lipidmätning görs före behandling och efter en månads behandling. Vid förhöjda blodfetter ska restriktioner avseende intag av fettrik föda och, om lämpligt, dosreducering övervägas.

Hyperkalemi

Ciklosporin ökar risken för hyperkalemi, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Försiktighet ska även iaktas när ciklosporin administreras samtidigt som kaliumsparande läkemedel (t.ex. kaliumsparande diuretika, angiotensinkonverterande enzymhämmare (ACE-hämmare), angiotensin II-receptorantagonister) och kaliuminnehållande läkemedel, liksom för patienter som står på kaliumrik kost. Kontroll av kaliumnivån rekommenderas i dessa fall.

Hypomagnesemi

Ciklosporin ökar elimineringen av magnesium. Detta kan leda till symtomatisk hypomagnesemi, särskilt vid tiden kring transplantationen. Kontroll av magnesiumnivån rekommenderas därför under denna period, särskilt vid neurologiska symtom eller tecken. Vid behov ska magnesiumtillskott ges.

Hyperurikemi

Försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter med hyperurikemi.

Levande försvagade vacciner

Under behandling med ciklosporin kan en vaccination bli mindre effektiv. Användning av levande, försvagade vacciner ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Interaktioner

Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av läkemedel som väsentligt ökar eller minskar plasmakoncentrationer av ciklosporin genom hämning eller inducering av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein (se avsnitt 4.5).

Njurtoxicitet ska kontrolleras när användning av ciklosporin initieras tillsammans med aktiva substanser som ökar ciklosporinnivån eller med substanser som uppvisar nefrotoxisk synergism (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av ciklosporin och takrolimus ska undvikas (se avsnitt 4.5).

Ciklosporin är en hämmare av CYP3A, transportproteinet P-glykoprotein och organiskt anjoniskt transportprotein (OATP) och kan öka plasmanivåer av läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för detta enzym och/eller transportprotein. Försiktighet ska iaktas vid samtidig administrering av ciklosporin med sådana läkemedel, alternativt ska samtidig användning undvikas (se avsnitt 4.5). Ciklosporin ökar exponeringen för HMG-CoA reduktashämmare (statiner). Dosen för statiner ska

minskas om de ges samtidigt med ciklosporin och samtidig användning av vissa statiner ska undvikas enligt respektive statins produktinformation. Statinbehandlingen måste tillfälligt avbrytas eller sättas ut helt hos patienter med tecken och symtom på myopati, eller hos dem med riskfaktorer som predisponerar för allvarlig njurskada, däribland njursvikt sekundärt till rabdomyolys (se avsnitt och 4.5).

Efter samtidig administrering av ciklosporin och *lerkanidipin* ökade AUC för lerkanidipin 3-faldigt och AUC för ciklosporin ökade med 21 %. Samtidig kombination av ciklosporin med lerkanidipin ska därför undvikas. Administrering av ciklosporin 3 timmar efter lerkanidipin gav ingen förändring i AUC för lerkanidipin, men AUC för ciklosporin ökade med 27 %. Kombinationen ska därför ges med försiktighet och med intervall om minst 3 timmar.

Särskilda hjälpämnen: Makrogolglycerolhydroxistearat (polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja)
Sandimmun innehåller makrogolglycerolhydroxistearat (polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja) vilket kan ge magbesvär och diarré.

Särskilda hjälpämnen: Etanol

Sandimmun innehåller cirka 12 volymprocent etanol. En 500 mg-dos av Sandimmun innehåller 500 mg etanol, motsvarande nästan 15 ml öl eller 5 ml vin. Detta kan vara skadligt för alkoholberoende patienter och bör beaktas för gravida och ammande kvinnor, patienter med leversjukdom eller epilepsi, eller om patienten är ett barn.

Pediatrik användning vid andra indikationer än vid transplantation

Förutom som behandling av nefrotiskt syndrom finns ingen adekvat erfarenhet av Sandimmun. Användning till barn under 16 år för andra indikationer än vid transplantation, undantaget nefrotiskt syndrom, kan inte rekommenderas.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner med läkemedel

Av de många läkemedel som rapporterats interagera med ciklosporin redovisas nedan de där interaktionerna är väl underbyggda och bedöms ge kliniska konsekvenser.

Det är känt att olika preparat ökar eller minskar ciklosporinnivån i plasma eller helblod, oftast genom hämning eller induktion av enzymer som deltar i elimineringen av ciklosporin, särskilt CYP3A4.

Ciklosporin hämmar också CYP3A4, transportproteinet P-glykoprotein samt organiskt anjoniskt transportprotein (OATP) och kan öka plasmanivåer av läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för detta enzym och/eller transportprotein.

Läkemedel som är kända för att minska eller öka ciklosporins biotillgänglighet: Hos transplanterade patienter måste ciklosporinnivån kontrolleras ofta och vid behov ska ciklosporindosen justeras, särskilt vid in- eller utsättning av ett samadministrerat läkemedel. Hos icke-transplanterade patienter är sambandet mellan blodnivå och klinisk effekt inte helt fastställt. Om läkemedel som höjer ciklosporinnivån ges samtidigt kan täta utvärderingar av njurfunktionen och noggrann övervakning av ciklosporinrelaterade biverkningar vara mer lämpligt än kontroller av ciklosporinnivån i blodet.

Läkemedel som sänker ciklosporinnivån

Alla inducerare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein förväntas minska ciklosporinnivån. Exempel på läkemedel som minskar ciklosporinnivån är:

Barbiturater, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin; nafcillin, intravenöst sulfamidin; probukol, orlistat, Hypericum perforatum (johannesört), tiklopidin, sulfinpyrazon, terbinafin och bosentan.

Produkter som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört) får inte användas samtidigt med Sandimmun på grund av risken för minskade ciklosporinnivåer i blodet och därigenom minskad effekt (se avsnitt 4.3).

Rifampicin inducerar metabolismen av ciklosporin i såväl tarm som lever. Ciklosporindosen kan behöva ökas 3- till 5-faldigt vid samadministrering.

Oktreotid minskar oral absorption av ciklosporin och en 50 % ökning av ciklosporindosen eller övergång till intravenös administrering kan bli nödvändigt.

Läkemedel som höjer ciklosporinnivån

Alla hämmare av CYP3A4 och/eller P-glykoprotein kan leda till ökad ciklosporinnivå, t.ex.: *Nikardipin*, *metoklopramid*, *p-piller*, *metylprednisolon* (i hög dos), *allopurinol*, *cholsyra* och derivat av denna, *proteashämmare*; *imatinib*; *kolchicin*, *nefazodon*.

Makrolidantibiotika: *Erytromycin* kan 4- till 7-faldigt öka ciklosporinexponeringen, i vissa fall med njurtoxicitet som följd. *Klaritromycin* har rapporterats öka ciklosporinexponeringen tvåfaldigt. *Azitromycin* ökar ciklosporinnivån cirka 20 %.

Azolantimykotika: *Ketokonazol*, *flukonazol*, *itrakonazol* och *vorikonazol* kan mer än 2-faldigt öka ciklosporinexponeringen.

Verapamil ökar 2- till 3-faldigt blodkoncentrationen av ciklosporin.

Samtidig administrering med *telaprevir* ledde till en cirka 4,64-faldig ökning av dosnormaliserad exponering (AUC) för ciklosporin.

Amiodaron ökar plasmakoncentrationen av ciklosporin kraftigt samtidigt som en stegring av serumkreatinin ses. Interaktioner kan inträffa lång tid efter utsättning av preparatet eftersom amiodaron har en mycket lång halveringstid (ca 50 dagar).

Danazol har rapporterats öka blodkoncentrationen av ciklosporin med ca 50 %.

Diltiazem (vid doser om 90 mg/dygn) kan öka plasmakoncentrationen av ciklosporin med upp till 50 %.

Imatinib kan öka ciklosporinexponering och $C_{\max}$ med cirka 20 %.

Interaktioner med födoämnen

Samtidigt intag av grapefrukt och grapefruktjuice har rapporterats öka ciklosporins biotillgänglighet.

Kombinationer med ökad risk för nefrotoxicitet

Försiktighet ska iakttas vid användning av ciklosporin tillsammans med andra aktiva substanser som uppvisar nefrotoxiska synergieffekter, till exempel: *aminoglykosider* (inklusive *gentamycin*, *tobramycin*), *amfotericin B*, *ciprofloxacin*, *vankomycin*, *trimetoprim* (+ *sulfametoxazol*); *fibrinsyraderivat* (t.ex. *bezafibrat*, *fenofibrat*); *NSAID* (inklusive *diklofenak*, *naproxen*, *sulindak*); *melfalan*, *histamin H₂-receptorantagonister* (t.ex. *cimetidin*, *ranitidin*) och *metotrexat* (se avsnitt 4.4).

Vid samtidig användning av läkemedel som uppvisar nefrotoxiska synergieffekter, ska njurfunktionen noggrant kontrolleras. Om njurfunktionen påtagligt försämras, ska läkemedlet som ges samtidigt med ciklosporin ges i lägre dos alternativt annan behandling övervägas.

Samtidig användning av ciklosporin och takrolimus ska undvikas på grund av risken för nefrotoxicitet och farmakokinetisk interaktion via CYP3A och/eller Pgp (se avsnitt 4.4).

Effekter av ciklosporin på andra läkemedel

Ciklosporin är en hämmare av CYP3A, transportproteinet P-glykoprotein (Pgp) och organiskt anjoniskt transportprotein (OATP). Samtidig administrering av läkemedel som är substrat för CYP3A, Pgp och OATP och ciklosporin kan öka plasmanivåerna av de läkemedel som ges samtidigt och som är substrat för detta enzym och/eller transportprotein.

Vissa exempel anges nedan:

Ciklosporin kan minska clearance av *digoxin*, *kolchicin*, *HMG-CoA reductashämmare (statiner)* och *etoposid*. Om några av dessa läkemedel används samtidigt med ciklosporin är en noggrann klinisk observation nödvändig för att möjliggöra tidig upptäckt av toxiska manifestationer av läkemedlen, följt av dosreduktion eller utsättning. Dosen för statiner ska minskas och samtidig användning av vissa statiner ska undvikas enligt respektive statins produktinformation om de ges samtidigt med ciklosporin. Förändringar i exponeringen av statiner som vanligen används med ciklosporin finns sammanställda i tabell 1. Statinbehandlingen måste tillfälligt avbrytas eller sättas ut helt hos patienter med tecken och symtom på myopati, eller hos dem med riskfaktorer som predisponerar för allvarlig njurskada, däribland njursvikt sekundärt till rabdomyolys.

Tabell 1 Sammanställning av förändringar i exponeringen av statiner som vanligen används med ciklosporin

Statin	Tillgängliga doser	Förändring i exponering med ciklosporin (faldig ökning)
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

Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av ciklosporin och lerkandipin (se avsnitt 4.4).

Efter samtidig administrering av ciklosporin och *aliskiren* ökade $C_{\max}$ för aliskiren (ett Pgp-substrat) cirka 2,5 gånger och AUC cirka 5 gånger. Den farmakokinetiska profilen för ciklosporin förändrades dock inte signifikant. Samtidig administrering av ciklosporin och aliskiren rekommenderas inte (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering med dabigatranetexilat rekommenderas inte på grund av ciklosporins Pgp-hämmande aktivitet (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av *nifedipin* och ciklosporin kan resultera i en ökad frekvens av gingivahyperplasi jämfört med vad som setts när ciklosporin ges ensamt.

Samtidig användning av *diklofenak* och ciklosporin har visats ge en signifikant ökning av diklofenaks biotillgänglighet, som skulle kunna leda till reversibel nedsättning av njurfunktionen. Den ökade biotillgängligheten för diklofenak orsakas sannolikt av en minskning av dess höga första passage-effekt. Om NSAID-preparat med låg första passage-effekt (t.ex. acetylsalicylsyra) ges tillsammans med ciklosporin förväntas ingen ökning av deras biotillgänglighet.

Ökningar av serumkreatinin har observerats i studier där *everolimus* eller *sirolimus* användes i kombination med max-dos ciklosporin mikroemulsion. Effekten är ofta reversibel vid sänkning av ciklosporindosen. Everolimus och sirolimus hade endast obetydlig inverkan på ciklosporins farmakokinetik. Samtidig administrering av ciklosporin ökar signifikant blodnivåerna av everolimus och sirolimus.

Försiktighet ska iaktas när ciklosporin används samtidigt som kaliumsparande läkemedel (t.ex. kaliumsparande diuretika, ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister) eller

kaliuminnehållande läkemedel, eftersom dessa kan leda till betydande ökning av serumkalium (se avsnitt 4.4).

Ciklosporin kan ge ökade plasmakoncentrationer av *repaglinid* och därigenom öka risken för hypoglykemi.

Samtidig administrering av *bosentan* och ciklosporin till friska frivilliga ledde till en flerfaldig ökning av bosentanexponeringen och en 35 % sänkning av ciklosporinexponeringen. Samtidig administrering av ciklosporin och bosentan rekommenderas inte (se stycket ovan ”Läkemedel som sänker ciklosporinnivån” och avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av multipla doser *ambrisentan* och ciklosporin till friska frivilliga ledde till en cirka 2-faldig ökning av ambrisentanexponeringen, medan ciklosporinexponeringen ökade marginellt (cirka 10 %).

En signifikant förhöjd exponering för *antracyklinantibiotika* (t.ex. *doxorubicin*, *mitoxantron*, *daunorubicin*) sågs hos onkologipatienter som samtidigt behandlades intravenöst med antracyklinantibiotika och mycket höga doser ciklosporin.

Under behandling med ciklosporin kan en vaccination bli mindre effektiv och användning av levande, försvagade vacciner ska undvikas.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter hos råtta och kanin.

Erfarenhet med Sandimmun vid graviditet är begränsad. Gravida kvinnor som får immunsuppressiv behandling efter transplantation, däribland ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper risk för prematur förlossning (<37 veckor).

Det finns ett begränsat antal observationer på barn upp till en ålder av 7 år som exponerats för ciklosporin i uterus. Dessa barn uppvisade normal njurfunktion samt normalt blodtryck. Eftersom adekvata och välkontrollerade studier av gravida kvinnor saknas ska Sandimmun inte användas under graviditet såvida inte den potentiella fördelen för modern överväger den potentiella risken för fostret. Etanolinnehållet i Sandimmun-beredningarna ska också beaktas för gravida kvinnor (se avsnitt 4.4).

Amning

Ciklosporin passerar över i bröstmjolk. Etanolinnehållet i Sandimmun-beredningarna ska också beaktas för kvinnor som ammar (se avsnitt 4.4). Mödrar som behandlas med Sandimmun ska inte amma på grund av risken för allvarliga läkemedelsbiverkningar av Sandimmun hos nyfödda/spädbarn som ammas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avstå från läkemedelsbehandlingen efter att man tagit hänsyn till fördelen med behandling för modern.

Fertilitet

Det finns begränsad mängd data om effekten av Sandimmun på fertilitet hos människa (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det finns inga data om Sandimmun har effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De viktigaste biverkningarna som observerats i kliniska prövningar och har samband med administrering av ciklosporin omfattar nedsatt njurfunktion, tremor, hirsutism, hypertoni, diarré, anorexi, illamående och kräkningar.

Många biverkningar associerade med ciklosporinbehandling är dosberoende och svarar på dosreduktion. Det totala biverkningsspektrat för de olika indikationerna är i princip detsamma, men det föreligger dock skillnader i incidens och allvarlighetsgrad. Som följd av de högre initialdoserna och längre underhållsbehandling som är nödvändig efter transplantation förekommer biverkningar mer frekvent och är vanligtvis allvarligare hos transplanterade patienter än hos patienter som behandlas för andra indikationer.

Anafylaktoida reaktioner har observerats efter intravenös administrering (se avsnitt 4.4).

Infektioner och infestationer

Patienter som får immunsuppressiv behandling, inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk för infektioner (viral, bakteriell, svampinfektion, parasitinfektion) (se avsnitt 4.4). Såväl generaliserade som lokala infektioner kan förekomma. Redan existerande infektioner kan också förvärras och reaktivering av polyomavirusinfektioner kan leda till polyomavirusassocierad nefropati (PVAN) eller till JC-virusassocierad progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Allvarliga fall och/eller dödsfall har rapporterats.

Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)

Patienter som får immunsuppressiv behandling, inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk att utveckla lymfom eller lymfoproliferativa sjukdomar och andra maligniteter, särskilt i huden. Malignitetsfrekvensen ökar med behandlingens intensitet och längd (se avsnitt 4.4). Vissa maligniteter kan vara dödliga.

Sammanfattning i tabellform av biverkningar vid kliniska studier

Biverkningar från kliniska prövningar (tabell 1) är förtecknade efter MedDRA-databasen om klassificering av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med de vanligast förekommande biverkningarna först. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom bygger frekvenskategorin för respektive biverkning på följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Läkemedelsbiverkningar vid kliniska prövningar

Blodet och lymfsystemet

Vanliga	Leukopeni
Mindre vanliga	Trombocytopeni, anemi
Sällsynta	Hemolytiskt uremiskt syndrom, mikroangiopatisk hemolytisk anemi
Ingen känd frekvens*	Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopen purpura

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga	Hyperlipidemi
Vanliga	Hyperglykemi, anorexi, hyperurikemi, hyperkalemi, hypomagnesemi

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga	Tremor, huvudvärk
Vanliga	Konvulsioner, parestesi
Mindre vanliga	Encefalopati inklusive posteriovert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), tecken och symtom som konvulsioner, konfusion, desorientering, sänkt medvetandegrad, agitation, insomni, synrubbingar, kortikal blindhet, koma, pares och cerebellär ataxi
Sällsynta	Motorisk polyneuropati
Mycket sällsynta	Optiskt disködem inklusive papillödem, eventuellt med försämrad syn sekundärt till godartad intrakraniell tryckstegring

Ingen känd frekvens*	Migrän
Blodkärl	
Mycket vanliga	Hypertoni
Vanliga	Blodvallningar
Magtarmkanalen	
Vanliga	Illamående, kräkningar, obehag/smärtor i buken, diarré, gingivahyperplasi, peptiskt ulcus
Sällsynta	Pankreatit
Lever och gallvägar	
Vanliga	Störd leverfunktion (se avsnitt 4.4).
Ingen känd frekvens*	Hepatotoxicitet och leverskador inklusive kolestas, gulsot, hepatit och leversvikt, i vissa fall fatal (se avsnitt 4.4)
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Hirsutism
Vanliga	Akne, hypertrikos
Mindre vanliga	Allergiska hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Vanliga	Muskelkramper, myalgi
Sällsynta	Muskelsvaghet, myopati
Njurar och urinvägar	
Mycket vanliga	Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Sällsynta	Menstruationsrubbingar, gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	Pyrexia, trötthet
Mindre vanliga	Ödem, viktökning
* Biverkningar som rapporterats efter godkännandet för försäljning där biverkningsfrekvensen inte är känd på grund av avsaknad av reell nämnare.	

Andra biverkningar efter godkännande för försäljning

Hepatotoxicitet och leverskada, inklusive kolestas, gulsot, hepatit och leversvikt hos patienter som behandlas med ciklosporin har rapporterats i spontana och efterfrågade rapporter. De flesta rapporterna gällde patienter med signifikanta komorbiditeter, underliggande tillstånd och andra påverkande faktorer inklusive infektiösa komplikationer och samtidig behandling med läkemedel med hepatotoxisk potential. Vissa fall med dödlig utgång har rapporterats, främst hos transplanterade patienter (se avsnitt 4.4).

Patienter som behandlas med kalcineurinhämmare (CNI), inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk för akut eller kronisk nefrotoxicitet. Rapporter från kliniska prövningar och efter marknads godkännandet har förekommit i samband med användning av Sandimmun. Vid fall av akut nefrotoxicitet rapporterades rubbningar av jonhomeostasen såsom hyperkalemi, hypomagnesemi och hyperurikemi. Rapporterade fall av kroniska morfologiska förändringar omfattade hyalinos i arterioler, tubulär atrofi och interstitiell fibros (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Barn från 1 års ålder har inkluderats i kliniska studier där standarddoser av oralt ciklosporin användes. Säkerhetsprofilen var jämförbar med den för vuxna.

4.9 Överdoser

LD₅₀ för ciklosporin oralt är 2 329 mg/kg hos mus, 1 480 mg/kg hos råtta och >1 000 mg/kg hos kanin. LD₅₀ intravenöst är 148 mg/kg hos mus, 104 mg/kg hos råtta och 46 mg/kg hos kanin.

Symtom

Erfarenhet av akut överdosering av ciklosporin är begränsad. Perorala doser av ciklosporin på upp till 10 g (cirka 150 mg/kg) har tolererats med relativt lindriga kliniska symtom, såsom kräkningar,

sömnhighet, huvudvärk, takykardi och, hos ett fåtal patienter, relativt allvarlig men reversibel njurfunktionsnedsättning. Svåra symtom på intoxikation har emellertid rapporterats efter oavsiktlig parenteral överdosering av ciklosporin till prematura barn.

Behandling

Vid all överdosering ska allmänna understödjande åtgärder sättas in och symtomatisk behandling ges. Framkallad kräkning och ventrikelsköljning kan vara av värde inom de första timmarna efter peroralt intag. Ciklosporin är inte dialyserbart i någon större utsträckning och elimineras inte heller väl genom hemoperfusion med aktivt kol.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, kalcineurinhämmare, ATC-kod: L04AD01

Ciklosporin (även känt som cyklosporin A) är en cyklisk polypeptid innehållande 11 aminosyror. Det är ett potent immunsuppressivt medel, som hos djur förlänger överlevnaden av allogena transplantat av hud, hjärta, njurar, pankreas, benmärg, tunntarm och lungor. Studier visar att ciklosporin hämmar utvecklingen av cellmedierade reaktioner, inklusive avstötning av allogena transplantat, fördröjd kutan överkänslighet, experimentell allergisk encefalomyelit, Freunds adjuvant artrit, graft-versus-host disease (GVHD) och T-cellsberoende antikroppsproduktion. På cellnivå hämmar ciklosporin produktion och frisättning av lymfokiner, inklusive interleukin 2 (T-cell growth factor, TCGF). Ciklosporin förefaller blockera vilande lymfocyter i G₀- eller G₁-fas i cellcykeln, samt hämma den antigeninducerade frisättningen av lymfokiner från aktiverade T-celler.

Alla tillgängliga fakta visar att ciklosporin har en specifik och reversibel verkan på lymfocyter. Till skillnad från cytostatika hämmar det inte hematopoesen eller fagocyternas funktion.

Lyckade transplantationer av organ och benmärg har utförts på människa där man använt ciklosporin för att förhindra och behandla avstötning och GVHD. Ciklosporin har med framgång använts vid levertransplantation till såväl hepatit C-positiva som -negativa patienter. Gynnsamma effekter av ciklosporinbehandling har också visats vid flera olika tillstånd som är kända för eller anses vara av autoimmunt ursprung.

Pediatrisk population

Ciklosporin har visats vara effektivt vid steroidberoende nefrotiskt syndrom.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Ciklosporin distribueras till stor del utanför blodbanan, med en skenbar distributionsvolym om 3,5 l/kg. I blodet återfinns 33–47 % i plasma, 4–9 % i lymfocyter, 5–12 % i granulocyter och 41–58 % i erythrocyter. I plasma är ciklosporin till 90 % proteinbundet, framför allt till lipoproteiner.

Metabolism

Ciklosporin metaboliseras i stor utsträckning till omkring 15 metaboliter. Metabolism sker huvudsakligen i levern via cytokrom P450 3A4 (CYP3A4), och de huvudsakliga metaboliseringsvägarna är mono- och dihydroxylering samt N-demetylering vid olika platser på molekylén. Alla metaboliter som hittills identifierats innehåller den intakta peptidstrukturen av modersubstansen, varav vissa har svag immunsuppressiv aktivitet (upp till en tiondel av oförändrat läkemedel).

Eliminering

Vad gäller terminal halveringstid för ciklosporin är rapporterade data mycket varierande beroende på använd analysmetod och målpopulation. Den terminala halveringstiden varierade mellan 6,3 timmar

hos friska frivilliga och 20,4 timmar hos patienter med svår leversjukdom. Eliminering sker huvudsakligen via gallan. Endast 6 % av en oral dos utsöndras i urinen och mindre än 1 % som oförändrad substans (se avsnitt 4.2 och 4.4). Elimineringshalveringstiden hos njurtransplanterade patienter var cirka 11 timmar med en spridning mellan 4 och 25 timmar.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

I en studie på patienter med terminal njursvikt var systemiskt clearance ungefär två tredjedelar av genomsnittligt systemiskt clearance hos patienter med normal njurfunktion. Mindre än 1 % av administrerad dos avlägsnas genom dialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

En cirka 2 till 3-faldig ökning av ciklosporinexponering kan observeras hos patienter med nedsatt leverfunktion. I en studie på patienter med svår leversjukdom och biopsibekräftad cirros var terminal halveringstid 20,4 timmar (mellan 10,8 och 48,0 timmar) jämfört med 7,4–11,0 timmar hos friska försökspersoner.

Pediatrisk population

Farmakokinetiska data från pediatrika patienter som fått Sandimmun Neoral eller Sandimmun är mycket begränsade. Hos 15 njurtransplanterade patienter i åldern 3-16 år var ciklosporins blodclearance efter intravenös administrering $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (analysmetod: Cyclo-trac specifik RIA). I en studie med 7 njurtransplanterade patienter i åldern 2-16 år var intervallet för ciklosporin-clearance 9,8-15,5 ml/min/kg. Hos 9 levertransplanterade patienter i åldern 0,5-5,6 år var clearance $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (analysmetod: HPLC). Jämfört med transplanterad vuxenpopulation är skillnaden i biotillgänglighet mellan Sandimmun Neoral och Sandimmun hos barn jämförbar med den som observerats hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I standardtester av ciklosporin sågs inga tecken på mutagena eller teratogena effekter vid oral administrering (till råttor upp till 17 mg/kg/dygn och till kanin upp till 30 mg/kg/dygn peroralt). I toxiska doser (hos råttor 30 mg/kg/dygn och hos kanin 100 mg/kg/dygn peroralt) var ciklosporin embryo- och fetotoxiskt vilket visades av ökad prenatal och postnatal mortalitet samt lägre fostervikt med relaterad skeletal tillväxthämning.

I två publicerade studier uppvisade kaniner som exponerats för ciklosporin i uterus (10 mg/kg/dygn subkutant) ett minskat antal nefron, njurhypertrofi, systemisk hypertension och progressiv njurinsufficiens upp till 35 veckors ålder. Hos dräktiga råttor som fick ciklosporin 12 mg/kg/dygn intravenöst (den dubbla rekommenderade intravenösa dosen till människa) hade avkomman en ökad incidens av ventrikulär septumdefekt. Dessa fynd har inte visats hos andra arter och relevansen för människa är okänd. Ingen nedsatt fertilitet har visats i studier av han- och honrättor.

Ciklosporin har testas i ett antal *in vitro* och *in vivo* genotoxicitetsstudier. Ingen kliniskt relevant mutagen potential påvisades.

Karcinogenicitetsstudier har utförts på han- och honrättor och möss. Under en 78 veckor lång studie på möss som fick doser om 1, 4 och 16 mg/kg/dygn, fann man en statistiskt signifikant tendens till lymfocytiskt lymfom hos honorna. Incidensen av hepatocellulära karcinom till hanmöss som fick medeldosen översteg kontrollvärdet signifikant. I 24-månadersstudien på råttor som fick 0,5, 2 och 8 mg/kg/dygn översteg antalet fall av öcellsadenom i pankreas signifikant kontrollfrekvensen vid den låga dosen. De hepatocellulära karcinomen och öcellsadenomen var inte dosrelaterade.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etanol, vattenfri
Makrogolglycerolricinoleat/polyetoxylerad ricinolja

6.2 Inkompatibiliteter

Sandimmun koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller makrogolglycerolricinoleat (polyetoxylerad ricinolja) som kan medföra att ftalater löses ut ur polyvinylklorid (PVC-plast). Glasbehållare bör om möjligt användas. Plastbehållare ska endast användas om kraven för "Sterila plastbehållare för humant blod och blodkomponenter" respektive "Tomma sterila behållare av plastbelagd PVC för humant blod och blodkomponenter" i aktuell Ph.Eur. uppfylls. Behållare och proppar ska inte innehålla silikonolja och fettlösliga ämnen.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. När en ampull har öppnats ska innehållet användas omedelbart. Efter beredning ska lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringsförhållanden och lagringstid användarens ansvar. Lösningen ska förvaras högst 24 timmar vid 2 till 8 °C, om inte beredning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös glas (typ I) ampull.
[Kompletteras nationellt]

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Infusionskoncentratet ska spädas i förhållandet 1:20 till 1:100 med koksalt- eller 5 % glukoslösning och ges som långsam intravenös infusion under cirka 2 till 6 timmar. Färdigberedd infusionslösning måste kasseras efter 24 timmar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}
{tfn}
{fax}
{e-post}

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
<http://www.lakemedelsverket.se>

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Sandimmun och associerade namn (se bilaga I) 25 mg mjuka kapslar

Sandimmun och associerade namn (se bilaga I) 50 mg mjuka kapslar

Sandimmun och associerade namn (se bilaga I) 100 mg mjuka kapslar

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Ciklosporin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Ciklosporin

[Kompletteras nationellt]

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller etanol (se bipacksedeln för ytterligare information).

[Kompletteras nationellt]

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Kapsel, mjuk

[Kompletteras nationellt]

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

[Kompletteras nationellt]

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

[Kompletteras nationellt]

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

[Kompletteras nationellt]

8. UTGÅNGSDATUM

[Kompletteras nationellt]

9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR

[Kompletteras nationellt]

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

[Kompletteras nationellt]

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

{Name and Address}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

[Kompletteras nationellt]

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING
--

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Sandimmun och associerade namn (se bilaga I) 25 mg mjuka kapslar
Sandimmun och associerade namn (se bilaga I) 50 mg mjuka kapslar
Sandimmun och associerade namn (se bilaga I) 100 mg mjuka kapslar

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

Ciklosporin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

{Namn}

3. UTGÅNGSDATUM

[Kompletteras nationellt]

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

[Kompletteras nationellt]

5. ÖVRIGT

[Kompletteras nationellt]

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

KARTONG OCH FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sandimmun och associerade namn (se bilaga I) 100 mg/ml oral lösning

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Ciklosporin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml innehåller 100 mg ciklosporin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller etanol (se bipacksedeln för ytterligare information).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Oral lösning innehållande 100 mg ciklosporin/ml.

[Kompletteras nationellt]

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

[Kompletteras nationellt]

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

[Kompletteras nationellt]

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

[Kompletteras nationellt]

8. UTGÅNGSDATUM

[Kompletteras nationellt]

9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR

[Kompletteras nationellt]

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

[Kompletteras nationellt]

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}
{tfn}
{fax}
{e-post}

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

[Kompletteras nationellt]

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Sandimmun och associerade namn (se bilaga I) 50 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Ciklosporin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ampull innehåller 50 mg/ml ciklosporin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller också: vattenfri etanol, makrogolglycerolricinoleat/polyetoxylerad ricinolja (se bipacksedeln för ytterligare information).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning innehållande 50 mg ciklosporin/ml.

[Kompletteras nationellt]

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning

Läs bipacksedeln före användning.

[Kompletteras nationellt]

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

[Kompletteras nationellt]

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

[Kompletteras nationellt]

8. UTGÅNGSDATUM

[Kompletteras nationellt]

9. SÄRSKILDA FÖRVARNINGSANVISNINGAR

[Kompletteras nationellt]

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
--

[Kompletteras nationellt]

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tfn}

{fax}

{e-post}

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

[Kompletteras nationellt]

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

[Kompletteras nationellt]

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Sandimmun och associerade namn (se bilaga I) 50 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Ciklosporin
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

[Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

[Kompletteras nationellt]

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

[Kompletteras nationellt]

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

[Kompletteras nationellt]

6. ÖVRIGT

[Kompletteras nationellt]

BIPACKSEDEL

Bipacksedeln: Information till patienten

Sandimmun 25 mg mjuka kapslar
Sandimmun 50 mg mjuka kapslar
Sandimmun 100 mg mjuka kapslar

ciklosporin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Sandimmun är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Sandimmun
3. Hur du tar Sandimmun
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sandimmun ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Sandimmun är och vad det används för

Vad Sandimmun är

Namnet på detta läkemedel är Sandimmun. Det innehåller den aktiva substansen ciklosporin. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas immunsuppressiva medel. Dessa läkemedel används för att dämpa kroppens immunreaktioner.

Vad Sandimmun används för och hur Sandimmun verkar

- **Om du har fått ett organ transplanterat eller genomgått benmärgs- och stamcellstransplantation** används Sandimmun för att kontrollera kroppens immunförsvar. Sandimmun förhindrar att transplanterade organ stöts bort genom att blockera utvecklingen av vissa celler som normalt skulle angripa den transplanterade vävnaden.
- **Om du har en autoimmun sjukdom**, vilket innebär att kroppens immunförsvar angriper dina egna celler, stoppar Sandimmun denna immunreaktion. Sådana sjukdomar kan vara ögonproblem som hotar din syn (endogen uveit, även Behçets uveit), svåra fall av vissa hudsjukdomar (atopisk dermatit dvs. eksem, och psoriasis), svår ledgångsreumatism och en njursjukdom som kallas nefrotiskt syndrom.

2. Vad du behöver veta innan du tar Sandimmun

Om du tar Sandimmun efter en transplantation kommer det endast att skrivas ut till dig av en läkare som har erfarenhet av transplantationer och/eller autoimmuna sjukdomar.

De råd som lämnas i denna bipacksedel kan variera beroende på om du tar läkemedlet efter en transplantation eller på grund av en autoimmun sjukdom.

Följ alltid läkarens anvisningar noggrant. De kan skilja sig från den allmänna information som finns i den här bipacksedeln.

Ta inte Sandimmun:

- om du är allergisk mot ciklosporin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- tillsammans med medel som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört).
- tillsammans med medel som innehåller *dabigatranetexilat* (används för att undvika blodproppar efter operationer) *eller bosentan och aliskiren* (används för att sänka högt blodtryck).

Ta inte Sandimmun och **tala om för läkaren** om ovanstående gäller dig. Tala med läkaren innan du tar Sandimmun om du är osäker.

Varningar och försiktighet**Före och under behandlingen med Sandimmun ska du omedelbart tala om för läkaren:**

- om du har några tecken på infektion, till exempel feber eller ont i halsen. Sandimmun försvagar immunsystemet och kan även påverka kroppens förmåga att bekämpa infektioner.
- om du har problem med levern.
- om du har problem med njurarna. Läkaren kommer att ta blodprover med jämna mellanrum och kan om det behövs ändra din dos.
- om du får högt blodtryck. Läkaren kommer att kontrollera ditt blodtryck med jämna mellanrum och kan om det behövs ge dig ett läkemedel som sänker blodtrycket.
- om du har låga magnesiumnivåer i kroppen. Din läkare kan ge dig magnesiumtillskott, särskilt omedelbart efter operationen.
- om du har höga kaliumnivåer i blodet.
- om du har gikt.
- om du ska vaccineras.

Om något av ovanstående gäller dig före eller under behandlingen med Sandimmun ska du omedelbart tala om det för din läkare.

Solljus och solskydd

Sandimmun försvagar ditt immunsystem. Detta ökar din risk för att få cancer, särskilt hudcancer och cancer i lymfsystemet. Du bör begränsa din exponering för solljus och UV-ljus genom att:

- bära lämplig klädsel som skyddar.
- ofta smörja på solskyddskräm med hög skyddsfaktor.

Tala med din läkare innan du tar Sandimmun:

- om du har eller har haft alkoholrelaterade problem.
- om du har epilepsi.
- om du har några problem med levern.
- om du är gravid.
- om du ammar.
- om detta läkemedel skrivs ut till ett barn.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker) ska du tala om det för din läkare innan du tar Sandimmun. Orsaken till detta är att läkemedlet innehåller alkohol (se avsnittet "Sandimmun innehåller alkohol" nedan).

Kontroller under behandlingen med Sandimmun

Din läkare kommer att kontrollera:

- **ciklosporinnivån i ditt blod**, särskilt om du genomgått en transplantation,
- ditt **blodtryck** innan behandlingen startar och med jämna mellanrum under behandlingen,
- hur bra din **lever och dina njurar** fungerar,
- dina **blodfetter**.

Om du undrar hur Sandimmun verkar eller varför det har ordinerats till dig, kontakta läkare.

Om du ordinerar Sandimmun av annan orsak än transplantation (intermediär eller posterior uveit och Behçets uveit, atopisk dermatit, svår ledgångsreumatism eller nefrotiskt syndrom) ska du inte ta Sandimmun:

- om du har problem med njurarna (undantaget nefrotiskt syndrom).
- om du har en infektion som inte läkt ut efter läkemedelsbehandling.
- om du har någon typ av cancer.
- om du har högt blodtryck (hypertoni) som inte blivit bättre med läkemedelsbehandling. Om du får högt blodtryck under behandlingen och det inte kan kontrolleras med läkemedelsbehandling, ska läkaren avbryta behandlingen med Sandimmun.

Ta inte Sandimmun om något av ovanstående gäller dig. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Sandimmun om du känner dig osäker.

Om du behandlas för Behçets uveit kommer läkaren att kontrollera dig särskilt noga om du får neurologiska symtom (till exempel om du blir mer glömsk, märker att din personlighet förändras, får psykiatriska sjukdomar eller humörsvägningar, en brännande känsla i armar eller ben, nedsatt känsel i armar eller ben, stickningar i armar eller ben, svaghet i armar eller ben, gångsvårigheter, huvudvärk med eller utan illamående och kräkningar, synrubbningar inklusive begränsning av ögonglobens rörelser).

Din läkare kommer att följa dig noga om du är äldre och behandlas för psoriasis eller atopisk dermatit. Om du har ordinerats Sandimmun för behandling av psoriasis eller atopisk dermatit får du inte utsättas för UVB-strålning eller fototerapi (ljusbehandling) under behandlingen.

Barn och ungdomar

Sandimmun ska inte ges till barn för en sjukdom som inte berör transplantation, med undantag av behandling av nefrotiskt syndrom.

Äldre personer (från 65 år)

Erfarenheten av att behandla äldre patienter med Sandimmun är begränsad. Din läkare ska följa upp hur väl dina njurar fungerar. Om du är över 65 år och har psoriasis eller atopisk dermatit ska du bara behandlas med Sandimmun om din sjukdom är mycket allvarlig.

Andra läkemedel och Sandimmun

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för läkaren eller apotekspersonalen om du tar något av följande läkemedel före eller under behandlingen med Sandimmun:

- Läkemedel som kan påverka dina kaliumnivåer. Till dessa hör läkemedel som innehåller kalium, kaliumtillskott, vattendrivande tabletter (diuretika) så kallade kaliumsparande diuretika och vissa läkemedel som sänker blodtrycket.
- Metotrexat som används för att behandla tumörer, svår psoriasis och svår ledgångsreumatism.
- Läkemedel som kan öka eller sänka nivån av ciklosporin (den aktiva substansen i Sandimmun) i blodet. Din läkare kan behöva kontrollera ciklosporinnivån i ditt blod när du börjar eller slutar med andra läkemedel.
 - Läkemedel som kan öka ciklosporinnivån i blodet är antibiotika (till exempel erytromycin eller azitromycin), läkemedel mot svamp (vorikonazol, itraconazol), läkemedel vid hjärtbesvär eller högt blodtryck (diltiazem, nikardipin, verapamil, amiodaron), metoklopramid (används vid illamående), p-piller, danazol (vid menstruationsrubbningar), läkemedel vid gikt (allopurinol), cholsyra och derivat av denna (används vid gallsten), proteashämmare vid HIV, imatinib (används vid leukemi eller tumörer), kolchicin, telaprevir (används vid hepatit C).
 - Läkemedel som kan sänka ciklosporinnivån i blodet är barbiturater (vid sömnsvärigheter), vissa läkemedel vid kramper (såsom karbamazepin eller fenytoin), oktreotid (används vid akromegali eller neuroendokrina tumörer i magen), antibakteriella läkemedel vid tuberkulos, orlistat (bidrar till viktnedgång), naturläkemedel som innehåller johannesört, tiklopidin (används efter stroke), vissa läkemedel som sänker blodtrycket (bosentan), samt terbinafin (ett läkemedel mot svamp på tår och naglar).

- Läkemedel som kan påverka dina njurar. Till dessa hör: antibakteriella läkemedel (gentamycin, tobramycin, ciprofloxacin), läkemedel mot svamp som innehåller amfotericin B, läkemedel vid urinvägsinfektioner som innehåller trimetoprim, cancerläkemedel som innehåller melfalan, läkemedel som sänker syrahalten i magsäcken (syrasekretionshämmare av typen H₂-receptorantagonister), takrolimus, smärtstillande medel (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel som till exempel diklofenak), läkemedel som innehåller fibrater (används för att sänka blodfetterna).
- Nifedipin som används för att behandla högt blodtryck och smärtor från hjärtat. Du kan få svullet tandkött som växer ner över tänderna om du tar nifedipin samtidigt som du tar ciklosporin.
- Digoxin (vid hjärtproblem), läkemedel som sänker kolesterolhalten (HMG-CoA-reduktashämmare även kallade statiner), prednisolon, etoposid (används vid cancer), repaglinid (vid diabetes), immunsuppressiva medel (everolimus, sirolimus), ambrisentan och specifika cancerläkemedel som kallas antracykliner (till exempel doxorubicin).

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker) ska du tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Sandimmun.

Sandimmun med mat och dryck

Ta inte Sandimmun tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice. Dessa kan nämligen påverka hur Sandimmun verkar.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel. Läkaren kommer att tala med dig om eventuella risker med att ta Sandimmun under graviditet.

- **Tala om för läkaren om du är gravid eller planerar att bli gravid.** Erfarenhet av behandling med Sandimmun under graviditet är begränsad. Generellt ska Sandimmun inte tas under graviditet. Om du måste behandlas med detta läkemedel kommer din läkare att tala med dig om fördelar och eventuella risker med att ta det under graviditet.
- **Tala om för läkaren om du ammar.** Amning rekommenderas inte under behandling med Sandimmun. Den aktiva substansen ciklosporin passerar nämligen över i bröstmjölk. Detta kan påverka barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Sandimmun innehåller alkohol. Detta kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Sandimmun innehåller alkohol

Sandimmun innehåller cirka 12,0 volymprocent etanol (alkohol), vilket motsvarar upp till 500 mg per dos som används till transplanterade patienter. Detta motsvarar nästan 15 ml öl eller 5 ml vin per dos.

Alkohol kan vara skadligt om du har alkoholproblem, epilepsi, hjärnskada, leverproblem eller om du är gravid eller ammar. Det kan också vara skadligt att ge detta läkemedel till barn.

Sandimmun innehåller makrogolglycerolhydroxistearat

Sandimmun innehåller makrogolglycerolhydroxistearat vilket kan ge magbesvär och diarré.

Sandimmun innehåller sorbitol

Tala om för din läkare om du inte tål vissa sockerarter innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Sandimmun

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Ta inte mer än den rekommenderade dosen.

Dosen av detta läkemedel kommer att anpassas noga av läkaren så att den passar just dig. För hög läkemedelsdos kan påverka dina njurar. Blodprover och besök på sjukhuset kommer att ske

regelbundet, särskilt efter en transplantation. Då får du möjlighet att tala med läkaren om behandlingen och eventuella problem.

Hur mycket Sandimmun du ska ta

Läkaren bestämmer vilken dos av Sandimmun som passar dig. Det beror på din kroppsvikt och orsaken till att du tar läkemedlet. Läkaren kommer också att tala om hur ofta du ska ta läkemedlet.

- **För vuxna:**

- **Organ-, benmärgs- eller stamcellstransplantation**

- Den totala dygnsdosen ligger vanligen mellan 2 mg och 15 mg per kilo kroppsvikt. Denna delas upp på två tillfällen per dag.
 - Man använder ofta högre doser före och strax efter transplantationen. Lägre doser används så snart det transplanterade organet eller benmärgen har stabiliserats.
 - Din läkare anpassar dosen så att den blir den bästa för dig. För att kunna göra det måste läkaren kanske ta en del blodprover.

- **Endogen uveit**

- Den totala dygnsdosen ligger vanligen mellan 5 mg och 7 mg per kilo kroppsvikt. Denna delas upp på två tillfällen per dag.

- **Nefrotiskt syndrom**

- Den totala dygnsdosen för vuxna är vanligen 5 mg per kilo kroppsvikt. Denna delas upp på två tillfällen per dag. Hos patienter med njurproblem ska den första dosen som tas varje dygn inte överstiga 2,5 mg per kilo kroppsvikt.

- **Svår ledgångsreumatism**

- Den totala dygnsdosen ligger vanligen mellan 3 mg per kilo kroppsvikt och 5 mg per kilo kroppsvikt. Denna delas upp på två tillfällen per dag.

- **Psoriasis och atopisk dermatit**

- Den totala dygnsdosen ligger vanligen mellan 2,5 mg per kilo kroppsvikt och 5 mg per kilo kroppsvikt. Denna delas upp på två tillfällen per dag.

- **För barn:**

- **Nefrotiskt syndrom**

- Den totala dygnsdosen för barn är vanligen 6 mg per kilo kroppsvikt. Denna delas upp på två tillfällen per dag. Hos patienter med njurproblem ska den första dosen som tas varje dygn inte överstiga 2,5 mg per kilo kroppsvikt.

Följ läkarens anvisningar exakt och ändra aldrig dosen själv, även om du mår bra.

Om din läkare byter ett ciklosporinpreparat som skall sväljas till ett annat

När du har bytt från ett ciklosporinpreparat som skall sväljas till ett annat:

- Din läkare kommer att följa dig extra noga under en kort tid.
- Det kan hända att du får vissa biverkningar. Om det händer ska du omedelbart tala om det för läkare eller apotekspersonal. Din dos kan behöva ändras. Ändra aldrig dosen själv om inte läkaren har sagt åt dig att göra det.

När du tar Sandimmun

Ta Sandimmun **vid samma tider varje dag**. Detta är mycket viktigt om du genomgått en transplantation.

Hur du tar Sandimmun

Dina dygnsdoser ska alltid delas upp på två tillfällen.

Ta ut kapslarna ur blistret. Svälj kapslarna hela med vatten.

Hur länge du ska ta Sandimmun

Läkaren kommer att tala om hur länge du behöver ta Sandimmun. Det beror på om du tar det efter en transplantation eller för att behandla en svår hudsjukdom, ledgångsreumatism, uveit eller nefrotiskt syndrom. Vid svåra hudutslag pågår behandlingen oftast i omkring 8 veckor.

Fortsätt att ta Sandimmun så länge som läkaren säger åt dig att göra det.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du undrar hur länge du ska ta Sandimmun.

Om du har tagit för stor mängd av Sandimmun

Om du oavsiktligt har tagit för mycket läkemedel ska du genast berätta det för din läkare eller uppsöka närmaste akutmottagning. Du kan behöva läkarvård.

Om du har glömt att ta Sandimmun

- Om du glömmer att ta en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Om det snart är dags för nästa dos ska du dock hoppa över den glömda dosen. Fortsätt sedan som vanligt.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Sandimmun

Sluta inte att ta Sandimmun om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Fortsätt ta Sandimmun även om du mår bra. Om du avbryter behandlingen med Sandimmun kan det öka risken för att det transplanterade organet stöts bort.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av följande allvarliga biverkningar:

- Liksom andra läkemedel som verkar på immunsystemet kan ciklosporin påverka kroppens förmåga att bekämpa infektioner och kan även orsaka tumörer eller andra cancerformer, särskilt i huden. Tecken på infektion kan vara feber eller halsont.
- Synförändringar, koordinationssvårigheter, klumpighet, minnesförlust, svårighet att tala eller förstå vad andra säger samt muskelsvaghet. Detta kan vara tecken på en infektion i hjärnan, så kallad progressiv multifokal leukoencefalopati.
- Påverkan på hjärnan med tecken som krampanfall, förvirring, desorientering, mindre kontaktbarhet, personlighetsförändringar, upprördhet, sömnlöshet, synförändringar, blindhet, koma, förlamning i hela eller delar av kroppen, nackstelhet, försämrad koordinationsförmåga med eller utan ovanligt tal eller ovanliga ögonrörelser.
- Svullnad i ögats bakre delar. Detta kan leda till dimsyn. Det kan också påverka synen på grund av högre tryck i huvudet (benign intrakraniell hypertension).
- Leverproblem och leverskador med eller utan gulfärgning av hud och ögon, illamående, aptitförlust och mörk urin.
- Njurproblem, som kan leda till att betydligt mindre mängd urin produceras i kroppen.
- Lågt antal röda blodkroppar eller blodplättar. Tecken på detta är blek hud, trötthet, andfåddhet, mörk urin (ett tecken på att de röda blodkropparna bryts ner), blåmärken eller blödningar utan uppenbar orsak, förvirring, desorientering, man känner sig mindre alert och har problem med njurarna.

Andra biverkningar kan vara:

Mycket vanliga biverkningar: Dessa biverkningar kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer.

- Njurproblem.
- Högt blodtryck.
- Huvudvärk.
- Okontrollerbara skakningar i kroppen.

- Onormalt stark tillväxt av kropps- och ansiktsbehåring.
- Höga nivåer av blodfetter.

Om någon av dessa biverkningar påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Vanliga biverkningar Dessa biverkningar kan förekomma hos mellan 1 och 10 av 100 personer.

- Krampanfall.
- Leverproblem.
- Högt sockernivå i blodet.
- Trötthet.
- Aptitförlust.
- Illamående, kräkningar, buksmärtor, förstoppning, diarré.
- Onormal hårtillväxt.
- Akne, blodvallningar.
- Feber.
- Lågt antal vita blodkroppar.
- Domningar eller stickningar.
- Muskelsmärta, muskelryckningar.
- Magsår.
- Överväxt av tandköttet på tänderna.
- Höga nivåer av urinsyra eller kalium i blodet, lågt magnesiumnivå i blodet.

Om någon av dessa biverkningar påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Mindre vanliga biverkningar Dessa biverkningar kan förekomma hos mellan 1 och 10 av 1 000 personer.

- Symtom på hjärnsjukdomar inklusive plötsliga kramper, mental förvirring, sömnlöshet, desorientering, synrubbningar, medvetlöshet, känsla av svaghet i armar och ben, försämrat rörelsemönster.
- Utslag.
- Allmän svullnad.
- Viktökning.
- Lågt antal röda blodkroppar, lågt antal blodplättar som kan öka risken för blödning.

Om någon av dessa biverkningar påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Sällsynta biverkningar: Dessa biverkningar kan förekomma hos mellan 1 och 10 av 10 000 personer.

- Nervproblem med domningar eller stickningar i fingrar och tår.
- Inflammation i bukspottkörteln med svåra smärtor i bukens övre del.
- Svaghet i musklerna, förlust av muskelstyrka, muskelsmärta i ben eller händer eller i hela kroppen.
- Nedbrytning av röda blodkroppar som omfattar problem med njurarna med symtom som svullnad av ansikte, mage, händer och/eller fötter, minskad uriner, svårighet att andas, bröstsmärta, anfall, medvetlöshet.
- Förändrad menstruationscykel, förstoring av bröstkörtlarna hos män.

Om någon av dessa biverkningar påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Mycket sällsynta biverkningar: Dessa biverkningar kan förekomma hos mellan 1 och 10 av 100 000 personer.

- Svullnad i ögats bakre delar som kan ha samband med ett ökat tryck i huvudet samt med synrubbningar.

Om denna biverkning påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Andra biverkningar som har rapporterats: Förekommer hos okänt antal personer.

- Allvarliga leverproblem både med och utan gulfärgning av ögon och hud, illamående, aptitförlust, mörkfärgad urin, svullnad av ansikte, fötter, händer och/eller hela kroppen.
- Blödningar under huden eller lila fläckar på huden, plötslig blödning utan uppenbar orsak.

- Migrän eller svår huvudvärk, ofta med illamående, kräkningar och ljuskänslighet.
- Om någon av dessa biverkningar påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Inga ytterligare biverkningar förväntas hos barn och ungdomar jämfört med hos vuxna.

5. Hur Sandimmun ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.
- Förvara inte kapslarna på något varmt ställe (maxtemperatur 30 °C).
- Låt kapslarna vara kvar i tryckförpackningen. Ta ut dem först när det är dags att ta ditt läkemedel.
- När ett blister öppnas känns en karaktäristisk lukt. Det är normalt och innebär inte att det är något fel på kapslarna.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ciklosporin. En kapsel innehåller 25 mg ciklosporin.
- Övriga innehållsämnen är:
 - o Kapselinnehåll: vattenfri etanol, interesterifierad majsolja, raffinerad majsolja.
 - o Kapselhölje: röd järnoxid (E 172), titandioxid (E 171), glycerol 85 %, sorbitolsirap, gelatin.
- Den aktiva substansen är ciklosporin. En kapsel innehåller 50 mg ciklosporin.
- Övriga innehållsämnen är:
 - o Kapselinnehåll: vattenfri etanol, interesterifierad majsolja, raffinerad majsolja.
 - o Kapselhölje: gul järnoxid (E 172), titandioxid (E 171), glycerol 85 %, sorbitolsirap, gelatin.
- Den aktiva substansen är ciklosporin. En kapsel innehåller 100 mg ciklosporin.
- Övriga innehållsämnen är:
 - o Kapselinnehåll: vattenfri etanol, interesterifierad majsolja, raffinerad majsolja.
 - o Kapselhölje: röd järnoxid (E 172), titandioxid (E 171), glycerol 85 %, sorbitolsirap, gelatin.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Sandimmun 25 mg mjuka kapslar är rosa och ovala.

Sandimmun 50 mg mjuka kapslar är majsgula och avlånga.

Sandimmun 100 mg mjuka kapslar är dammigt rosa och avlånga.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tfn}

{fax}
{e-post}

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

{namn på medlemsstat} {läkemedlets namn}
{namn på medlemsstat} {läkemedlets namn}

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ} {månad ÅÅÅÅ}.

[Kompletteras nationellt]

Bipacksedeln: Information till patienten

Sandimmun 100 mg/ml oral lösning

ciklosporin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Sandimmun är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Sandimmun
3. Hur du tar Sandimmun
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sandimmun ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Sandimmun är och vad det används för

Vad Sandimmun är

Namnet på detta läkemedel är Sandimmun. Det innehåller den aktiva substansen ciklosporin. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas immunsuppressiva medel. Dessa läkemedel används för att dämpa kroppens immunreaktioner.

Vad Sandimmun används för och hur Sandimmun verkar

- **Om du har fått ett organ transplanterat eller genomgått benmärgs- och stamcellstransplantation** används Sandimmun för att kontrollera kroppens immunförsvar. Sandimmun förhindrar att transplanterade organ stöts bort genom att blockera utvecklingen av vissa celler som normalt skulle angripa den transplanterade vävnaden.
- **Om du har en autoimmun sjukdom**, vilket innebär att kroppens immunförsvar angriper dina egna celler, stoppar Sandimmun denna immunreaktion. Sådana sjukdomar kan vara ögonproblem som hotar din syn (endogen uveit, även Behçets uveit), svåra fall av vissa hudsjukdomar (atopisk dermatit dvs. eksem, och psoriasis), svår ledgångsreumatism och en njursjukdom som kallas nefrotiskt syndrom.

2. Vad du behöver veta innan du tar Sandimmun

Om du tar Sandimmun efter en transplantation kommer det endast att skrivas ut till dig av en läkare som har erfarenhet av transplantationer och/eller autoimmuna sjukdomar.

De råd som lämnas i denna bipacksedel kan variera beroende på om du tar läkemedlet efter en transplantation eller på grund av en autoimmun sjukdom.

Följ alltid läkarens anvisningar noggrant. De kan skilja sig från den allmänna information som finns i den här bipacksedeln.

Ta inte Sandimmun:

- om du är allergisk mot ciklosporin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- tillsammans med medel som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört).
- tillsammans med medel som innehåller *dabigatranetexilat* (används för att undvika blodproppar efter operationer) eller *bosentan* och *aliskiren* (används för att sänka högt blodtryck).

Ta inte Sandimmun och **tala om för läkaren** om ovanstående gäller dig. Tala med läkaren innan du tar Sandimmun om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Före och under behandlingen med Sandimmun ska du omedelbart tala om för läkaren:

- om du har några tecken på infektion, till exempel feber eller ont i halsen. Sandimmun försvagar immunsystemet och kan även påverka kroppens förmåga att bekämpa infektioner.
- om du har problem med levern.
- om du har problem med njurarna. Läkaren kommer att ta blodprover med jämna mellanrum och kan om det behövs ändra din dos.
- om du får högt blodtryck. Läkaren kommer att kontrollera ditt blodtryck med jämna mellanrum och kan om det behövs ge dig ett läkemedel som sänker blodtrycket.
- om du har låga magnesiumnivåer i kroppen. Din läkare kan ge dig magnesiumtillskott, särskilt omedelbart efter operationen.
- om du har höga kaliumnivåer i blodet.
- om du har gikt.
- om du ska vaccineras.

Om något av ovanstående gäller dig före eller under behandlingen med Sandimmun ska du omedelbart tala om det för din läkare.

Solljus och solskydd

Sandimmun försvagar ditt immunsystem. Detta ökar din risk för att få cancer, särskilt hudcancer och cancer i lymfsystemet. Du bör begränsa din exponering för solljus och UV-ljus genom att:

- bära lämplig klädsel som skyddar.
- ofta smörja på solskyddskräm med hög skyddsfaktor.

Tala med din läkare innan du tar Sandimmun:

- om du har eller har haft alkoholrelaterade problem.
- om du har epilepsi.
- om du har några problem med levern.
- om du är gravid.
- om du ammar.
- om detta läkemedel skrivs ut till ett barn.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker) ska du tala om det för din läkare innan du tar Sandimmun. Orsaken till detta är att läkemedlet innehåller alkohol (se avsnittet "Sandimmun innehåller alkohol" nedan).

Kontroller under behandlingen med Sandimmun

Din läkare kommer att kontrollera:

- **ciklosporinnivån i ditt blod**, särskilt om du genomgått en transplantation,
- ditt **blodtryck** innan behandlingen startar och med jämna mellanrum under behandlingen,
- hur bra din **lever och dina njurar** fungerar,
- dina **blodfetter**.

Om du undrar hur Sandimmun verkar eller varför det har ordinerats till dig, kontakta läkare.

Om du ordinerar Sandimmun av annan orsak än transplantation (intermediär eller posterior uveit och Behçets uveit, atopisk dermatit, svår ledgångsreumatism eller nefrotiskt syndrom) ska du inte ta Sandimmun:

- om du har problem med njurarna (undantaget nefrotiskt syndrom).

- om du har en infektion som inte läkt ut efter läkemedelsbehandling.
- om du har någon typ av cancer.
- om du har högt blodtryck (hypertoni) som inte blivit bättre med läkemedelsbehandling. Om du får högt blodtryck under behandlingen och det inte kan kontrolleras, ska läkaren avbryta behandlingen med Sandimmun.

Ta inte Sandimmun om något av ovanstående gäller dig. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Sandimmun om du känner dig osäker.

Om du behandlas för Behçets uveit kommer läkaren att kontrollera dig särskilt noga om du får neurologiska symtom (till exempel om du blir mer glömsk, märker att din personlighet förändras, får psykiatriska sjukdomar eller humörsvängningar, en brännande känsla i armar eller ben, nedsatt känsel i armar eller ben, stickningar i armar eller ben, svaghet i armar eller ben, gångsvårigheter, huvudvärk med eller utan illamående och kräkningar, synrubbningar inklusive begränsning av ögonglobens rörelser).

Din läkare kommer att följa dig noga om du är äldre och behandlas för psoriasis eller atopisk dermatit. Om du har ordinerats Sandimmun för behandling av psoriasis eller atopisk dermatit får du inte utsättas för UVB-strålning eller fototerapi (ljusbehandling) under behandlingen.

Barn och ungdomar

Sandimmun ska inte ges till barn för en sjukdom som inte berör transplantation, med undantag av behandling av nefrotiskt syndrom.

Äldre personer (från 65 år)

Erfarenheten av att behandla äldre patienter med Sandimmun är begränsad. Din läkare ska följa upp hur väl dina njurar fungerar. Om du är över 65 år och har psoriasis eller atopisk dermatit ska du bara behandlas med Sandimmun om din sjukdom är mycket allvarlig.

Andra läkemedel och Sandimmun

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för läkaren eller apotekspersonalen om du tar något av följande läkemedel före eller under behandlingen med Sandimmun:

- Läkemedel som kan påverka dina kaliumnivåer. Till dessa hör läkemedel som innehåller kalium, kaliumtillskott, vattendrivande tabletter (diuretika) så kallade kaliumsparande diuretika och vissa läkemedel som sänker blodtrycket.
- Metotrexat som används för att behandla tumörer, svår psoriasis och svår ledgångsreumatism.
- Läkemedel som kan öka eller sänka nivån av ciklosporin (den aktiva substansen i Sandimmun) i blodet. Din läkare kan behöva kontrollera ciklosporinnivån i ditt blod när du börjar eller slutar med andra läkemedel.
 - Läkemedel som kan öka ciklosporinnivån i blodet är antibiotika (till exempel erytromycin eller azitromycin), läkemedel mot svamp (vorikonazol, itraconazol), läkemedel vid hjärtbesvär eller högt blodtryck (diltiazem, nikardipin, verapamil, amiodaron), metoklopramid (används vid illamående), p-piller, danazol (vid menstruationsrubbningar), läkemedel vid gikt (allopurinol), cholsyra och derivat av denna (används vid gallsten), proteashämmare vid HIV, imatinib (används vid leukemi eller tumörer), kolchicin, telaprevir (används vid hepatit C).
 - Läkemedel som kan sänka ciklosporinnivån i blodet är barbiturater (vid sömnsvärigheter), vissa läkemedel vid kramper (såsom karbamazepin eller fenytoin), oktreotid (används vid akromegali eller neuroendokrina tumörer i magen), antibakteriella läkemedel vid tuberkulos, orlistat (bidrar till viktminskning), naturläkemedel som innehåller johannesört, tiklopidin (används efter stroke), vissa läkemedel som sänker blodtrycket (bosentan), samt terbinafin (ett läkemedel mot svamp på tår och naglar).
- Läkemedel som kan påverka dina njurar. Till dessa hör: antibakteriella läkemedel (gentamycin, tobramycin, ciprofloxacin), läkemedel mot svamp som innehåller amfotericin B, läkemedel vid

urinvägsinfektioner som innehåller trimetoprim, cancerläkemedel som innehåller melfalan, läkemedel som sänker syrahalten i magsäcken (syrasekretionshämmare av typen H₂-receptorantagonister), takrolimus, smärtstillande medel (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel som till exempel diklofenak), läkemedel som innehåller fibrater (används för att sänka blodfetterna).

- Nifedipin som används för att behandla högt blodtryck och smärtor från hjärtat. Du kan få svullet tandkött som växer ner över tänderna om du tar nifedipin samtidigt som du tar ciklosporin.
- Digoxin (vid hjärtproblem), läkemedel som sänker kolesterolhalten (HMG-CoA-reduktashämmare även kallade statiner), prednisolon, etoposid (används vid cancer), repaglinid (vid diabetes), immunsuppressiva medel (everolimus, sirolimus), ambrisentan och specifika cancerläkemedel som kallas antracykliner (till exempel doxorubicin).

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker) ska du tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Sandimmun.

Sandimmun med mat och dryck

Ta inte Sandimmun tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice. Dessa kan nämligen påverka hur Sandimmun verkar.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel. Läkaren kommer att tala med dig om eventuella risker med att ta Sandimmun under graviditet.

- **Tala om för läkaren om du är gravid eller planerar att bli gravid.** Erfarenhet av behandling med Sandimmun under graviditet är begränsad. Generellt ska Sandimmun inte tas under graviditet. Om du måste behandlas med detta läkemedel kommer din läkare att tala med dig om fördelar och eventuella risker med att ta det under graviditet.
- **Tala om för läkaren om du ammar.** Amning rekommenderas inte under behandling med Sandimmun. Den aktiva substansen ciklosporin passerar nämligen över i bröstmjölk. Detta kan påverka barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Sandimmun innehåller alkohol. Detta kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Sandimmun innehåller alkohol

Sandimmun innehåller cirka 12,0 volymprocent etanol (alkohol), vilket motsvarar upp till 500 mg per dos som används till transplanterade patienter. Detta motsvarar nästan 15 ml öl eller 5 ml vin per dos.

Alkohol kan vara skadligt om du har alkoholproblem, epilepsi, hjärnskada, leverproblem eller om du är gravid eller ammar. Det kan också vara skadligt att ge detta läkemedel till barn.

Sandimmun innehåller makroglycerolhydroxistearat

Sandimmun innehåller makroglycerolhydroxistearat vilket kan ge magbesvär och diarré.

3. Hur du tar Sandimmun

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Ta inte mer än den rekommenderade dosen.

Dosen av detta läkemedel kommer att anpassas noga av läkaren så att den passar just dig. För hög läkemedelsdos kan påverka dina njurar. Blodprover och besök på sjukhuset kommer att ske regelbundet, särskilt efter en transplantation. Då får du möjlighet att tala med läkaren om behandlingen och eventuella problem.

Hur mycket Sandimmun du ska ta

Läkaren bestämmer vilken dos av Sandimmun som passar dig. Det beror på din kroppsvikt och orsaken till att du tar läkemedlet. Läkaren kommer också att tala om hur ofta du ska ta läkemedlet.

- **För vuxna:**

- Organ-, benmärgs- eller stamcellstransplantation**

- Den totala dygnsdosen ligger vanligen mellan 2 mg och 15 mg per kilo kroppsvikt. Denna delas upp på två tillfällen per dag.
 - Man använder ofta högre doser före och strax efter transplantationen. Lägre doser används så snart det transplanterade organet eller benmärgen har stabiliserats.
 - Din läkare anpassar dosen så att den blir den bästa för dig. För att kunna göra det måste läkaren kanske ta en del blodprover.

- Endogen uveit**

- Den totala dygnsdosen ligger vanligen mellan 5 mg och 7 mg per kilo kroppsvikt. Denna delas upp på två tillfällen per dag.

- Nefrotiskt syndrom**

- Den totala dygnsdosen för vuxna är vanligen 5 mg per kilo kroppsvikt. Denna delas upp på två tillfällen per dag. Hos patienter med njurproblem ska den första dosen som tas varje dygn inte överstiga 2,5 mg per kilo kroppsvikt.

- Svår ledgångsreumatism**

- Den totala dygnsdosen ligger vanligen mellan 3 mg per kilo kroppsvikt och 5 mg per kilo kroppsvikt. Denna delas upp på två tillfällen per dag.

- Psoriasis och atopisk dermatit**

- Den totala dygnsdosen ligger vanligen mellan 2,5 mg per kilo kroppsvikt och 5 mg per kilo kroppsvikt. Denna delas upp på två tillfällen per dag.

- **För barn:**

- Nefrotiskt syndrom**

- Den totala dygnsdosen för barn är vanligen 6 mg per kilo kroppsvikt. Denna delas upp på två tillfällen per dag. Hos patienter med njurproblem ska den första dosen som tas varje dygn inte överstiga 2,5 mg per kilo kroppsvikt.

Följ läkarens anvisningar exakt och ändra aldrig dosen själv, även om du mår bra.

Om din läkare byter ett ciklosporinpreparat som skall sväljas till ett annat

När du har bytt från ett ciklosporinpreparat som skall sväljas till ett annat:

- Din läkare kommer att följa dig extra noga under en kort tid.
- Det kan hända att du får vissa biverkningar. Om det händer ska du omedelbart tala om det för läkare eller apotekspersonal. Din dos kan behöva ändras. Ändra aldrig dosen själv om inte läkaren har sagt åt dig att göra det.

När du tar Sandimmun

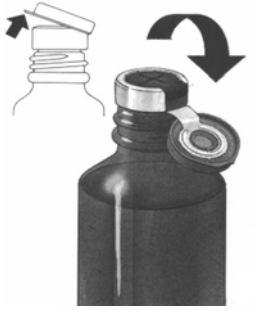
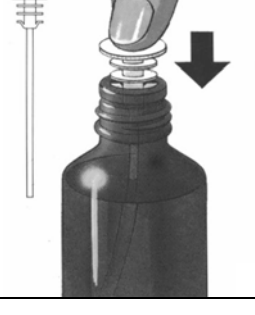
Ta Sandimmun **vid samma tider varje dag**. Detta är mycket viktigt om du genomgått en transplantation.

Hur du tar Sandimmun

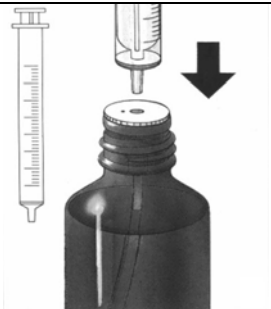
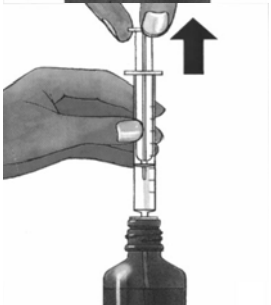
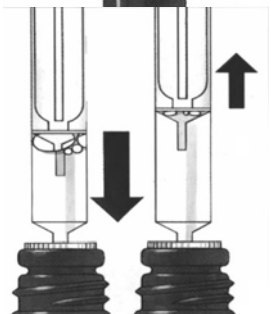
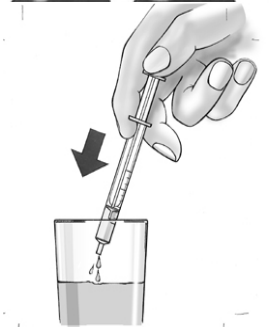
Dina dygnsdoser ska alltid delas upp på två tillfällen.

- Vid första användningen, följ steg 1 till 9.
- Vid fortsatt användning, följ steg 5 till 9.

Vid början på en ny flaska Sandimmun oral lösning

1.	Lyft upp fliken i mitten av förseglingsringen av metall.	
2.	Riv bort hela förseglingsringen.	
3.	Ta bort den svarta proppen och kasta den.	
4.	Tryck fast röret med den vita proppen ordentligt i flaskhalsen.	

Mäta upp din dos

5.	Välj spruta efter hur stor mängd läkemedel du behöver mäta upp: - Använd 1 ml-sprutan om du behöver 1 ml eller mindre. - Använd 4 ml-sprutan om du behöver mer än 1 ml. Stick ner sprutspetsen i den vita proppen.	
6.	Dra upp sprutkolven tills du har dragit upp rätt mängd läkemedel. - Den nedre delen av sprutkolvens ring ska befinna sig vid det streck på sprutan som visar mängden läkemedel.	
7.	Tryck ner och dra upp sprutkolven några gånger. - På det sättet får man bort alla stora luftbubblor. Det gör inget om det finns några små bubblor i sprutan. Det påverkar inte dosen på något sätt. Kontrollera att rätt mängd läkemedel finns i sprutan. Ta sedan bort sprutan från flaskan.	
8.	Tryck ut läkemedlet ur sprutan i ett litet glas med vätska, helst apelsin- eller äppeljuice. - Sprutan får inte röra vid vätskan i glaset. - Rör om och drick upp allt omedelbart.	
9.	Efter användning: torka endast av sprutans utsida med torrt papper. - Lägg tillbaka sprutan i behållaren. - Låt den vita proppen och röret sitta kvar i flaskan. - Skruva fast locket på flaskan.	

Hur länge du ska ta Sandimmun

Läkaren kommer att tala om hur länge du behöver ta Sandimmun. Det beror på om du tar det efter en transplantation eller för att behandla en svår hudsjukdom, ledgångsreumatism, uveit eller nefrotiskt syndrom. Vid svåra hudutslag pågår behandlingen oftast i omkring 8 veckor.

Fortsätt att ta Sandimmun så länge som läkaren säger åt dig att göra det.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du undrar hur länge du ska ta Sandimmun.

Om du har tagit för stor mängd av Sandimmun

Om du oavsiktligt har tagit för mycket läkemedel ska du genast berätta det för din läkare eller uppsöka närmaste akutmottagning. Du kan behöva läkarvård.

Om du har glömt att ta Sandimmun

- Om du glömmer att ta en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Om det snart är dags för nästa dos ska du dock hoppa över den glömda dosen. Fortsätt sedan som vanligt.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Sandimmun

Sluta inte att ta Sandimmun om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Fortsätt ta Sandimmun även om du mår bra. Om du avbryter behandlingen med Sandimmun kan det öka risken för att det transplanterade organet stöts bort.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av följande allvarliga biverkningar:

- Liksom andra läkemedel som verkar på immunsystemet kan ciklosporin påverka kroppens förmåga att bekämpa infektioner och kan även orsaka tumörer eller andra cancerformer, särskilt i huden. Tecken på infektion kan vara feber eller halsont.
- Synförändringar, koordinationssvårigheter, klumpighet, minnesförlust, svårighet att tala eller förstå vad andra säger samt muskelsvaghet. Detta kan vara tecken på en infektion i hjärnan, så kallad progressiv multifokal leukoencefalopati.
- Påverkan på hjärnan med tecken som krampanfall, förvirring, desorientering, mindre kontaktbarhet, personlighetsförändringar, upprördhet, sömnlöshet, synförändringar, blindhet, koma, förlamning i hela eller delar av kroppen, nackstelhet, försämrad koordinationsförmåga med eller utan ovanligt tal eller ovanliga ögonrörelser.
- Svullnad i ögats bakre delar. Detta kan leda till dimsyn. Det kan också påverka synen på grund av högre tryck i huvudet (benign intrakraniell hypertension).
- Leverproblem och leverskador med eller utan gulfärgning av hud och ögon, illamående, aptitförlust och mörk urin.
- Njurproblem, som kan leda till att betydligt mindre mängd urin produceras i kroppen.
- Lågt antal röda blodkroppar eller blodplättar. Tecken på detta är blek hud, trötthet, andfåddhet, mörk urin (ett tecken på att de röda blodkropparna bryts ner), blåmärken eller blödningar utan uppenbar orsak, förvirring, desorientering, man känner sig mindre alert och har problem med njurarna.

Andra biverkningar kan vara:

Mycket vanliga biverkningar: Dessa biverkningar kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer.

- Njurproblem.
- Högt blodtryck.
- Huvudvärk.
- Okontrollerbara skakningar i kroppen.
- Onormalt stark tillväxt av kropps- och ansiktsbehåring.

- Höga nivåer av blodfetter.

Om någon av dessa biverkningar påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Vanliga biverkningar Dessa biverkningar kan förekomma hos mellan 1 och 10 av 100 personer.

- Krampanfall.
- Leverproblem.
- Hög sockernivå i blodet.
- Trötthet.
- Aptitförlust.
- Illamående, kräkningar, buksmärtor, förstoppning, diarré.
- Onormal hårtillväxt.
- Akne, blodvallningar.
- Feber.
- Lågt antal vita blodkroppar.
- Domningar eller stickningar.
- Muskelsmärta, muskelryckningar.
- Magsår.
- Överväxt av tandköttet på tänderna.
- Höga nivåer av urinsyra eller kalium i blodet, låg magnesiumnivå i blodet.

Om någon av dessa biverkningar påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Mindre vanliga biverkningar Dessa biverkningar kan förekomma hos mellan 1 och 10 av 1 000 personer.

- Symtom på hjärnsjukdomar inklusive plötsliga kramper, mental förvirring, sömnlöshet, desorientering, synrubbningar, medvetlöshet, känsla av svaghet i armar och ben, försämrat rörelsemönster.
- Utslag.
- Allmän svullnad.
- Viktökning.
- Lågt antal röda blodkroppar, lågt antal blodplättar som kan öka risken för blödning.

Om någon av dessa biverkningar påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Sällsynta biverkningar: Dessa biverkningar kan förekomma hos mellan 1 och 10 av 10 000 personer.

- Nervproblem med domningar eller stickningar i fingrar och tår.
- Inflammation i bukspottkörteln med svåra smärtor i bukens övre del.
- Svaghet i musklerna, förlust av muskelstyrka, muskelsmärtor i ben eller händer eller i hela kroppen.
- Nedbrytning av röda blodkroppar som omfattar problem med njurarna med symtom som svullnad av ansikte, mage, händer och/eller fötter, minskad uriner, svårighet att andas, bröstsmärta, anfall, medvetlöshet.
- Förändrad menstruationscykel, förstoring av bröstkörtlarna hos män.

Om någon av dessa biverkningar påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Mycket sällsynta biverkningar: Dessa biverkningar kan förekomma hos mellan 1 och 10 av 100 000 personer.

- Svullnad i ögats bakre delar som kan ha samband med ett ökat tryck i huvudet samt med synrubbningar.

Om denna biverkning påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Andra biverkningar som har rapporterats: Förekommer hos okänt antal personer.

- Allvarliga leverproblem både med och utan gulfärgning av ögon och hud, illamående, aptitförlust, mörkfärgad urin, svullnad av ansikte, fötter, händer och/eller hela kroppen.
- Blödningar under huden eller lila fläckar på huden, plötslig blödning utan uppenbar orsak.
- Migrän eller svår huvudvärk, ofta med illamående, kräkningar och ljuskänslighet.

Om någon av dessa biverkningar påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Inga ytterligare biverkningar förväntas hos barn och ungdomar jämfört med hos vuxna.

5. Hur Sandimmun ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.
- Förvaras vid rumstemperatur (15 °C till 30 °C).
- Ska inte förvaras i kylskåp.
- Om läkemedlet av misstag har ställts in i kylskåpet ska det anta rumstemperatur innan det används. Flagor eller grumlighet (sediment) i läkemedlet påverkar inte dess effekt eller hur säkert det är att använda. Korrekt dos kan ändå mätas upp med sprutan.
- Innehållet i flaskan är stabilt i 2 månader efter öppnandet. När det har gått 2 månader ska du använda en ny flaska.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

- **Innehållsdeklaration**
- Den aktiva substansen är ciklosporin. En ml oral lösning innehåller 100 mg ciklosporin.
- Övriga innehållsämnen är vattenfri etanol, interesterifierad majsolja, raffinerad majsolja.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Sandimmun är en oral lösning. Det är en klar, gul till gulbrun vätska med en liten mängd av mycket fint sediment.

Det tillhandahålls i glasflaskor innehållande 50 ml, med två sprutor för att mäta upp dosen.

- 1 ml-sprutan används för att mäta upp doser som är 1 ml eller mindre. Varje markering på sprutan motsvarar 0,05 ml. Denna mängd innehåller 5 mg ciklosporin.
- 4 ml-sprutan används för att mäta upp doser som är större än 1 ml upp till 4 ml. Varje markering på sprutan motsvarar 0,1 ml. Denna mängd innehåller 10 mg ciklosporin.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tfn}

{fax}

{e-post}

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

{namn på medlemsstat} {läkemedlets namn}

{namn på medlemsstat} {läkemedlets namn}

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ} {månad ÅÅÅÅ}.

[Kompletteras nationellt]

Bipacksedeln: Information till patienten

Sandimmun 50 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

ciklosporin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Sandimmun är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan Sandimmun används
3. Hur Sandimmun används
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Sandimmun ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Sandimmun är och vad det används för

Vad Sandimmun är

Namnet på detta läkemedel är Sandimmun. Det innehåller den aktiva substansen ciklosporin. Av koncentratet bereds en lösning som administreras som en intravenös infusion. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas immunsuppressiva medel. Dessa läkemedel används för att dämpa kroppens immunreaktioner.

Vad Sandimmun används för och hur Sandimmun verkar

Sandimmun används för att kontrollera kroppens immunförsvar efter en organtransplantation, inklusive benmärgs- och stamcellstransplantation. Det förhindrar att transplanterade organ stöts bort genom att blockera utvecklingen av vissa celler som normalt skulle angripa den transplanterade vävnaden.

2. Vad du behöver veta innan Sandimmun används

Sandimmun kommer endast att skrivas ut till dig av en läkare med erfarenhet av transplantationer.

Följ alltid läkarens anvisningar noggrant. De kan skilja sig från den allmänna information som finns i den här bipacksedeln.

Använd inte Sandimmun:

- om du är allergisk mot ciklosporin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6; se även avsnitt "Sandimmun innehåller ricinolja och etanol" nedan).
- tillsammans med medel som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört).
- tillsammans med medel som innehåller *dabigatranetexilat* (används för att undvika blodproppar efter operationer) eller *bosentan* och *aliskiren* (används för att sänka högt blodtryck).

Använd inte Sandimmun och **tala om för läkaren** om ovanstående gäller dig. Tala med läkaren innan du tar Sandimmun om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Före och under behandlingen med Sandimmun ska du omedelbart tala om för läkaren:

- om du har några tecken på infektion, till exempel feber eller ont i halsen. Sandimmun försvagar immunsystemet och kan även påverka kroppens förmåga att bekämpa infektioner.
- om du har problem med levern.
- om du har problem med njurarna. Läkaren kommer att ta blodprover med jämna mellanrum och kan om det behövs ändra din dos.
- om du får högt blodtryck. Läkaren kommer att kontrollera ditt blodtryck med jämna mellanrum och kan om det behövs ge dig ett läkemedel som sänker blodtrycket.
- om du har låga magnesiumnivåer i kroppen. Din läkare kan ge dig magnesiumtillskott, särskilt omedelbart efter operationen.
- om du har höga kaliumnivåer i blodet.
- om du har gikt.
- om du ska vaccineras.

Om något av ovanstående gäller dig före eller under behandlingen med Sandimmun ska du omedelbart tala om det för din läkare.

Solljus och solskydd

Sandimmun försvagar ditt immunsystem. Detta ökar din risk för att få cancer, särskilt hudcancer och cancer i lymfsystemet. Du bör begränsa din exponering för solljus och UV-ljus genom att:

- bära lämplig klädsel som skyddar.
- ofta smörja på solskyddskräm med hög skyddsfaktor.

Tala med din läkare innan du tar Sandimmun:

- om du har eller har haft alkoholrelaterade problem.
- om du har epilepsi.
- om du har några problem med levern.
- om du är gravid.
- om du ammar.
- om detta läkemedel skrivs ut till ett barn.

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker) ska du tala om det för din läkare innan du tar Sandimmun. Orsaken till detta är att läkemedlet innehåller alkohol (se avsnittet ”Sandimmun innehåller ricinolja och etanol” nedan).

Kontroller under behandlingen med Sandimmun

Din läkare kommer att kontrollera:

- **ciklosporinnivån i ditt blod**, särskilt om du genomgått en transplantation,
- ditt **blodtryck** innan behandlingen startar och med jämna mellanrum under behandlingen,
- hur bra din **lever och dina njurar** fungerar,
- dina **blodfetter**.

Om du undrar hur Sandimmun verkar eller varför det har ordinerats till dig, kontakta läkare.

Barn och ungdomar

Erfarenheten av att behandla barn med Sandimmun är begränsad.

Äldre personer (från 65 år)

Erfarenheten av att behandla äldre patienter med Sandimmun är begränsad. Din läkare ska följa upp hur väl dina njurar fungerar. Om du är över 65 år och har psoriasis eller atopisk dermatit ska du bara behandlas med Sandimmun om din sjukdom är mycket allvarlig.

Andra läkemedel och Sandimmun

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för läkaren eller apotekspersonalen om du tar något av följande läkemedel före eller under behandlingen med Sandimmun:

- Läkemedel som kan påverka dina kaliumnivåer. Till dessa hör läkemedel som innehåller kalium, kaliumtillskott, vattendrivande tabletter (diuretika) så kallade kaliumsparande diuretika och vissa läkemedel som sänker blodtrycket.
- Metotrexat som används för att behandla tumörer, svår psoriasis och svår ledgångsreumatism.
- Läkemedel som kan öka eller sänka nivån av ciklosporin (den aktiva substansen i Sandimmun) i blodet. Din läkare kan behöva kontrollera ciklosporinnivån i ditt blod när du börjar eller slutar med andra läkemedel.
 - Läkemedel som kan öka ciklosporinnivån i blodet är antibiotika (till exempel erytromycin eller azitromycin), läkemedel mot svamp (vorikonazol, itraconazol), läkemedel vid hjärtbesvär eller högt blodtryck (diltiazem, nikardipin, verapamil, amiodaron), metoklopramid (används vid illamående), p-piller, danazol (vid menstruationsrubbningsar), läkemedel vid gikt (allopurinol), cholsyra och derivat av denna (används vid gallsten), proteashämmare vid HIV, imatinib (används vid leukemi eller tumörer), kolchicin, telaprevir (används vid hepatit C).
 - Läkemedel som kan sänka ciklosporinnivån i blodet är barbiturater (vid sömnsvårigheter), vissa läkemedel vid kramper (såsom karbamazepin eller fenytoin), oktreotid (används vid akromegali eller neuroendokrina tumörer i magen), antibakteriella läkemedel vid tuberkulos, orlistat (bidrar till viktminskning), naturläkemedel som innehåller johannesört, tiklopidin (används efter stroke), vissa läkemedel som sänker blodtrycket (bosentan), samt terbinafin (ett läkemedel mot svamp på tår och naglar).
- Läkemedel som kan påverka dina njurar. Till dessa hör: antibakteriella läkemedel (gentamycin, tobramycin, ciprofloxacin), läkemedel mot svamp som innehåller amfotericin B, läkemedel vid urinvägsinfektioner som innehåller trimetoprim, cancerläkemedel som innehåller melfalan, läkemedel som sänker syrahalten i magsäcken (syrasekretionshämmare av typen H₂-receptorantagonister), takrolimus, smärtstillande medel (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel som till exempel diklofenak), läkemedel som innehåller fibrater (används för att sänka blodfetterna).
- Nifedipin som används för att behandla högt blodtryck och smärtor från hjärtat. Du kan få svullet tandkött som växer ner över tänderna om du tar nifedipin samtidigt som du tar ciklosporin.
- Digoxin (vid hjärtproblem), läkemedel som sänker kolesterolhalten (HMG-CoA-reduktashämmare även kallade statiner), prednisolon, etoposid (används vid cancer), repaglinid (vid diabetes), immunsuppressiva medel (everolimus, sirolimus), ambrisentan och specifika cancerläkemedel som kallas antracykliner (till exempel doxorubicin).

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker) ska du tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Sandimmun.

Sandimmun med mat och dryck

Ta inte Sandimmun tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice. Dessa kan nämligen påverka hur Sandimmun verkar.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel. Läkaren kommer att tala med dig om eventuella risker med att ta Sandimmun under graviditet.

- **Tala om för läkaren om du är gravid eller planerar att bli gravid.** Erfarenhet av behandling med Sandimmun under graviditet är begränsad. Generellt ska Sandimmun inte tas under graviditet. Om du måste behandlas med detta läkemedel kommer din läkare att tala med dig om fördelar och eventuella risker med att ta det under graviditet.
- **Tala om för läkaren om du ammar.** Amning rekommenderas inte under behandling med Sandimmun. Den aktiva substansen ciklosporin passerar nämligen över i bröstmjolk. Detta kan påverka barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

Sandimmun innehåller alkohol. Detta kan påverka din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

Sandimmun innehåller ricinolja och etanol

Sandimmun koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller ricinolja vilket kan ge allvarliga allergiska reaktioner.

Sandimmun koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller cirka 34,4 volymprocent etanol (alkohol). En 100 mg dos av Sandimmun innehåller 556 mg etanol. Det motsvarar nästan 15 ml öl eller 5 ml vin.

Alkohol kan vara skadligt om du har alkoholproblem, epilepsi, hjärnskada, leverproblem eller om du är gravid eller ammar. Det kan också vara skadligt att ge detta läkemedel till barn.

3. Hur Sandimmun används

Följ noga alla instruktioner som du får av läkaren. Rådfråga läkare om du är osäker.

Hur mycket Sandimmun du ska få

Läkaren bestämmer vilken dos av Sandimmun som passar dig. Det beror på din kroppsvikt och orsaken till att du får läkemedlet.

- Den totala dygnsdosen ligger vanligen mellan 3 och 5 mg per kilo av din vikt. Denna delas upp på två tillfällen per dag.
- Man använder ofta högre doser före och strax efter transplantationen. Lägre doser används så snart det transplanterade organet eller benmärgen har stabiliserats.
- Din läkare anpassar dosen så att den blir den bästa för dig. För att kunna göra det måste läkaren kanske ta en del blodprover.

Hur Sandimmun används

Läkemedlet kommer att spädas innan användning med koksalt- eller 5 % glukoslösning och ges sedan till dig som en långsam infusion.

Hur länge Sandimmun ska användas

Du kommer att få byta till ett annat ciklosporinpreparat, antingen kapslar eller oral lösning (båda tas via munnen), så snart som möjligt.

Om du har fått för stor mängd av Sandimmun

För mycket av läkemedlet kan påverka njurarna. Blodprover och besök på sjukhuset kommer att ske regelbundet. Då får du möjlighet att tala med läkaren om behandlingen och eventuella problem.

Tala omedelbart om för läkaren om du tror att du har fått för mycket Sandimmun.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av följande allvarliga biverkningar:

- Liksom andra läkemedel som verkar på immunsystemet kan ciklosporin påverka kroppens förmåga att bekämpa infektioner och kan även orsaka tumörer eller andra cancerformer, särskilt i huden. Tecken på infektion kan vara feber eller halsont.

- Synförändringar, koordinationssvårigheter, klumpighet, minnesförlust, svårighet att tala eller förstå vad andra säger samt muskelsvaghet. Detta kan vara tecken på en infektion i hjärnan, så kallad progressiv multifokal leukoencefalopati.
- Påverkan på hjärnan med tecken som krampanfall, förvirring, desorientering, mindre kontaktbarhet, personlighetsförändringar, upprördhet, sömnlöshet, synförändringar, blindhet, koma, förlamning i hela eller delar av kroppen, nackstelhet, försämrad koordinationsförmåga med eller utan ovanligt tal eller ovanliga ögonrörelser.
- Svullnad i ögats bakre delar. Detta kan leda till dimsyn. Det kan också påverka synen på grund av högre tryck i huvudet (benign intrakraniell hypertension).
- Leverproblem och leverskador med eller utan gulfärgning av hud och ögon, illamående, aptitförlust och mörk urin.
- Njurproblem, som kan leda till att betydligt mindre mängd urin produceras i kroppen.
- Lågt antal röda blodkroppar eller blodplättar. Tecken på detta är blek hud, trötthet, andfåddhet, mörk urin (ett tecken på att de röda blodkropparna bryts ner), blåmärken eller blödningar utan uppenbar orsak, förvirring, desorientering, man känner sig mindre alert och har problem med njurarna.

Andra biverkningar kan vara:

Mycket vanliga biverkningar: Dessa biverkningar kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer.

- Njurproblem.
- Högt blodtryck.
- Huvudvärk.
- Okontrollerbara skakningar i kroppen.
- Onormalt stark tillväxt av kropps- och ansiktsbehåring.
- Höga nivåer av blodfetter.

Om någon av dessa biverkningar påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Vanliga biverkningar Dessa biverkningar kan förekomma hos mellan 1 och 10 av 100 personer.

- Krampanfall.
- Leverproblem.
- Hög sockernivå i blodet.
- Trötthet.
- Aptitförlust.
- Illamående, kräkningar, buksmärtor, förstoppning, diarré.
- Onormal hårtillväxt.
- Akne, blodvallningar.
- Feber.
- Lågt antal vita blodkroppar.
- Domningar eller stickningar.
- Muskelsmärta, muskelryckningar.
- Magsår.
- Överväxt av tandköttet på tänderna.
- Höga nivåer av urinsyra eller kalium i blodet, låg magnesiumnivå i blodet.

Om någon av dessa biverkningar påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Mindre vanliga biverkningar Dessa biverkningar kan förekomma hos mellan 1 och 10 av 1 000 personer.

- Symtom på hjärnsjukdomar inklusive plötsliga kramper, mental förvirring, sömnlöshet, desorientering, synrubbningar, medvetelslöshet, känsla av svaghet i armar och ben, försämrat rörelsemönster.
- Utslag.
- Allmän svullnad.
- Viktökning.

- Lågt antal röda blodkroppar, lågt antal blodplättar som kan öka risken för blödning.
- Om någon av dessa biverkningar påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Sällsynta biverkningar: Dessa biverkningar kan förekomma hos mellan 1 och 10 av 10 000 personer.

- Nervproblem med domningar eller stickningar i fingrar och tår.
- Inflammation i bukspottkörteln med svåra smärtor i bukens övre del.
- Svaghet i musklerna, förlust av muskelstyrka, muskelsmärter i ben eller händer eller i hela kroppen.
- Nedbrytning av röda blodkroppar som omfattar problem med njurarna med symtom som svullnad av ansikte, mage, händer och/eller fötter, minskad uriner, svårighet att andas, bröstsmärta, anfall, medvetslöshet.
- Förändrad menstruationscykel, förstoring av bröstkörtlarna hos män.

Om någon av dessa biverkningar påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Mycket sällsynta biverkningar: Dessa biverkningar kan förekomma hos mellan 1 och 10 av 100 000 personer.

- Svullnad i ögats bakre delar som kan ha samband med ett ökat tryck i huvudet samt med synrubbningar.

Om denna biverkning påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Andra biverkningar som har rapporterats: Förekommer hos okänt antal användare.

- Allvarliga leverproblem både med och utan gulfärgning av ögon och hud, illamående, aptitförlust, mörkfärgad urin, svullnad av ansikte, fötter, händer och/eller hela kroppen.
- Blödningar under huden eller lila fläckar på huden, plötslig blödning utan uppenbar orsak.
- Migrän eller svår huvudvärk, ofta med illamående, kräkningar och ljuskänslighet.

Om någon av dessa biverkningar påverkar dig svårt ska du **tala om det för din läkare**.

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

Inga ytterligare biverkningar förväntas hos barn och ungdomar jämfört med hos vuxna.

5. Hur Sandimmun ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på förpackningen.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ciklosporin. En ml av infusionskoncentratet innehåller 50 mg ciklosporin.
- Övriga innehållsämnen är vattenfri etanol, makrogolglycerolricinoleat/polyetoxylerad ricinolja.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Sandimmun koncentrat till infusionsvätska, lösning tillhandahålls i ampuller med 1 ml eller 5 ml koncentrat. Koncentratet är en klar brungul oljig vätska. Det används av din läkare eller sjuksköterska som bereder en lösning som sedan kommer att ges till dig som en långsam infusion.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Kompletteras nationellt]

{Namn och adress}

{tfn}

{fax}

{e-post}

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

{namn på medlemsstat} {läkemedlets namn}

{namn på medlemsstat} {läkemedlets namn}

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ} {månad ÅÅÅÅ}.

[Kompletteras nationellt]