

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 Neoral och associerade namn (se bilaga I) 10 mg mjuka kapslar
Sandimmun Neoral och associerade namn (se bilaga I) 25 mg mjuka kapslar
Sandimmun Neoral och associerade namn (se bilaga I) 50 mg mjuka kapslar
Sandimmun Neoral och associerade namn (se bilaga I) 100 mg mjuka kapslar

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 10 mg ciklosporin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Etanol: 10 mg/kapsel. Sandimmun Neoral mjuka kapslar innehåller 11,8 volymprocent etanol (9,4 viktprocent).

Propylenglykol: 10 mg/kapsel.

Makrogolglycerolhydroxistearat/Polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja: 40,5 mg/kapsel.

En kapsel innehåller 25 mg ciklosporin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Etanol: 25 mg/kapsel. Sandimmun Neoral mjuka kapslar innehåller 11,8 volymprocent etanol (9,4 viktprocent).

Propylenglykol: 25 mg/kapsel.

Makrogolglycerolhydroxistearat/Polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja: 101,25 mg/kapsel.

En kapsel innehåller 50 mg ciklosporin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Etanol: 50 mg/kapsel. Sandimmun Neoral mjuka kapslar innehåller 11,8 volymprocent etanol (9,4 viktprocent).

Propylenglykol: 50 mg/kapsel.

Makrogolglycerolhydroxistearat/Polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja: 202,5 mg/kapsel.

En kapsel innehåller 100 mg ciklosporin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Etanol: 100 mg/kapsel. Sandimmun Neoral mjuka kapslar innehåller 11,8 volymprocent etanol (9,4 viktprocent).

Propylenglykol: 100 mg/kapsel.

Makrogolglycerolhydroxistearat/Polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja: 405,0 mg/kapsel.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapslar, mjuka

Gulvita, ovala mjuka gelatinkapslar, märkta med "NVR 10" i rött.

Blågråa, ovala mjuka gelatinkapslar, märkta med "NVR 25mg" i rött.

Gulvita, avlånga mjuka gelatinkapslar, märkta med "NVR 50mg" i rött.

Blågråa, avlånga mjuka gelatinkapslar, märkta med "NVR 100mg" i rött.

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.

Benmärgstransplantation

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosangivelserna för peroral administrering är endast avsedda som riktlinjer.

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

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

Transplantation

Organtransplantation

Behandling med Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral bör användas för att behandla mild, kronisk GVHD.

Andra indikationer än vid transplantation

När Sandimmun Neoral 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 Neoral kan orsaka försämrad njurfunktion måste njurfunktionen kontrolleras ofta. Om e-GFR minskar med mer än 25 % under baslinjevärdet vid mer än ett måttillfälle måste Sandimmun Neoral-dosen reduceras med 25–50 %. Om minskningen av e-GFR från baslinjen överstiger 35 % ska ytterligare dosreduktion av Sandimmun Neoral 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 Neoral-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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral i kombination med låga doser orala kortikosteroider rekommenderas om effekten av enbart Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral kan behövas för full effekt.

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

Sandimmun Neoral kan kombineras med lågdos kortikosteroider och/eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (se avsnitt 4.4). Sandimmun Neoral 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 Neoral uppdelat på 2 doseringstillfällen per dag. Dosen kan ökas beroende på patientens tolerans.

Psoriasis

Behandling med Sandimmun Neoral 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 uppnåts 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 uppnåts kan behandlingen med Sandimmun Neoral avbrytas. Vid återfall återupptas behandlingen med Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 uppnåts minskas dosen gradvis och om möjligt avslutas behandlingen med Sandimmun Neoral. Återfall kan behandlas med en ny behandlingsomgång med Sandimmun Neoral.

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 från Sandimmun till Sandimmun Neoral

Tillgängliga data visar att ett 1:1-byte från Sandimmun till Sandimmun Neoral ger jämförbara dalvärden för ciklosporinkoncentrationen i helblod. Hos många patienter kan emellertid högre max-koncentrationer (C_{max}) och ökad exponering för den aktiva substansen (AUC) uppträda. Hos en liten andel patienter är dessa förändringar mer betydande och kan ha klinisk signifikans. Variationen för absorption av ciklosporin är lägre från Sandimmun Neoral och sambandet mellan dalvärden för ciklosporin och exponeringen (som AUC) är tydligare än med Sandimmun.

Eftersom bytet från Sandimmun till Sandimmun Neoral kan leda till ökad exponering för ciklosporin måste följande regler följas:

För transplantationspatienter ska behandlingen med Sandimmun Neoral inledas med samma dygnsdos som tidigare använts med Sandimmun. Dalvärdena för ciklosporinkoncentrationen i helblod ska kontrolleras initialt inom 4–7 dagar efter övergången till Sandimmun Neoral. Dessutom måste kliniska säkerhetsparametrar som njurfunktion och blodtryck kontrolleras under de första 2 månaderna efter bytet. Om dalvärdena för ciklosporinnivån i blodet ligger över det terapeutiska intervallet och/eller de kliniska säkerhetsparametrarna försämras måste dosen justeras därefter.

När det gäller patienter som behandlas vid andra indikationer än vid transplantation ska Sandimmun Neoral-behandlingen inledas med samma dygnsdos som tidigare använts med Sandimmun. Njurfunktion och blodtryck ska kontrolleras 2, 4 och 8 veckor efter bytet. Om blodtrycket betydligt överstiger nivån före bytet, eller om e-GFR minskar med mer än 25 % under värdet som förelåg före Sandimmun-behandlingen vid mer än ett måttillfälle, ska dosen minskas (se även 'Ytterligare försiktighetsåtgärder' i avsnitt 4.4). Om ciklosporin ger oväntade toxiska effekter eller inte har någon effekt ska även dalvärdena i blod följas upp.

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.

Pediatrik 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 Neoral 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 Neoral 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

Oral användning

Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 understödande 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 Neoral, särskilt de som behandlas för psoriasis och atopisk dermatit, uppmanas att undvika överdriven solexponering. De bör inte heller samtidigt utsättas för ultraviolet 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 Neoral. 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 Neoral kan också orsaka dosberoende och reversibla öknings av serumbilirubin och leverenzymmer (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 Neoral 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 moderssubstans). En HPLC-metod (high-performance liquid chromatography), som också mäter moderssubstansen, 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 Neoral 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 Neoral. 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 Neoral 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 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 iakttas 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 Neoral innehåller makrogolglycerolhydroxistearat (polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja) vilket kan ge magbesvär och diarré.

Särskilda hjälpämnen: Etanol

Sandimmun Neoral innehåller cirka 12 volymprocent etanol. En 500 mg-dos av Sandimmun Neoral 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 Neoral ska administreras med försiktighet till patienter med neurologiskt Behçets syndrom. Neurologiskt status för dessa patienter ska följas noga.

Erfarenhet av användning av Sandimmun Neoral 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 Neoral, eftersom det nefrotiska syndromet i sig orsakar förändringar av njurfunktionen. Detta förklarar varför strukturella njurförändringar i sällsynta fall observerats vid behandling med Sandimmun Neoral utan förhöjt serumkreatinin. Njurbiopsi bör övervägas för patienter med steroidberoende ”minimal change”-nefropati, som behandlats med Sandimmun Neoral 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 Neoral-dosen ökas, eller när samtidig behandling med NSAID sätts in eller dosökas. Det kan också bli nödvändigt att sätta ut Sandimmun Neoral 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 Neoral ges i kombination med metotrexat.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid psoriasis

Utsättning av Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral påbörjas. Patienter med maligna eller premaligna hudförändringar bör endast behandlas med Sandimmun Neoral 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 Neoral. Sjukdomarna svarade på omedelbar utsättning av läkemedlet.

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

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid atopisk dermatit

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

Erfarenhet av användning av Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral-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 Neoral 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 Neoral. 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, sulfäpyrazon, terbinafin och bosentan.

Produkter som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört) får inte användas samtidigt med Sandimmun Neoral 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, 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 rbdomyolys.

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 lerkamidipin (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 iakttagas 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 öknings 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 Neoral 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 Neoral inte användas under graviditet såvida inte den potentiella fördelen för modern överväger den potentiella risken för fostret. Etanolinnehållet i Sandimmun Neoral-beredningarna ska också beaktas för gravida kvinnor (se avsnitt 4.4).

Amning

Ciklosporin passerar över i bröstmjolk. Etanolinnehållet i Sandimmun Neoral-beredningarna ska också beaktas för kvinnor som ammar (se avsnitt 4.4). Mödrar som behandlas med Sandimmun Neoral ska inte amma på grund av risken för allvarliga läkemedelsbiverkningar av Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 (virala, bakteriella, 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 posteriort 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 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 Neoral. Vid fall av akut nefrotoxicitet rapporterades rubbingar 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).

Pediatrisk 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 understödande 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, 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 G_0 - eller G_1 -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 Neoral uppnås maximal blodkoncentration av ciklosporin inom 1-2 timmar. Absolut oral biotillgänglighet för ciklosporin efter administrering av Sandimmun Neoral är 20–50 %. AUC och C_{max} minskade med cirka 13 respektive 33 % när Sandimmun Neoral gavs med en fettrik måltid. Förhållandet mellan administrerad dos och exponering (AUC) för ciklosporin är linjärt inom det terapeutiska dosintervallet. Den inter- och intraindividuell variabiliteten är cirka 10-20 % för AUC och C_{max} . Sandimmun Neoral lösning och mjuka gelatinkapslar är bioekvivalenta.

Administrering av Sandimmun Neoral ger ett 59 % högre C_{max} och cirka 29 % högre biotillgänglighet än Sandimmun. Tillgängliga data visar att dalvärdena för ciklosporinkoncentrationen i helblod efter 1:1-byte från Sandimmun mjuka gelatinkapslar till Sandimmun Neoral mjuka gelatinkapslar är jämförbara och fortfarande ligger inom det önskade terapeutiska intervallet. Administrering av Sandimmun Neoral förbättrar doslinjäriteten för ciklosporinexponeringen (AUC_B). Man får också en jämnare absorptionsprofil med mindre påverkan av samtidigt födointag och dygnsrytm än för Sandimmun.

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 molekylerna. Alla metaboliter som hittills identifierats innehåller den intakta peptidstrukturen av moderssubstanten, varav vissa har svag immunsuppressiv aktivitet (upp till en tiondel av oförändrat läkemedel).

Eliminering

Eliminering sker huvudsakligen via gallan. Endast 6 % av den orala dosen utsöndras i urinen och endast 0,1 % utsöndras i urinen som oförändrad moderssubstans.

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 (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

Alfa-tokoferol

Vattenfri etanol

Propylenglykol

Majsolja (mono-di-triglycerider)

Makrogolglycerolhydroxistearat / polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja.

Kapselhölje

Titandioxid (E 171)

Glycerol 85 %

Propylenglykol

Gelatin

Kapseltryck

Karmin (E 120)

Kapselinnehåll

Alfa-tokoferol

Vattenfri etanol

Propylenglykol

Majsolja (mono-di-triglycerider)

Makrogolglycerolhydroxistearat/polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja

Kapselhölje

Svart järnoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Glycerol 85 %

Propylenglykol

Gelatin

Kapseltryck

Karmin (E 120)

Kapselinnehåll

Alfa-tokoferol

Vattenfri etanol

Propylenglykol

Majsolja (mono-di-triglycerider)

Makrogolglycerolhydroxistearat/polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja

Kapselhölje

Titandioxid (E 171)

Glycerol 85 %

Propylenglykol

Gelatin

Kapseltryck

Karmin (E 120)

Kapselinnehåll

Alfa-tokoferol

Vattenfri etanol

Propylenglykol

Majsolja (mono-di-triglycerider)

Makrogolglycerolhydroxistearat/polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja

Kapselhölje

Svart järnoxid (E 172)

Titandioxid (E 171)

Glycerol 85 %

Propylenglykol

Gelatin

Kapseltryck

Karmin (E 120)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Sandimmun Neoral kapslar kan förvaras i rumstemperatur (högst 25 °C). En ökning i temperatur upp till 30 °C under maximalt 3 månader påverkar inte produktens kvalitet. Sandimmun Neoral kapslar ska förvaras i tryckförpackningen tills de ska intagas. 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 ovensidan.

[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 Neoral 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: 94,70 mg/ml. Sandimmun Neoral oral lösning innehåller 12 volymprocent etanol (9,5 viktprocent).

Propylenglykol: 94,70 mg/ml.

Makrogolglycerolhydroxistearat: 383,70 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

Klar, svagt gul till brungul lösning.

Sandimmun Neoral är ett mikroemulsion-prekoncentrat.

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.

Benmärgstransplantation

För prevention av transplantatavstötning efter allogena 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 Neoral 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 Neoral är indicerat för patienter med svår atopisk dermatit när systemisk behandling krävs.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosangivelserna för peroral administrering är endast avsedda som riktlinjer.

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

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

Transplantation

Organtransplantation

Behandling med Sandimmun Neoral 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 Neoral 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).

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

Vid gastrointestinala besvär som kan medföra sämre absorption kan högre doser av Sandimmun Neoral 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 Neoral bör användas för att behandla mild, kronisk GVHD.

Andra indikationer än vid transplantation

När Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral-dosen reduceras med 25–50 %. Om minskningen av e-GFR från baslinjen överstiger 35 % ska ytterligare dosreducering av Sandimmun Neoral 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 Neoral-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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral i kombination med låga doser orala kortikosteroider rekommenderas om effekten av enbart Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral kan behövas för full effekt.

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

Sandimmun Neoral kan kombineras med lågdos kortikosteroider och/eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (se avsnitt 4.4). Sandimmun Neoral 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 Neoral uppdelat på 2 doseringstillfällen per dag. Dosen kan ökas beroende på patientens tolerans.

Psoriasis

Behandling med Sandimmun Neoral 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 Neoral avbrytas. Vid återfall återupptas behandlingen med Sandimmun Neoral 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 Neoral ska endast initieras av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av atopisk dermatit. Eftersom sjukdomen är så varierande måste behandlingen

individ Anpassas. 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 Neoral. Återfall kan behandlas med en ny behandlingsomgång med Sandimmun Neoral.

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 från Sandimmun till Sandimmun Neoral

Tillgängliga data visar att ett 1:1-byte från Sandimmun till Sandimmun Neoral ger jämförbara dalvärden för ciklosporinkoncentrationen i helblod. Hos många patienter kan emellertid högre max-koncentrationer (C_{max}) och ökad exponering för den aktiva substansen (AUC) uppträda. Hos en liten andel patienter är dessa förändringar mer betydande och kan ha klinisk signifikans. Variationen för absorption av ciklosporin är lägre från Sandimmun Neoral och sambandet mellan dalvärden för ciklosporin och exponeringen (som AUC) är tydligare än med Sandimmun.

Eftersom bytet från Sandimmun till Sandimmun Neoral kan leda till ökad exponering för ciklosporin måste följande regler följas:

För transplantationspatienter ska behandlingen med Sandimmun Neoral inledas med samma dygnsdos som tidigare använts med Sandimmun. Dalvärdena för ciklosporinkoncentrationen i helblod ska kontrolleras initialt inom 4–7 dagar efter övergången till Sandimmun Neoral. Dessutom måste kliniska säkerhetsparametrar som njurfunktion och blodtryck kontrolleras under de första 2 månaderna efter bytet. Om dalvärdena för ciklosporinnivån i blodet ligger över det terapeutiska intervallet och/eller de kliniska säkerhetsparametrarna försämras måste dosen justeras därefter.

När det gäller patienter som behandlas vid andra indikationer än vid transplantation ska Sandimmun Neoral-behandlingen inledas med samma dygnsdos som tidigare använts med Sandimmun. Njurfunktion och blodtryck ska kontrolleras 2, 4 och 8 veckor efter bytet. Om blodtrycket betydligt överstiger nivån före bytet, eller om e-GFR minskar med mer än 25 % under värdet som förelåg före Sandimmun-behandlingen vid mer än ett mätillfälle, ska dosen minskas (se även 'Ytterligare försiktighetsåtgärder' i avsnitt 4.4). Om ciklosporin ger oväntade toxiska effekter eller inte har någon effekt ska även dalvärdena i blod följas upp.

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.

Pediatrik 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral oral lösning ska spädas, helst med apelsin- eller äppeljuice. Även andra drycker, till exempel läskedrycker, kan användas. Lösningen ska röras om väl omedelbart före intag. Grapefrukt och grapefruktjuice ska undvikas på grund av möjlig interferens med det cytokrom P450-beroende enzymssystemet (se avsnitt 4.5). Sprutan ska inte komma i kontakt med spädningvätskan. Om sprutan ska rengöras ska den inte sköljas. Endast utsidan ska torkas av med en torr servett (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 Neoral 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 understödande 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 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 Neoral, 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 Neoral. 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 Neoral kan också orsaka dosberoende och reversibla öknings av serumbilirubin och leverenzym (se avsnitt 4.8). Hepatotoxicitet och leverskada, inklusive kolestas, gulset, 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 Neoral 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 moderssubstans). En HPLC-metod (high-performance liquid chromatography), som också mäter moderssubstansen, 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 Neoral 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 Neoral. 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 Neoral 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 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 Neoral innehåller makrogolglycerolhydroxistearat (polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja) vilket kan ge magbesvär och diarré.

Särskilda hjälpämnen: Etanol

Sandimmun Neoral innehåller cirka 12 volymprocent etanol. En 500 mg-dos av Sandimmun Neoral 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 Neoral ska administreras med försiktighet till patienter med neurologiskt Behçets syndrom. Neurologiskt status för dessa patienter ska följas noga.

Erfarenhet av användning av Sandimmun Neoral 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 Neoral, eftersom det nefrotiska syndromet i sig orsakar förändringar av njurfunktionen. Detta förklarar varför strukturella njurförändringar i sällsynta fall observerats vid behandling med Sandimmun Neoral utan förhöjt serumkreatinin. Njurbiopsi bör övervägas för patienter med steroidberoende ”minimal change”-nefropati, som behandlats med Sandimmun Neoral 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 Neoral-dosen ökas, eller när samtidig behandling med NSAID sätts in eller dosökas. Det kan också bli nödvändigt att sätta ut Sandimmun Neoral 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 Neoral ges i kombination med metotrexat.

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid psoriasis

Utsättning av Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral påbörjas. Patienter med maligna eller premaligna hudförändringar bör endast behandlas med Sandimmun Neoral 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 Neoral. Sjukdomarna svarade på omedelbar utsättning av läkemedlet.

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

Ytterligare försiktighetsåtgärder vid atopisk dermatit

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

Erfarenhet av användning av Sandimmun Neoral 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 biopsieras som en försiktighetsåtgärd för att utesluta lymfom.

Aktiva infektioner av herpes simplex ska läka ut innan behandling med Sandimmun Neoral 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 Neoral-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 Neoral 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 Neoral. 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, sulfipyrazon, terbinafin och bosentan.

Produkter som innehåller *Hypericum perforatum* (johannesört) får inte användas samtidigt med Sandimmun Neoral 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 %.

Azolanmykotika: Ketokonazol, flukonazol, itraakonazol 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 lerkanidipin (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 Neoral 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 Neoral inte användas under graviditet såvida inte den potentiella fördelen för modern överväger den potentiella risken för fostret. Etanolinnehållet i Sandimmun Neoral-beredningarna ska också beaktas för gravida kvinnor (se avsnitt 4.4).

Amning

Ciklosporin passerar över i bröstmjolk. Etanolinnehållet i Sandimmun Neoral-beredningarna ska också beaktas för kvinnor som ammar (se avsnitt 4.4). Mödrar som behandlas med Sandimmun Neoral ska inte amma på grund av risken för allvarliga läkemedelsbiverkningar av Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 biverknings-spektrat 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, bakteriella, 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 posteriort 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 Menstruationsrubbningsar, 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).

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 Neoral. Vid fall av akut nefrotoxicitet rapporterades rubbningsar 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 understödande 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, 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, Friends 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 Neoral uppnås maximal blodkoncentration av ciklosporin inom 1-2 timmar. Absolut oral biotillgänglighet för ciklosporin efter administrering av Sandimmun Neoral är 20–50 %. AUC och C_{max} minskade med cirka 13 respektive 33 % när Sandimmun Neoral gavs med en fettrik måltid. Förhållandet mellan administrerad dos och exponering (AUC) för ciklosporin är linjärt inom det terapeutiska dosintervallet. Den inter- och intraindividuell variabiliteten är cirka 10-20 % för AUC och C_{max}. Sandimmun Neoral lösning och mjuka gelatinkapslar är bioekvivalenta.

Administrering av Sandimmun Neoral ger ett 59 % högre C_{max} och cirka 29 % högre biotillgänglighet än Sandimmun. Tillgängliga data visar att dalvärdena för ciklosporinkoncentrationen i helblod efter 1:1-byte från Sandimmun mjuka gelatinkapslar till Sandimmun Neoral mjuka gelatinkapslar är jämförbara och fortfarande ligger inom det önskade terapeutiska intervallet. Administrering av Sandimmun Neoral förbättrar doslinjäriteten för ciklosporinexponeringen (AUC_B). Man får också en jämnare absorptionsprofil med mindre påverkan av samtidigt födointag och dygnsrytm än för Sandimmun.

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 molekylerna. 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

Eliminering sker huvudsakligen via gallan. Endast 6 % av den orala dosen utsöndras i urinen och endast 0,1 % utsöndras i urinen som oförändrad moderssubstans.

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 (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 testats 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

Alfa-tokoferol
Vattenfri etanol
Propylenglykol
Majsolja (mono-di-triglycerider)
Makrogolglycerolhydroxistearat/polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Sandimmun Neoral oral lösning ska förvaras mellan 15 och 30 °C, dock helst inte under 20 °C i mer än 1 månad eftersom lösningen innehåller naturliga oljor som kan stelna vid lägre temperaturer. Lösningen kan bli geléartad under 20 °C, men återfår sin konsistens vid temperaturer upp till 30 °C. Mindre flagor eller lätt grumlighet kan finnas kvar. Detta påverkar inte produktens effekt eller säkerhet och dosering med hjälp av sprutan är fortsatt korrekt. Efter öppnandet ska Sandimmun Neoral oral lösning 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

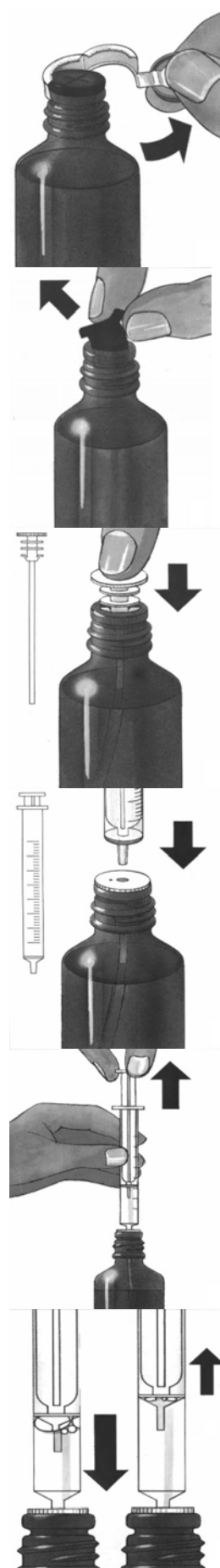
Sandimmun Neoral oral lösning levereras med två sprutor för doseringen. 1 ml-sprutan används för att mäta upp doser om 1 ml eller mindre (varje 0,05 ml-markering motsvarar 5 mg ciklosporin). 4 ml-sprutan används för att mäta upp doser större än 1 ml upp till 4 ml (varje 0,1 ml-markering motsvarar 10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

Första användningen av Sandimmun Neoral oral lösning

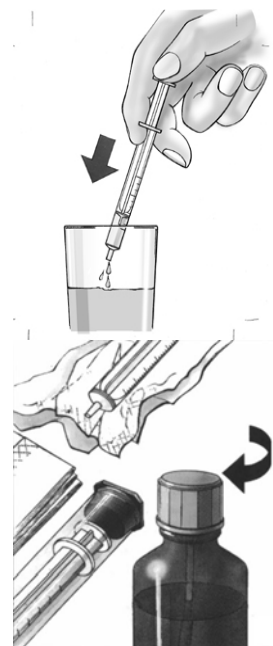
1. Lyft upp fliken i mitten av förseglingsringen av metall.



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>

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Sandimmun Neoral och associerade namn (se bilaga I) 10 mg mjuka kapslar
Sandimmun Neoral och associerade namn (se bilaga I) 25 mg mjuka kapslar
Sandimmun Neoral och associerade namn (se bilaga I) 50 mg mjuka kapslar
Sandimmun Neoral och associerade namn (se bilaga I) 100 mg mjuka kapslar

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Ciklosporin

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

Ciclosporin
[Kompletteras nationellt]

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller etanol (se bipacksedeln för ytterligare information).
[Kompletteras nationellt]

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Kapsel, mjuk
[Kompletteras nationellt]

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.
[Kompletteras nationellt]

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET 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 BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sandimmun Neoral och associerade namn (se bilaga I) 10 mg mjuka kapslar
Sandimmun Neoral och associerade namn (se bilaga I) 25 mg mjuka kapslar
Sandimmun Neoral och associerade namn (se bilaga I) 50 mg mjuka kapslar
Sandimmun Neoral 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 Neoral 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.

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]

BIPACKSEDEL

Bipacksedeln: Information till patienten

| |
|---------------------------------------|
| Sandimmun Neoral 10 mg mjuka kapslar |
| Sandimmun Neoral 25 mg mjuka kapslar |
| Sandimmun Neoral 50 mg mjuka kapslar |
| Sandimmun Neoral 100 mg mjuka kapslar |

ciclosporin

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

1. Vad Sandimmun Neoral är och vad det används för

Vad Sandimmun Neoral är

Namnet på detta läkemedel är Sandimmun Neoral. 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 Neoral används för och hur Sandimmun Neoral verkar

- **Om du har fått ett organ transplanterat eller genomgått benmärgs- och stamcellstransplantation** används Sandimmun Neoral för att kontrollera kroppens immunförsvar. Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral

Om du tar Sandimmun Neoral 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 Neoral:

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

Varningar och försiktighet

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

- om du har några tecken på infektion, till exempel feber eller ont i halsen. Sandimmun Neoral 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 Neoral ska du omedelbart tala om det för din läkare.

Solljus och solskydd

Sandimmun Neoral 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 Neoral:

- 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 Neoral. Orsaken till detta är att läkemedlet innehåller alkohol (se avsnittet ”Sandimmun Neoral innehåller alkohol” nedan).

Kontroller under behandlingen med Sandimmun Neoral

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 Neoral verkar eller varför det har ordinerats till dig, kontakta läkare.

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

- 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 Neoral.

Ta inte Sandimmun Neoral om något av ovanstående gäller dig. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Sandimmun Neoral 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, synrubbingar 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 Neoral för behandling av psoriasis eller atopisk dermatit får du inte utsättas för UVB-strålning eller fototerapi (ljusbehandling) under behandlingen.

Barn och ungdomar

Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral om din sjukdom är mycket allvarlig.

Andra läkemedel och Sandimmun Neoral

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 Neoral:

- 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 Neoral) 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 menstruationsrubbingar), 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), oktreetid (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 Neoral.

Sandimmun Neoral med mat och dryck

Ta inte Sandimmun Neoral tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice. Dessa kan nämligen påverka hur Sandimmun Neoral 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 Neoral under graviditet.

- **Tala om för läkaren om du är gravid eller planerar att bli gravid.** Erfarenhet av behandling med Sandimmun Neoral under graviditet är begränsad. Generellt ska Sandimmun Neoral 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 Neoral. Den aktiva substansen ciklosporin passerar nämligen över i bröstmjolk. Detta kan påverka barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Sandimmun Neoral innehåller alkohol

Sandimmun Neoral 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 Neoral innehåller makroglycerolhydroxistearat

Sandimmun Neoral innehåller makroglycerolhydroxistearat vilket kan ge magbesvär och diarré.

3. Hur du tar Sandimmun Neoral

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 Neoral du ska ta

Läkaren bestämmer vilken dos av Sandimmun Neoral 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.

Byte från Sandimmun till Sandimmun Neoral

Du tog kanske tidigare ett annat läkemedel som heter Sandimmun mjuka kapslar eller Sandimmun oral lösning. Din läkare kan besluta att du ska byta till läkemedlet Sandimmun Neoral oral lösning istället.

- Det aktiva ämnet i alla dessa läkemedel är ciklosporin.
- Sandimmun Neoral är en annan förbättrad läkemedelsform av ciklosporin jämfört med Sandimmun. Ciklosporin tas upp i blodet bättre med Sandimmun Neoral. Risken för att upptaget ska påverkas av att läkemedlet tas tillsammans med mat är också mindre. Det innebär att ciklosporinnivån i ditt blod hålls mer konstant med Sandimmun Neoral jämfört med Sandimmun.

Om din läkare byter läkemedel från Sandimmun till Sandimmun Neoral:

- Byt inte tillbaka till Sandimmun om inte läkaren säger till dig att göra det.
- Efter bytet från Sandimmun till Sandimmun Neoral kommer läkaren att följa upp dig särskilt noga under en kort period. Detta beror på den förändring som sker av hur ciklosporin tas upp i ditt blod. Din läkare kommer att se till att du får just den dos du behöver.
- 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 sänkas. Minska aldrig dosen själv om inte läkaren har sagt åt dig att göra det.

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 Neoral

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

Hur du tar Sandimmun Neoral

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 Neoral

Läkaren kommer att tala om hur länge du behöver ta Sandimmun Neoral. 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 Neoral så länge som läkaren säger åt dig att göra det.

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

Om du har tagit för stor mängd av Sandimmun Neoral

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 Neoral

- Om du glömmet 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 Neoral

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

Fortsätt ta Sandimmun Neoral även om du mår bra. Om du avbryter behandlingen med Sandimmun Neoral 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, synrubbingar, 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, muskelsmärter i ben eller händer eller i hela kroppen.
- Nedbrytning av röda blodkroppar som omfattar problem med njurarna med symptom som svullnad av ansikte, mage, händer och/eller fötter, minskad urinering, 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 synrubbingar.

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 guldfärgning 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 Neoral 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 25 °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 10 mg ciklosporin.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Kapselinnehåll: alfa-tokoferol, vattenfri etanol, propylenglykol, majsolja (mono-diglycerider), makrogolglycerolhydroxistearat / polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja.
 - Kapselhölje: titandioxid (E 171), glycerol 85 %, propylenglykol, gelatin.
 - Kapseltryck: karmin (E 120).
- Den aktiva substansen är ciklosporin. En kapsel innehåller 25 mg ciklosporin.

- Övriga innehållsämnen är:
 - Kapselinnehåll: alfa-tokoferol, vattenfri etanol, propylenglykol, majsolja (mono-di-triglycerider), makrogolglycerolhydroxistearat / polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja.
 - Kapselhölje: svart järnoxid (E 172), titandioxid (E 171), glycerol 85 %, propylenglykol, gelatin.
 - Kapseltryck: karmin (E 120).
- Den aktiva substansen är ciklosporin. En kapsel innehåller 50 mg ciclosporin.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Kapselinnehåll: alfa-tokoferol, vattenfri etanol, propylenglykol, majsolja (mono-di-triglycerider), makrogolglycerolhydroxistearat / polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja.
 - Kapselhölje: titandioxid (E 171), glycerol 85 %, propylenglykol, gelatin.
 - Kapseltryck: karmin (E 120).
- Den aktiva substansen är ciklosporin. En kapsel innehåller 100 mg ciclosporin.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Kapselinnehåll: alfa-tokoferol, vattenfri etanol, propylenglykol, majsolja (mono-di-triglycerider), makrogolglycerolhydroxistearat / polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja.
 - Kapselhölje: svart järnoxid (E 172), titandioxid (E 171), glycerol 85 %, propylenglykol, gelatin.
 - Kapseltryck: karmin (E 120).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Sandimmun Neoral 10 mg mjuka kapslar är gulvita ovala och märkta med "NVR 10" i rött.

Sandimmun Neoral 25 mg mjuka kapslar är blågråa ovala och märkta med "NVR 25mg" i rött.

Sandimmun Neoral 50 mg mjuka kapslar är gulvita avlånga och märkta med "NVR 50mg" i rött.

Sandimmun Neoral 100 mg mjuka kapslar är blågråa ovala och märkta med "NVR 100mg" i rött.

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

1. Vad Sandimmun Neoral är och vad det används för

Vad Sandimmun Neoral är

Namnet på detta läkemedel är Sandimmun Neoral. 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 Neoral används för och hur Sandimmun Neoral verkar

- **Om du har fått ett organ transplanterat eller genomgått benmärgs- och stamcellstransplantation** används Sandimmun Neoral för att kontrollera kroppens immunförsvar. Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral

Om du tar Sandimmun Neoral 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 Neoral:

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

Varningar och försiktighet

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

- om du har några tecken på infektion, till exempel feber eller ont i halsen. Sandimmun Neoral 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 Neoral ska du omedelbart tala om det för din läkare.

Solljus och solskydd

Sandimmun Neoral 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 Neoral:

- 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 Neoral. Orsaken till detta är att läkemedlet innehåller alkohol (se avsnittet ”Sandimmun Neoral innehåller alkohol” nedan).

Kontroller under behandlingen med Sandimmun Neoral

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 Neoral verkar eller varför det har ordinerats till dig, kontakta läkare.

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

- 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 Neoral.

Ta inte Sandimmun Neoral om något av ovanstående gäller dig. Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Sandimmun Neoral 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, synrubbingar 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 Neoral för behandling av psoriasis eller atopisk dermatit får du inte utsättas för UVB-strålning eller fototerapi (ljusbehandling) under behandlingen.

Barn och ungdomar

Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral om din sjukdom är mycket allvarlig.

Andra läkemedel och Sandimmun Neoral

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 Neoral:

- 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 Neoral) 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, itrakonazol), läkemedel vid hjärtbesvär eller högt blodtryck (diltiazem, nikardipin, verapamil, amiodaron), metoklopramid (används vid illamående), p-piller, danazol (vid menstruationsrubbingar), 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), oktreetid (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 Neoral.

Sandimmun Neoral med mat och dryck

Ta inte Sandimmun Neoral tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice. Dessa kan nämligen påverka hur Sandimmun Neoral 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 Neoral under graviditet.

- **Tala om för läkaren om du är gravid eller planerar att bli gravid.** Erfarenhet av behandling med Sandimmun Neoral under graviditet är begränsad. Generellt ska Sandimmun Neoral 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 Neoral. Den aktiva substansen ciklosporin passerar nämligen över i bröstmjolk. Detta kan påverka barnet.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Sandimmun Neoral innehåller alkohol

Sandimmun Neoral 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 Neoral innehåller makroglycerolhydroxistearat

Sandimmun Neoral innehåller makroglycerolhydroxistearat vilket kan ge magbesvär och diarré.

3. Hur du tar Sandimmun Neoral

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 Neoral du ska ta

Läkaren bestämmer vilken dos av Sandimmun Neoral 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.

Byte från Sandimmun till Sandimmun Neoral

Du tog kanske tidigare ett annat läkemedel som heter Sandimmun mjuka kapslar eller Sandimmun oral lösning. Din läkare kan besluta att du ska byta till läkemedlet Sandimmun Neoral oral lösning istället.

- Det aktiva ämnet i alla dessa läkemedel är ciklosporin.
- Sandimmun Neoral är en annan förbättrad läkemedelsform av ciklosporin jämfört med Sandimmun. Ciklosporin tas upp i blodet bättre med Sandimmun Neoral. Risken för att upptaget ska påverkas av att läkemedlet tas tillsammans med mat är också mindre. Det innebär att ciklosporinnivån i ditt blod hålls mer konstant med Sandimmun Neoral jämfört med Sandimmun.

Om din läkare byter läkemedel från Sandimmun till Sandimmun Neoral:

- Byt inte tillbaka till Sandimmun om inte läkaren säger till dig att göra det.
- Efter bytet från Sandimmun till Sandimmun Neoral kommer läkaren att följa upp dig särskilt noga under en kort period. Detta beror på den förändring som sker av hur ciklosporin tas upp i ditt blod. Din läkare kommer att se till att du får just den dos du behöver.
- 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 sänkas. Minska aldrig dosen själv om inte läkaren har sagt åt dig att göra det.

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 Neoral




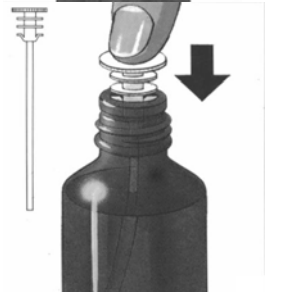
Ta Sandimmun Neoral **vid samma tider varje dag**. Detta är mycket viktigt om du genomgått en transplantation.

Hur du tar Sandimmun Neoral

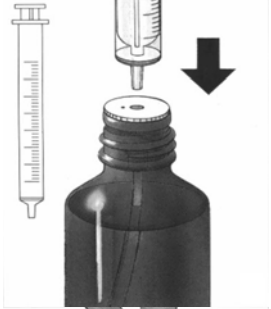
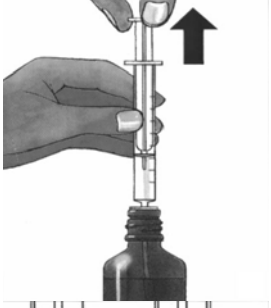
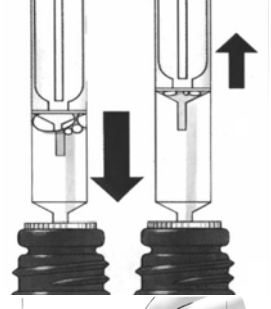
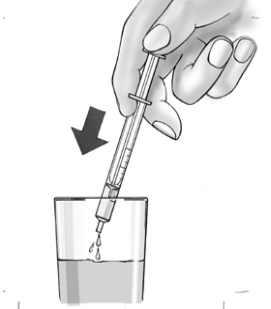

Dina dygnsdoser ska alltid delas upp på två tillfällen.

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

Vid början på en ny flaska Sandimmun Neoral 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

| | | |
|-----------|---|---|
| <p>5.</p> | <p>Välj spruta efter hur stor mängd läkemedel du behöver mäta upp:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Använd 1 ml-sprutan om du behöver 1 ml eller mindre. - Använd 4 ml-sprutan om du behöver mer än 1 ml. <p>Stick ner sprutspetsen i den vita proppen.</p> |  |
| <p>6.</p> | <p>Dra upp sprutkolven tills du har dragit upp rätt mängd läkemedel.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Den nedre delen av sprutkolvens ring ska befinna sig vid det streck på sprutan som visar mängden läkemedel. |  |
| <p>7.</p> | <p>Tryck ner och dra upp sprutkolven några gånger.</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p>Kontrollera att rätt mängd läkemedel finns i sprutan. Ta sedan bort sprutan från flaskan.</p> |  |
| <p>8.</p> | <p>Tryck ut läkemedlet ur sprutan i ett litet glas med vätska, helst apelsin- eller äppeljuice.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sprutan får inte röra vid vätskan i glaset. - Rör om och drick upp allt omedelbart. |  |
| <p>9.</p> | <p>Efter användning: torka endast av sprutans utsida med torrt papper.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lägga 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 Neoral

Läkaren kommer att tala om hur länge du behöver ta Sandimmun Neoral. 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 Neoral så länge som läkaren säger åt dig att göra det.

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

Om du har tagit för stor mängd av Sandimmun Neoral

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 Neoral

- 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 Neoral

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

Fortsätt ta Sandimmun Neoral även om du mår bra. Om du avbryter behandlingen med Sandimmun Neoral 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 urinering, 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 guldfärgning 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 Neoral 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. Ska inte förvaras vid temperaturer under 20 °C under längre tid än 1 månad eftersom produkten innehåller oljor som kan stelna vid låga temperaturer.
- 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 DL-alfa-tokoferol, vattenfri etanol, propylenglykol, majsolja (monodi-triglycerid), makrogolglycerolhydroxistearat (Ph. Eur.)/polyoxyl 40 hydrogenerad ricinolja (USP).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Sandimmun Neoral är en oral lösning. Det är en klar, svagt gulbrun vätska.

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]