

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sandimmun 50 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt:

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

Makrogolglycerolricinoleat/ polyoxyl 35 ricinolja: 650 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning

Klart, brungult oljehaltigt koncentrat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Transplantationsindikationer

Organtransplantation

För prevention av transplantatavstötning efter organtransplantation.

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

Benmärghtransplantation

För prevention av transplantatavstötning efter allogen benmärgs- och stamcellstransplantation.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosangivelserna för administrering är endast avsedda som riktlinjer.

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

Transplantation

Organtransplantation

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

möjligt.

För referens är den orala initialdosen av Sandimmun eller Sandimmun Neoral 10–15 mg/kg uppdelat på 2 doseringstillfällen, vilket ska initieras inom 12 timmar före operationen. 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 oral Sandimmun eller 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).

Benmärgransplantation

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 eller Sandimmun Neoral med orala 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 oral Sandimmun eller 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 oral Sandimmun eller 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 bör användas för att behandla mild, kronisk GVHD.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Samtliga indikationer

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

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

Äldre personer (från 65 år)

Erfarenhet av behandling av äldre personer med Sandimmun är begränsad.

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

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

Administreringssätt

Intravenös användning.

Behållare som är lämpliga för infusionslösningen anges i avsnitt 6.2.

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

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

Försiktighetsåtgärder innan hantering eller administrering av läkemedlet

För instruktioner om beredning och hantering av läkemedlet, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Medicinsk övervakning

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

Makroglycerolricinoleat (polyoxyl ricinolja) och anafylaktoida reaktioner

Sandimmun koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller makroglycerolricinoleat (polyoxyl ricinolja), vilket har rapporterats orsaka anafylaktoida reaktioner efter intravenös administrering. Dessa reaktioner kan ge symtom som rodnad i ansiktet och på övre delen av bröstkorgen och lungödem (icke kardiellt) med akuta andningssvårigheter, dyspné, pipande andning och blodtrycksförändring och takykardi. Det är därför nödvändigt att iaktta särskild försiktighet vid behandling av patienter som tidigare erhållit beredning med makroglycerolricinoleat (polyoxyl

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

Lymfom och andra maligna sjukdomar

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

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

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

Infektioner

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

Njurtoxicitet

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

Levertoxicitet

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

Äldre personer (från 65 år)

Hos äldre patienter bör njurfunktionen kontrolleras särskilt noga.

Kontroll av ciklosporinnivån (se avsnitt 4.2)

När Sandimmun används till transplanterade patienter är rutinmässiga kontroller av ciklosporinnivån i blodet en viktig säkerhetsåtgärd. För bestämning av ciklosporinnivån i helblod rekommenderas en specifik monoklonal antikropp (mätning av 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.

Hypertoni

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

Förhöjda blodfetter

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

Hyperkalemi

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

Hypomagnesemi

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

Hyperurikemi

Försiktighet ska iakttas vid behandling av patienter med hyperurikemi.

Levande försvagade vacciner

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

Interaktioner

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av läkemedel som väsentligt ökar eller minskar plasmakoncentrationer av ciklosporin genom hämning eller inducering av CYP3A4 och/eller P-gp (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). Patientens kliniska tillstånd ska noga övervakas. Övervakning av nivåerna av ciklosporin i blodet och justering av ciklosporindosen kan behövas.

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

Ciklosporin är en hämmare av CYP3A, transportproteinet P-gp 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 4.5). Ciklosporin ökar exponeringen för HMG-CoA reduktashämmare (statiner). Dosen för statiner ska

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

Pediatrik användning vid andra indikationer än vid transplantation

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

Särskilda hjälpämnen: Makrogolglycerolricinoleat (polyoxyl 35 ricinolja)

Sandimmun innehåller Makrogolglycerolricinoleat (polyoxyl 35 ricinolja) vilket kan ge allvarliga allergiska reaktioner.

Särskilda hjälpämnen: Etanol

Sandimmun innehåller 278 mg alkohol (etanol) per ml motsvarande 34,4 volymprocent. En 100 mg-dos av Sandimmun innehåller 556 mg etanol, motsvarande nästan 14 ml öl eller 6 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

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-gp 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-gp förväntas minska ciklosporinnivån. Exempel på läkemedel som minskar ciklosporinnivån är:

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

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

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

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

Läkemedel som höjer ciklosporinnivån

Alla hämmare av CYP3A4 och/eller P-gp 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 %.

Cannabidiol (P-gp-hämmare): Förhöjda nivåer av en annan kalcineurinhämmare i blodet har rapporterats vid samtidig användning med cannabidiol. Denna interaktion kan bero på hämning av utflödet av intestinalt P-gp, med ökad biotillgänglighet av kalcineurinhämmaren som följd. Samtidig administrering av ciklosporin och cannabidiol ska därför utföras med försiktighet, med noggrann övervakning av biverkningar. Hos transplanterade patienter ska dalkoncentrationerna av ciklosporin i helblod övervakas och ciklosporindosen justeras vid behov. Hos patienter som inte har genomgått transplantation ska övervakning av nivåerna av ciklosporin i blodet övervägas, vid behov med dosjustering (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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 P-gp (se avsnitt 4.4).

Effekter av DAA terapi

Farmakokinetiken för ciklosporin kan påverkas av förändringar i leverfunktionen under DAA- terapi, relaterat till clearance av HCV- virus. En noggrann övervakning och potentiell dosjustering av ciklosporin är motiverat för att säkerställa fortsatt effekt.

Effekter av ciklosporin på andra läkemedel

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

Vissa exempel anges nedan:

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

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

Statin	Tillgängliga doser	Förändring i exponering med ciklosporin (faldig ökning)
Atorvastatin	10-80 mg	8-10
Simvastatin	10-80 mg	6-8
Fluvastatin	20-80 mg	2-4
Lovastatin	20-40 mg	5-8
Pravastatin	20-80 mg	5-10
Rosuvastatin	5-40 mg	5-10
Pitavastatin	1-4 mg	4-6

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

Efter samtidig administrering av ciklosporin och *aliskiren* ökade C_{max} för aliskiren (ett P-gp-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 P-gp-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.

Interaktioner som minskar andra läkemedelsnivåer

Samtidig administrering av ciklosporin och mykofenolatnatrium eller mykofenolatmofetil hos transplanterade patienter kan minska den genomsnittliga exponeringen av mykofenolsyra med 20-50 % jämfört med andra immunsuppressiva medel. Denna information bör beaktas, särskilt vid avbrott eller utsättning av ciklosporinbehandling.

Samtidig administrering av en engångsdos ciklosporin (200 mg eller 600 mg) med en engångsdos av eltrombopag (50 mg) minskade AUC_{inf} för eltrombopag i plasma med mellan 18 % och 24 % och C_{max} med mellan 25 % och 39 %. Dosjustering av eltrombopag är tillåten under behandlingens gång baserat på patientens trombocytantal. Trombocytantalet ska övervakas minst en gång i veckan i 2 till 3 veckor när eltrombopag administreras samtidigt med ciklosporin. Eltrombopag-dosen kan behöva ökas baserat på dessa trombocytantal.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata eller välkontrollerade kliniska studier hos gravida kvinnor som använder ciklosporin. Det finns en måttlig mängd data om användning av ciklosporin hos gravida patienter från erfarenheter efter godkännande för försäljning, inklusive transplantationsregister och publicerad litteratur med majoriteten av fallen tillgängliga från transplantationsmottagare. Gravida kvinnor som får immunsuppressiv behandling efter transplantation, däribland ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper risk för prematur förlossning (<37 veckor).

Embryo-fosterutvecklingsstudier (EFD) på råttor och kaniner med ciklosporin har visat embryofetal toxicitet vid dosnivåer under den maximala rekommenderade humana dosen (MRHD) baserat på kroppsytan (BSA) (se avsnitt 5.3)

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

Publicerade data från National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR), beskrev utfall av graviditet hos kvinnliga mottagare av njurtransplantationer (482), levertransplantationer (97) och hjärttransplantationer (43) som fick ciklosporin. Data indikerade framgångsrika graviditeter med en andel levandefödda på 76 % och 76,9 % respektive 64 % hos njur-, lever- och hjärttransplanterade. För tidig förlossning (<37 veckor) rapporterades hos 52 %, 35 % respektive 35 % av njur-, lever- och hjärttransplantationsmottagarna.

Frekvensen av missfall och allvarliga fosterskador rapporterades vara jämförbara med de som observerades i den allmänna befolkningen. En potentiell direkt effekt av ciklosporin på maternell hypertoni, havandeskapsförgiftning, infektioner eller diabetes kunde inte uteslutas med tanke på de begränsningar som finns i register och säkerhetsrapportering efter godkännandet för försäljning.

Ett begränsat antal observationer hos barn som exponerats för ciklosporin *in utero* är tillgängliga, upp till en ålder av cirka 7 år. Njurfunktionen och blodtrycket hos dessa barn var normalt.

Amning

Ciklosporin överförs i bröstmjölk. Ciklosporin utsöndras i bröstmjölk, vanligtvis i låga mängder, men nivåerna i mödrarnas mjölk kan variera. Vid normala nivåer av ciklosporin i blodet hos modern skulle ett spädbarn som ammas vanligtvis inte få i sig mer än cirka 2 procent av moderns viktjusterade dosering. Hos de flesta ammade spädbarn kunde ciklosporin inte detekteras i blodet, men i ett fåtal fall har man uppmätt nivåer i blodet som varit från detekterbara till terapeutiska, även när ciklosporinnivåerna i mjölken var låga. Vid uppföljning av ammade spädbarn har inga biverkningar fastställts, men de långsiktiga riskerna med även små mängder av exponering är fortfarande okända.

Ciklosporin rekommenderas inte under amning på grund av risken för biverkningar hos spädbarnet.

Etanolinnehållet i Sandimmun-beredningarna ska också beaktas för kvinnor som ammar (se avsnitt 4.4)

Fertilitet

Det finns begränsad mängd data om effekten av Sandimmun på fertilitet hos människa (se avsnitt 5.3). Inga negativa effekter på fertiliteten observerades hos han- och honråttor upp till 15 mg/kg/dag (under MRHD baserat på BSA) (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sandimmun kan orsaka neurologiska störningar och synstörningar (se avsnitt 4.8). Sandimmun kan ha en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Försiktighet ska iakttas vid framförande av fordon eller användning av maskiner. Inga studier på påverkan av Sandimmun på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

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

Infektioner och infestationer

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

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

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

Sammanfattning i tabellform av biverkningar vid kliniska studier

Biverkningar från kliniska prövningar (tabell 2) 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 2: 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,

Sällsynta	desorientering, sänkt medvetandegrad, agitation, insomni,
Mycket sällsynta	synrubbingar, kortikal blindhet, koma, pares och cerebellär ataxi
	Motorisk polyneuropati
	Optiskt disködem inklusive papillödem, eventuellt med försämrad syn
	sekundärt till godartad intrakraniell tryckstegring
Ingen känd frekvens*	Migrän
Öron och balansorgan	
Ingen känd frekvens*	Hörselnedsättning [#]
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	Muskelkramp, myalgi
Sällsynta	Muskelsvaghet, myopati
Ingen känd frekvens*	Smärta i nedre extremiteter

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga Nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4)

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Sällsynta Menstruationsrubbingar, gynekomasti

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga Pyrexia, trötthet

Mindre vanliga Ödem, viktökning

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

[#] Hörselnedsättning har rapporterats efter godkännandet för försäljning hos patienter med höga nivåer av ciklosporin.

Andra biverkningar efter godkännande för försäljning

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

Patienter som behandlas med kalcineurinhämmare (CNI), inklusive ciklosporin och behandlingsregimer med ciklosporin, löper ökad risk för akut eller kronisk nefrotoxicitet. Rapporter från kliniska prövningar och efter marknadsgodkännandet har förekommit i samband med användning av Sandimmun. 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).

Smärta i nedre extremiteter

Enstaka fall av smärta i nedre extremiteter har rapporterats i samband med ciklosporin. Smärta i nedre extremiteter har också noterats som en del av smärtsyndrom inducerad av kalcineurinhämmare (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS)).

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.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

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, Freund's 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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

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

Ciklosporin gav inga tecken på teratogena effekter hos råttor och kaniner vid oral applicering (upp till 300 mg/kg/dag). Ciklosporin var embryo- och fostertoxiskt, vilket indikeras av minskad fostervikt tillsammans med relaterade skelettfördröjningar. NOEL är under den maximala rekommenderade humandosen (MRHD) baserat på kroppsytan (BSA). Dräktiga råttor, som fick 6 och 12 mg/kg/dag ciklosporin intravenöst (under MRHD baserat på BSA), hade foster med en ökad förekomst av ventrikulär septumdefekt.

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. Dessa fynd har inte visats hos andra arter och relevansen för människa är okänd. I en peri- och postnatal utvecklingsstudie på råttor ökade ciklosporin mortalitet före och efter implantation hos avkommor och minskade viktökningen hos överlevande ungar vid den högsta dosen på 45 mg/kg/dag. NOEL ligger under MRHD baserat på BSA.

I en fertilitetsstudie på råttor observerades inga negativa effekter på fertilitet och reproduktion upp till 15 mg/kg/dag (under MRHD baserat på BSA) hos 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

Etanol, vattenfri

Makrogolglycerolricinoleat/polyoxyl 35 ricinolja

6.2 Inkompatibiliteter

Sandimmun koncentrat till infusionsvätska, lösning innehåller makrogolglycerolricinoleat (polyoxyl 35 ricinolja) som kan medföra att ftalater löses ut ur polyvinylklorid (PVC-plast). Glasbehållare bör om möjligt användas. Plastbehållare ska endast användas om kraven för "Sterila plastbehållare för humant blod och blodkomponenter" respektive "Tomma sterila behållare av plastbelagd PVC för humant blod och blodkomponenter" i aktuell Ph.Eur. uppfylls. Behållare och proppar ska inte innehålla silikonolja och fettlösliga ämnen.

6.3 Hållbarhet

4 år

Baserat på kemiska och fysikaliska stabilitetsdata vid användning ska infusionen slutföras inom 6 timmar vid rumstemperatur. Kassera oanvänd färdigberedd infusionslösning. Om den utspädda lösningen inte administreras omedelbart kan den förvaras vid 2°C - 8°C (i kylskåp), förutsatt att den totala tiden för både förvaring och infusion är mindre än 24 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning och efter första öppnande, finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 ml, i en färglös glas (typ I) ampull.

Förpackning innehållande 10 ampuller x1 ml

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Sandimmun koncentrat till infusionsvätska, lösning ska kontrolleras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före spädning. Den utspädda lösningen för infusion ska beredas av sjukvårdspersonal med lämplig aseptisk teknik och administreras så snart som möjligt.

Infusionskoncentratet ska spädas i förhållandet 1:20 till 1:100 med koksalt- eller 5 % glukoslösning med lämplig aseptisk teknik och ges som långsam intravenös infusion under 2 till 6 timmar.. Kassera oanvänd färdigberedd infusionslösning. Om den utspädda lösningen inte administreras omedelbart kan den förvaras vid 2°C - 8°C (i kylskåp), förutsatt att den totala tiden för både förvaring och infusion är mindre än 24 timmar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Sverige AB
Box 1218
164 28 Kista

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10263

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1985-09-06/2012-09-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-04-17

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