

10. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ciqorin, bløde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

28295

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ciqorin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver blød kapsel indeholder 10 mg, 25 mg, 50 mg eller 100 mg ciclosporin.

**10 mg**

Hver blød kapsel indeholder 10 mg ciclosporin.

**25 mg**

Hver blød kapsel indeholder 25 mg ciclosporin.

**50 mg**

Hver blød kapsel indeholder 50 mg ciclosporin.

**100 mg**

Hver blød kapsel indeholder 100 mg ciclosporin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

**10 mg**

Hver blød kapsel indeholder 15,95 mg ethanol, 2,93 mg sorbitol og 43,40 mg ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret.

**25 mg**

Hver blød kapsel indeholder 39,86 mg ethanol, 4,92 mg sorbitol og 108,50 mg ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret.

**50 mg**

Hver blød kapsel indeholder 79,75 mg ethanol, 11,03 mg sorbitol og 217,00 mg ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret.

**100 mg**

Hver blød kapsel indeholder 159,50 mg ethanol, 19,06 mg sorbitol og 434,00 mg ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler.

**10 mg**

Uigennemsigtige, hvide til råhvide bløde gelatinekapsler (oval 2, ca. 9,0 x 5,5 mm) indeholdende farveløs til let gullig olieagtig væske.

**25 mg**

Uigennemsigtige, gule bløde gelatinekapsler (oval 5, ca. 12,2 x 7,6 mm) indeholdende farveløs til let gullig olieagtig væske.

**50 mg**

Uigennemsigtige, okkergule, bløde gelatinekapsler (aflang 11, ca. 20,7 x 7,8 mm) indeholdende farveløs til let gullig olieagtig væske.

**100 mg**

Uigennemsigtige, brune, bløde gelatinekapsler (aflang 20, ca. 24,7 x 9,9 mm) indeholdende farveløs til let gullig olieagtig væske.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

**Transplantationsindikationer**

Transplantation af solide organer

Forebyggelse af graftafstødning efter transplantation af solide organer.

Behandling af celletransplantatafstødning hos patienter, som tidligere har modtaget immunsupprimerende behandling.

Knoglemarvstransplantation

Forebyggelse af graftafstødning efter allogen knoglemarvs- og stamcelletransplantation. Forebyggelse eller behandling af eksisterende graft-versus-host-disease (GVHD).

**Andre indikationer end transplantation**

Endogen uveitis

Behandling af synstruende intermediær eller posterior uveitis med non-infektiøs ætiologi hos patienter, hvor konventionel behandling mislykkedes eller forårsagede uacceptable bivirkninger.

Behandling af Behcet's uveitis med gentagne inflammatoriske episoder, der involverer retina,hos patienter uden neurologiske manifestationer.

Nefrotisk syndrom

Steroidafhængig og steroidresistent nefrotisk syndrom, som hovedsagligt skyldes primær glomerulær sygdom, som f.eks. nefropati med minimale ændringer, fokal og segmental glomerulosklerose (FSGH) eller membranøs glomerulonefritis.

Ciqorin kan også bruges til at inducere og opretholde remissioner. Det kan også bruges til at vedligeholde steroidinduceret remission, hvorved steroidbehandlingen kan seponeres.

Reumatoid artrit

Til behandling af svær, aktiv reumatoid artrit.

Psoriasis

Behandling af svær psoriasis hos patienter som på grund af uhensigtsmæssig eller manglende virkning ikke har gavn af konventionel behandling.

Atopisk dermatitis

Ciqorin er indiceret til patienter med svær atopisk dermatitis, hvor systematisk behandling er nødvendig.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Dosisintervaller for oral indgift er udelukkende tiltænkt som retningslinjer.

Den daglige dosis ciclosporin skal fordeles på to doser, der skal fordeles ligeligt i løbet af dagen. Det anbefales, at Ciqorin administreres konsekvent med hensyn til tidspunkt på dagen og i forhold til måltider.

Ciqorin bør kun ordineres af en læge eller i tæt samarbejde med en læge, der har erfaring med immunosuppressiv behandling og/eller organtransplantationer.

**Transplantation**

Transplantation af solide organer

Behandling med ciclosporin skal påbegyndes inden for 12 timer før operationen med en dosis på 10-15 mg/kg fordelt på 2 doser. Der fortsættes med denne dagsdosis i 1-2 uger efter operationen, hvorefter døgndosis reduceres gradvist ud fra måling af plasmakoncentrationen i henhold til lokale protokoller for immunsuppressiv behandling, indtil en anbefalet oral vedligeholdelsesdosis på ca. 2-6 mg/kg fordelt på 2 doser er nået.

Når ciclosporin gives sammen med andre immunosuppressiva (f.eks. kortikosteroider eller som et af tre eller fire lægemidler i polyterapi), kan en lavere dosis gives (f.eks. 3-6 mg/kg fordelt på 2 doser indledningsvis).

Knoglemarvstransplantation

Initialdosis indgives dagen før transplantationen. I de fleste tilfælde anbefales ciclosporin intravenøs infusion til dette formål. Den anbefalede intravenøse dosis er 3-5 mg/kg/dag. Infusion med denne dosis fortsættes i op til 2 uger umiddelbart efter transplantationen, efterfulgt af oral vedligeholdelsesbehandling med ciclosporin med en daglig dosis på ca. 12,5 mg/kg/dag fordelt på 2 doser.

Vedligeholdelsesbehandlingen fortsættes i mindst 3 måneder (helst i 6 måneder), før dosis gradvist reduceres, så behandlingen er ophørt 1 år efter transplantationen.

Hvis ciclosporin anvendes til at initiere behandling, er den anbefalede daglige dosis 12,5 til 15 mg/kg fordelt på 2 doser, begyndende på dagen før transplantationen finder sted.

Højere doser ciclosporin, eller brug af intravenøs indgift af ciclosporin, kan være nødvendig i tilfælde af forstyrrelser i fordøjelsessystemet, som kan medføre nedsat optagelse af lægemidlet.

Visse patienter får GVHD, efter at ciclosporin-behandlingen er ophørt, men disse patienter reagerer normalt positivt på fornyet behandling. I disse tilfælde skal der gives en oral initialdosis på 10-12,5 mg/kg, efterfulgt af daglig, oral administration af vedligeholdelsesdosen, som tidligere var tilfredsstillende. Lave doser ciclosporin skal anvendes mod mild, kronisk GVHD.

**Andre indikationer end transplantation**

Når ciclosporin anvendes til de andre angivne indikationer end transplantation, skal følgende generelle bestemmelser overholdes:

Inden påbegyndelse af behandlingen skal der etableres et pålideligt baseline-niveau af nyrefunktionen ved mindst to målinger. Den estimerede glomerulære filtrationshastighed (e-GFR) ud fra MDRD formlen kan bruges til at vurdere nyrefunktionen hos voksne og en passende formel skal bruges til at vurdere e-GFR hos pædiatriske patienter. Da ciclosporin kan påvirke nyrefunktionen er det nødvendigt at vurdere nyrefunktionen regelmæssigt. Hvis e-GFR nedsættes mere end 25 % i forhold til baseline-niveau ved mere end en måling, skal ciclosporin dosis reduceres med 25-50 %. Hvis e-GFR nedsættes mere end 35 % af baseline-niveau, skal yderligere reduktion af ciclosporin dosis overvejes. Disse anbefalinger er også gældende selvom patientens værdier stadig ligger inden for laboratoriets normale interval. Hvis dosisreduktionen ikke succesfuldt forbedrer e-GFR inden for en måned skal behandlingen med ciclosporin stoppes (se pkt. 4.4).

Regelmæssig monitorering af blodtryk er nødvendigt.

Bestemmelsen af bilirubin og parametre til vurdering af leverfunktionen er nødvendig inden opstart af behandlingen og nøje monitorering under behandlingen anbefales. Det anbefales at bestemme serumlipider, kalium, magnesium og urinsyre inden behandling og periodisk under behandlingen.

Lejlighedsvis monitorering af ciclosporinniveau i blodet kan være relevant for andre indikationer end transplantation, f.eks. når ciclosporin administreres sammen med lægemiddelstoffer, der kan påvirke ciclosporins farmakokinetik eller ved usædvanlig klinisk respons (f.eks. manglende effekt eller øget lægemiddelintolerance som renal dysfunktion).

Den normale indgivelsesmåde er oral. Hvis der anvendes intravenøs indgift af ciclosporin infusionskoncentrat, skal dosis nøje tilpasses, så den svarer til den orale dosis. Det anbefales at konsultere en læge med erfaring i anvendelsen af ciclosporin.

Den samlede daglige dosis må aldrig overstige 5 mg/kg, medmindre der er tale om patienter med synstruende endogen uveitis og børn med nefrotisk syndrom.

I vedligeholdelsesbehandling skal den laveste effektive og veltolererede dosis bestemmes individuelt.

Hos patienter, hvor der inden for en given periode (se nedenfor for specifikke oplysninger) ikke opnås tilstrækkelig respons eller den effektive dosis ikke er kompatibel med de fastlagte sikkerhedsretningslinjer, skal behandlingen med ciclosporin seponeres.

Endogen uveitis

Til fremkaldelse af remission anbefales initialt 5 mg/kg/dag oralt fordelt på 2 doser, indtil der opnås remission af den aktive uveale inflammation og forbedring af synsskarpheden. Ved refraktion kan dosis øges til 7 mg/kg/dag i en begrænset periode.

Der kan suppleres med en systemisk behandling med kortikosteroider i en dosis på 0,2-0,6 mg/kg/dag prednison eller tilsvarende, hvis Ciqorin ikke er tilstrækkeligt til fremkaldelse af initialremission eller til at modvirke betændelse i øjet. Efter 3 måneder kan kortikosteroid dosis nedtrappes til den laveste effektive dosis.

I vedligeholdelsesbehandling reduceres dosis langsomt til det laveste effektive niveau. I

remissionsfaserne må den ikke overstige 5 mg/kg/dag.

Infektiøses årsager til uveitis skal udelukkes før immunosuppressanter kan anvendes.

Nefrotisk syndrom

Tilfremkaldelse af remissioner den anbefalede daglige dosis i 2 orale doser.

Hvis nyrefunktionen (bortset fra proteinuri) er normal, er den daglige anbefalede dosis følgende:

* Voksne: 5 mg/kg
* Børn: 6 mg/kg

Hos patienter med nedsat nyrefunktion, bør initialdosis ikke overstige 2,5 mg/kg/dag.

Kombinationen af ciclosporin med lave, orale doser kortikosteroider anbefales, hvis

virkningen af ciclosporin alene ikke er tilstrækkelig, særligt hos steroidresistente patienter.

Tid til forbedring varierer fra 3 til 6 måneder afhængig af typen af glomerulopati. Hvis der ikke er observeret nogen forbedring efter denne periode, bør behandlingen med ciclosporin seponeres.

Doserne skal tilpasses individuelt alt efter virkning (proteinuri) og sikkerhed, men må ikke overstige 5 mg/kg/dag for voksne og 6 mg/kg/dag for børn.

Til vedligeholdelsesbehandling reduceres dosis langsomt til det laveste effektive niveau.

Reumatoid artrit

I de første 6 uger af behandlingener den anbefalede dosis 3 mg/kg/dag oralt fordelt på 2 doser. Hvis effekten ikke er tilstrækkelig, kan dagsdosis gradvis øges afhængig af tolerance, dog til højst 5 mg/kg. For at opnå fuld terapeutisk effekt kan det være nødvendigt at behandle med ciclosporin i op til 12 uger.

I vedligeholdelsesbehandling titreres dosis individuelt til det laveste effektive niveau afhængig af tolerancen.

Ciclosporin kan anvendes sammen med en lav dosis kortikosteroider og/eller non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID'er) (se pkt. 4.4). Ciclosporin kan også kombineres med en ugentlig lav dosis methotrexat hos patienter, som ikke reagerer tilstrækkeligt på methotrexat alene. I sådanne tilfælde anvendes en initialdosis på 2,5 mg/kg/dag ciclosporin fordelt på 2 doser, som kan forhøjes afhængig af tolerancen.

Psoriasis

Opstart af ciclosporin-behandling skal foretages af en læge med erfaring i at diagnosticere og behandle psoriasis. Behandlingen af denne tilstand tilpasses individuelt, da sygdommen varierer meget. Til fremkaldelse af remission er den anbefalede orale intialdosis 2,5 mg/kg/dag fordelt på 2 doser. Hvis der ikke er sket en forbedring efter 1 måned, kan dagsdosis gradvist øges til højst 5 mg/kg. Behandlingen bør seponeres hos patienter med psoriasislæsioner, som ikke viser tilstrækkelig respons inden for 6 uger på 5 mg/kg/dag, eller hvor den klinisk effektive dosis ikke er forenelig med de etablerede sikkerhedsretningslinjer (se pkt. 4.4).

En initialdosis på 5 mg/kg/dag er berettiget hos patienter, hvis tilstand hurtigt skal forbedres. Når der er opnået en tilfredsstillende respons, kan behandlingen med ciclosporin ophøre, og efterfølgende tilbagefald kan behandles med ciclosporin i den tidligere klinisk effektive dosis. Hos visse patienter kan der være behov for løbende vedligeholdelsesbehandling.

I vedligeholdelsesbehandling titreres dosis individuelt til det laveste klinisk effektive niveau, og dosis må ikke overstige 5 mg/kg/dag.

Atopisk dermatitis

Opstart af ciclosporin-behandling skal foretages af en læge med erfaring i at diagnosticere og behandle atopisk dermatitis. Behandlingen af denne tilstand tilpasses individuelt, da sygdommen varierer meget. Den anbefalede dosis er 2,5-5 mg/kg/dag fordelt på 2 orale doser. Hvis en initialdosis på 2,5 mg/kg/dag ikke giver et tilfredsstillende resultat inden for 2 uger, kan dagsdosis hurtigt øges til højst 5 mg/kg. I meget svære tilfælde opnås en hurtig og tilstrækkelig sygdomskontrolmed større sandsynlighed med en initialdosis på 5 mg/kg/dag. Når der opnås tilfredsstillende respons, bør dosis gradvist reduceres, og behandlingen med ciclosporin seponeres om muligt. Et efterfølgende tilbagefald kan behandles med endnu et behandlingsforløb med ciclosporin.

Selv om 8 ugers behandling kan være tilstrækkelig til at opnå clearing, har behandling med ciclosporin i op til 1 år vist sig at være klinisk effektiv og godt tolereret, forudsat at retningslinjerne for terapistyring følges.

Skift fra oral ciclosporin til ciclosporin oral mikroemulsion

De tilgængelige data indikerer, at de minimale koncentrationer af ciclosporin i fuldblod er

sammenlignelige efter et 1:1-skift fra ciclosporin til ciclosporin mikroemulsion. Hos mange patienter kan der dog ses højere peak-koncentrationer (Cmax) og øget eksponering over for det aktive stof (AUC). Hos en lille procentdel af patienterne er disse ændringer mere markante og kan have klinisk betydning. Derudover er absorptionen af ciclosporin fra ciclosporin mikroemulsion mindre varierende, og korrelationen mellem de minimale koncentrationer og eksponering for ciclosporin (i forhold til AUC) er større end med ciclosporin.

Da skiftet fra ciclosporin til ciclosporin mikroemulsion kan medføre en øget eksponering for ciclosporin, skal følgende retningslinjer overholdes:

Hos transplantationspatienter skal behandling med ciclosporin mikroemulsion indledes med den samme daglige dosis, som tidligere blev anvendt ved ciclosporin. De minimale koncentrationer for ciclosporin i fuldblod skal monitoreres initialt inden for 4-7 dage efter skiftet til ciclosporin mikroemulsion. Desuden skal kliniske sikkerhedsparametre, som f.eks. nyrefunktion og blodtryk, monitoreres i løbet af de første 2 måneder efter skiftet. Hvis minimum-plasmaværdierne for ciclosporin ligger under det terapeutiske område, og/eller hvis der ses en forværring i de kliniske sikkerhedsparametre, skal dosis justeres derefter.

Hos patienter, der behandles for andre indikationer end transplantation, skal behandling med ciclosporin mikroemulsion påbegyndes med den samme daglige dosis, som blev anvendt for ciclosporin. Nyrefunktion og blodtryk skal monitoreres 2, 4 og 8 uger efter skiftet. Hvis blodtrykket væsentligt overstiger niveauet inden skiftet, eller hvis e-GFR nedsættes mere end 25 % i forhold til den målte værdi inden ciclosporin-behandlingen ved mere end én måling, skal dosis reduceres (se også ”Yderligere forsigtighedsregler” i pkt. 4.4). I tilfælde af uventet toksicitet eller manglende virkning af ciclosporin, skal minimum-plasmaværdierne også monitoreres.

Skift mellem orale formuleringer af ciclosporin

Skift mellem én oral formulering af ciclosporin til en anden skal foretages under lægeligt opsyn inklusive monitorering af plasmaværdier for ciclosporin for transplantationspatienter.

Særlige populationer

*Patienter med nyreinsufficiens*

*Alle indikationer*

Ciclosporin er omfattet af minimal renal udskillelse, og dets farmakokinetik påvirkes ikke i udstrakt grad af nyreinsufficiens (se pkt. 5.2). Pga. dets potentielle nefrotoksicitet (se pkt. 4.8) anbefales det dog, at nyrefunktionen monitoreres nøje (se pkt. 4.4).

*Andre indikationer end transplantation*

Bortset fra patienter, der behandles for nefrotisk syndrom, må patienter med nedsat nyrefunktion ikke få ciclosporin (se underpunktet om yderligere forsigtighedsregler ved andre indikationer end transplantation i pkt. 4.4). Hos patienter med nefrotisk syndrom, som har nedsat nyrefunktion, må initialdosis ikke overstige 2,5 mg/kg/dag.

*Patienter med leverinsufficiens*

Ciclosporin metaboliseres i stor udstrækning i leveren. En cirka 2-3 gange stigning i ciclosporins eksponering kan ses hos patienter med leverinsufficiens. Dosisreduktion kan være nødvendig hos patienter med svær leverinsufficiens med henblik på at holde plasmaværdierne inden for det anbefalede målområde (se pkt. 4.4 og 5.2), og det anbefales, at ciclosporins plasmaværdier monitoreres, indtil et stabilt niveau er nået.

*Pædiatrisk population*

Kliniske studier har omfattet børn fra 1 år. I flere studier sås det, at pædiatriske patienter krævede og tolererede højere doser af ciclosporin pr. kg kropsvægt end voksne.

Anvendelsen af ciclosporin hos børn med andre indikationer end transplantation bortset fra nefrotisk syndrom kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).

*Ældre patienter (65 år og derover)*

Erfaring med ciclosporin hos ældre patienter er begrænset.

I kliniske forsøg vedrørende reumatoid artrit med oral ciclosporin havde patienterne på 65 år eller derover en større sandsynlighed for at udvikle systolisk hypertension ved behandling og større sandsynlighed for at udvise stigninger i serumkreatinin på ≥50 % over baseline efter 3-4 måneders behandling.

Der skal udvises forsigtighed ved dosisvalg hos ældre patienter med start i den lave ende af dosisintervallet og hensyntagen til den større hyppighed af nedsat lever-, nyre- og hjertefunktion samt samtidig sygdom eller medicinering og øget risiko for infektioner.

**Administration**

Oral anvendelse

Kapslerne skal synkes hele.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kombination med produkter, der indeholder *Hypericum perforatum* (perikon) (se pkt. 4.5).

Kombination med lægemidler, der er substrater af multistof-efflukstransporteren P-glycoprotein (P-gp) eller organisk anion transporterproteiner (OATP), hvor forhøjede plasmakoncentrationer er forbundet med alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, f.eks. bosentan, dabigatranetexilat og aliskiren (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Lægelig supervision

Ciclosporin bør kun ordineres af læger med erfaring i immunosuppressiv behandling, og som kan udføre tilstrækkelig opfølgning, inklusive regelmæssig fuld objektiv undersøgelse, måling af blodtryk og kontrol af laboratoriemæssige sikkerhedsparametre. Transplanterede patienter, som behandles med dette lægemiddel, bør overvåges i faciliteter med tilstrækkelig laboratoriekapacitet og understøttende medicinske ressourcer. Den læge, der er ansvarlig for vedligeholdelsesbehandlingen, skal have alle tilgængelige oplysninger med henblik på opfølgning over for patienten.

Lymfomer og andre maligniteter

Som andre immunosuppressiva øger ciclosporin risikoen for dannelse af lymfomer og andre maligniteter, især i huden. Den øgede risiko skyldes tilsyneladende graden og varigheden af immunosuppression frem for anvendelse af specifikke stoffer.

Derfor bør der udvises forsigtighed ved polyterapi med flere immunosuppressiva (herunder ciclosporin), da dette kan medføre lymfoproliferative sygdomme og faste organtumorer, som i visse tilfælde har vist sig at være dødelige.

Da der er en potentiel risiko for hudmalignitet, bør patienter, der behandles med ciclosporin, specielt patienter i psoriasis- eller atopisk dermatitisbehandling, advares mod at være for længe i solen uden beskyttelse, og disse patienter må ikke samtidig modtage strålebehandling med UV-B-bestråling eller PUVA-fotokemoterapi.

Infektioner

Som andre immunosuppressiva gør ciclosporin patienterne særligt overfølsomme over for en række bakterie-, svampe-, parasit- og virusinfektioner, ofte med opportunistiske patogener. Aktivering af latente polyomavirus-infektioner, som kan medføre polyomavirus-associeret nefropati (PVAN), særligt BK-virusnefropati (BKVN), eller JC progressiv multifokal leukoencephalopati (PML), er set hos patienter i ciclosporinbehandling. Disse tilstande ses typisk hos patienter som er svært immunsupprimeret, og der bør derfor overvejes differentialdiagnostisk hos immunsuprimerede patienter med samtidig svigtende nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Alvorlige og/eller fatale tilfælde er blevet rapporteret. Effektiv forebyggende og terapeutiske tiltag kræves derfor, især hos patienter i langvarig behandling med flere immunosuppressiva.

Renal toksicitet

Under behandlingen med ciclosporin kan der forekomme en stigning i serumkreatinin og urea som en hyppig og potentielt alvorlig komplikation. Disse funktionsændringer er dosisrelaterede og i begyndelsen reversible og kan normalt afhjælpes ved en dosisreduktion. I langvarig behandling kan visse patienter udvikle strukturelle ændringer i nyrerne (f.eks. interstitiel fibrose), som hos nyretransplanterede patienter skal adskilles fra ændringer, der skyldes kronisk afstødning. Derfor er regelmæssig monitorering nødvendig i henhold til lokale guidelines for den pågældende indikation (se pkt. 4.2 og 4.8).

Hepatotoksicitet

Ciclosporin kan også forårsage en dosisrelateret reversibel stigning i serumbilirubin og i leverenzymerne (se pkt. 4.8). Der har været velunderbyggede og spontant rapporterede tilfælde af hepatotoksicitet og leverskade, herunder kolestase, gulsot, hepatitis og leversvigt hos patienter, der blev behandlet med ciclosporin. De fleste tilfælde omhandlede patienter med signifikante co- morbiditeter, underliggende sygdomme og andre medvirkende faktorer inklusive infektiøse komplikationer og samtidig administrering af medicin med hepatotoksisk potentiale. I nogle tilfælde, især hos transplanterede patienter, er der rapporteret om fatalt udfald (se pkt. 4.8). Tæt monitorering af parametre, der vurderer leverfunktionen, er nødvendig og unormale værdier kan nødvendiggøre dosisreduktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Ældre patienter (65 år og derover)

Hos ældre patienter bør nyrefunktionen monitoreres med særlig omhyggelighed.

Monitorering af ciclosporinkoncentrationer (se pkt. 4.2)

Når transplantationspatienter behandles med ciclosporin, er regelmæssig monitorering af ciclosporinkoncentrationer en vigtig sikkerhedsforanstaltning. Et specifikt monoklonalt antistof (måling af moderstoffet) foretrækkes til monitorering af fuldblodsciclosporinkoncentration. Der kan også anvendes en HPLC-metode, som måler moderstoffet. Hvis der anvendes plasma eller serum, bør en standardseparationsprotokol (tid og temperatur) anvendes. I forbindelse med indledende terapistyring af levertransplanterede patienter anvendes enten det specifikke monoklonale antistof eller parallelle målinger med både det specifikke monoklonale antistof og det non-specifikke monoklonale antistof for at sikre en dosis, som yder tilstrækkelig immunosuppression.

Hos ikketransplanterede patienter anbefales lejlighedsvis monitorering af ciclosporinkoncentrationen f.eks. når ciclosporin administreres sammen med lægemidler, der kan påvirke ciclosporins farmakokinetik, eller i tilfælde af udsædvanlig klinisk respons (f.eks. manglende effekt eller øget lægemiddelintolerance som renal dysfunktion).

Det skal bemærkes, at ciclosporinkoncentrationen i blod, plasma eller serum kun er en af mange faktorer, som bidrager til patientens kliniske tilstand. Resultaterne er derfor kun vejledende for doseringen og skal anvendes sammen med andre kliniske og laboratoriemæssige parametre.

Hypertension

Under behandlingen med ciclosporin bør blodtrykket monitoreres regelmæssigt. Hvis der opstår hypertension, iværksættes passende antihypertensiv behandling. Der bør anvendes antihypertensive lægemidler, som ikke påvirker ciclosporins farmakokinetik, f.eks. isradipin (se pkt. 4.5).

Stigning i blodlipider

Da ciclosporin har vist sig at forårsage en lille reversibel stigning i blodlipiderne, anbefales det, at lipiderne måles før behandlingen og efter den første måneds behandling. Hvis der konstateres et forhøjet lipidniveau, bør det overvejes at reducere fedtindholdet i kosten og eventuelt reducere dosis.

Hyperkaliæmi

Ciclosporin øger risikoen for hyperkaliæmi, især hos patienter med renal dysfunktion. Der bør også udvises forsigtighed, når ciclosporin indgives sammen med kaliumbesparende lægemidler (f.eks. kaliumbesparende diuretika, ACE hæmmere, angiotensin II receptorantagonister) eller lægemidler, som indeholder kalium, samt hos patienter, hvis kost indeholder meget kalium. Det tilrådes i disse tilfælde at kontrollere kaliumkoncentrationen.

Hypomagnesiæmi

Ciclosporin øger magnesiums clearance. Dette kan medføre symptomatisk hypomagnesiæmi, især i peritransplantationsperioden. Serumkoncentrationen af magnesium i peritransplantationsperioden bør derfor kontrolleres, især ved neurologiske symptomer/tegn. Hvis det er nødvendigt, gives et magnesiumtilskud.

Hyperurikæmi

Der udvises forsigtighed ved behandling af patienter med hyperurikæmi.

Levende svækket vaccine

Effekten af vaccinationer kan være nedsat under behandling med ciclosporin. Brug af levende svækkede vacciner bør undgås (se pkt. 4.5).

Interaktioner

Der bør udvises forsigtighed når ciclosporin administreres sammen med lægemidler, der væsentligt øger eller reducerer ciclosporins plasmakoncentration ved at hæmme eller inducere CYP3A4 og/eller P-gp(se pkt. 4.5).

Renaltoksicitet skal monitoreres, når behandling med ciclosporin startes sammen med lægemidler, der øger ciclosporinniveauet eller med stoffer, der udviser nefrotoksisk synergi (se pkt. 4.5). Patientens kliniske tilstand bør overvåges nøje.

Det kan være nødvendigt at overvåge indholdet af ciclosporin i blodet og

justere dosen af ciclosporin.

Samtidig brug af ciclosporin og tacrolimus skal undgås (se pkt. 4.5).

Ciclosporin er en hæmmer af CYP3A4, multistof-efflukstransporteren P-gp og organisk anion transporterproteiner (OATP) og kan øge plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede lægemidler, som er substrater af dette enzym og/eller denne transporter. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration eller samtidig administration bør undgås med sådanne lægemidler (se pkt. 4.5). Ciclosporin øger eksponeringen for HMG-CoA reduktasehæmmere (statiner). Når statiner administreres samtidig med ciclosporin, skal statin-dosis reduceres og samtidig brug af bestemte statiner skal undgås i overensstemmelse med produktinformationen. Statinbehandling skal midlertidigt tilbageholdes eller seponeres hos patienter med tegn og symptomer på myopati eller hos patienter med risikofaktorer prædisponerende til alvorlig nyreskade, inklusive nyresvigt, sekundært til rhabdomyolyse (se pkt. 4.5).

Efter samtidig administration af ciclosporin og *lercanidipin*, var lercanidipins AUC øget 3 gange, og ciclosporins AUC var øget 21 %. Derfor skal samtidig administration af ciclosporin og lercanidipin undgås. Administration af ciclosporin 3 timer efter lercanidipin resulterede ikke i ændring af lercanidipins AUC, men ciclosporins AUC var øget 27 %. Denne kombination skal derfor gives med forsigtighed med et interval på mindst 3 timer.

Yderligere forsigtighedsregler ved andre indikationer end transplantation

Patienter med nedsat nyrefunktion (undtagen hos patienter med nefrotisk syndrom med tilladelig grad af nedsat nyrefunktion), ukontrolleret hypertension, ukontrollerede infektioner eller nogen form for malignitet må ikke få ciclosporin.

Før opstart af behandling skal en pålidelig vurdering af baseline for nyrefunktionen etableres i mindst to målinger af e-GFR. Nyrefunktionen skal vurderes regelmæssigt under behandlingen for at kunne justere dosis (se pkt. 4.2).

Yderligere forsigtighedsregler ved endogen uveitis

Ciclosporin skal administreres med forsigtighed hos patienter med neurologisk Behcets syndrom. Den neurologiske tilstand hos disse patienter skal monitoreres nøje.

Der er kun begrænset erfaring med brug af ciclosporin hos børn med endogen

uveitis.

Yderligere forsigtighedsregler ved nefrotisk syndrom

Patienter med abnorm baseline nyrefunktion behandles initialt med 2,5 mg/kg/dag og skal overvåges nøje.

Hos visse patienter kan det være svært at opdage nedsat nyrefunktion forårsaget af ciclosporin, da det nefrotiske syndrom i sig selv kan forårsage ændringer i nyrefunktionen. Det forklarer de sjældne tilfælde, hvor der er observeret strukturelle nyreændringer i forbindelse med behandling med ciclosporin, uden at serumkreatininniveauet er steget. Nyrebiopsi bør overvejes hos patienter med steroidafhængig nefropati med minimale ændringer, som er behandlet med ciclosporin i over 1 år.

Hos patienter med nefrotisk syndrom, der behandles med immunosuppressiva (herunder ciclosporin), har der i visse tilfælde været rapporteret maligniteter (herunder Hodgkins lymfom)

Yderligere forsighedsregler ved rheumatoid arthritis

Efter 6 måneders behandling skal nyrefunktionen vurderes hver 4. til 8. uge alt efter sygdommens stabilitet, samtidig behandling med andre lægemidler og samtidige sygdomme. Der kræves hyppigere kontrol, når ciclosporin-dosis øges, eller hvis der samtidig iværksættes behandling med et NSAID, eller hvis dosis af dette stof øges.

Seponering af behandlingen med ciclosporin kan være nødvendig, hvis hypertension, der opstår under behandlingen, ikke kan kontrolleres med passende behandling.

Som med andre langvarige immunosuppressive behandlinger skal en øget risiko for lymfoproliferative sygdomme tage med i betragtningerne. Der skal pga. nefrotoksisk synergi udvises særlig forsigtighed, hvis ciclosporin anvendes sammen med methotrexat.

Yderligere forsigtighedsregler ved psoriasis

Behandlingen med ciclosporin skal seponeres, hvis hypertension, der opstår under behandlingen ikke kan kontrolleres med passende behandling.

Ældre patienter bør kun behandles, hvis de har invaliderende psoriasis, og deres nyrefunktion bør overvåges særligt grundigt.

Der er kun begrænset erfaring med brug af ciclosporin hos børn med psoriasis.

Der er rapporteret udvikling af maligniteter (især i huden) hos psoriasispatienter i behandling med ciclosporin såvel som psoriasispatienter i behandling med traditionelle immunosuppressiva. Ved hudlæsioner, som ikke er typiske for psoriasis, men som mistænkes for at være maligne eller præmaligne, bør der tages en biopsi, før behandlingen med ciclosporin påbegyndes. Patienter med maligne eller præmaligne forandringer i huden bør kun behandles med ciclosporin efter passende behandling af disse læsioner, og kun hvis der ikke er andre muligheder for vellykket behandling.

Nogle få psoriasispatienter i behandling med ciclosporin har udviklet lymfoproliferative sygdomme. Disse responderede på øjeblikkelig seponering.

Patienter, der behandles med ciclosporin, må ikke samtidig modtage behandling med UV-B- bestråling eller PUVA-fotokemoterapi.

Yderligere forsigtighedsregler ved atopisk dermatitis

Behandlingen med ciclosporin skal seponeres, hvis hypertension, der opstår under behandlingen ikke kan kontrolleres med passende behandling.

Der er kun begrænset erfaring med brug af ciclosporin hos børn med atopisk dermatitis.

Ældre bør kun behandles i tilfælde af invaliderende atopisk dermatitis, og nyrefunktionen bør overvåges særligt grundigt.

Benign lymfadenopati forbindes ofte med opblussen af atopisk dermatitis og forsvinder altid spontant eller ved en generel bedring af sygdommen.

Hvis der observeres lymfadenopati i forbindelse med behandlingen med ciclosporin, skal den monitoreres regelmæssigt.

Hvis lymfadenopati fortsætter trods bedring af sygdommen, tages en forebyggende biopsi for at sikre, at der ikke er tale om lymfomer.

Aktive herpes simplex-infektioner skal være overstået, før behandling med ciclosporin iværksættes, men behandlingen skal ikke nødvendigvis ophøre, hvis infektionerne opstår under behandlingen, medmindre der er tale om svære infektioner.

Hudinfektioner med *Staphylococcus aureus* er ingen absolut kontraindikation for behandling med Ciqorin, men bør bekæmpes med passende antibakterielle midler. Oral erythromycin er kendt for potentielt at forøge ciclosporins plasmakoncentrationen (se pkt. 4.5.) og bør derfor undgås. Hvis der ikke er noget alternativ, anbefales det nøje at overvåge plasmakoncentrationen af ciclosporin, nyrefunktionen og eventuelle bivirkninger af ciclosporin.

Patienter, der behandles med ciclosporin, må ikke samtidig modtage behandling med UV-B- bestråling eller PUVA-fotokemoterapi.

Pædiatrisk anvendelse ved andre indikationer end transplantation

Der findes ikke tilstrækkelig erfaring med brug af ciclosporin hos børn under 16 år, undtagen ved behandling af nefrotisk syndrom. Brug til børn under 16 år ved andre ikketransplantationsindikationer end nefrotisk syndrom anbefales ikke.

Hjælpestoffer

*Ethanol*

Dette lægemiddel indeholder 15,95 mg / 39,86 mg / 79,75 mg / 159,50 mg alkohol (ethanol) i hver 10 mg / 25 mg / 50 mg / 100 mg kapsel.

Mængden i en 500 mg dosis af dette lægemiddel (797,5 mg ethanol) svarer til mindre end 20 ml øl eller 8 ml vin. Den mindre mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen nævneværdig effekt.

*Sorbitol*

Den additive virkning af samtidigt administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol (eller fructose) i kosten bør tages i betragtning. Indholdet af sorbitol i lægemidler til oral brug kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler til oral brug hvis indgivet samtidig.

*Ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret.*

Kan give mavebesvær og diarre.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktion med andre lægemidler

Blandt de mange lægemidler, hvor en interaktion med ciclosporin er påvist, anføres nedenfor de lægemidler, hvor interaktionen er tilstrækkeligt bevist og anses for at have kliniske implikationer.

Det er påvist, at forskellige stoffer enten øger eller mindsker plasma- eller fuldblodskoncentrationen af ciclosporin normalt ved inhibition eller induktion af enzymer, der indgår i ciclosporinmetabolismen, især CYP3A4.

Ciclosporin hæmmer også CYP3A4, multistof-efflukstransporten P-gp og organisk anion transporter proteiner (OATP) og kan øge plasmaniveauer af samtidigt administrerede lægemidler, der er substrater af dette enzym og/eller transportører.

Lægemidler, som er kendt for at reducere eller øge ciclosporins biotilgængelighed: Det er nødvendigt jævnligt at måle ciclosporinkoncentrationen i transplanterede patienter, og hvis det er nødvendigt, er dosisjustering påkrævet, specielt under opstart eller seponering af samtidigt administrerede lægemidler. Hos ikketransplanterede patienter er forholdet mellem plasmakoncentration og klinisk effekt mindre veletableret. Hvis lægemidler, der er kendt for at øge ciclosporinkoncentrationen administreres samtidig, kan jævnlig kontrol af nyrefunktionen og omhyggelig monitorering af ciclosporin-relaterede bivirkninger være mere relevant end måling af plasmakoncentrationen.

Lægemidler, som mindsker ciclosporinkoncentrationen

Alle inducere af CYP3A4- og/eller P-gp forventes at mindske ciclosporinkoncentrationen. Eksempler på lægemidler, som mindsker ciclosporinkoncentrationen er: barbiturater, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin; nafcillin, intravenøs sulfadimidin; probucol, orlistat, perikum, ticlopidin, sulfinpyrazon, terbinafin, bosentan.

Produkter, der indeholder *Hypericum perforatum* (perikon) må ikke bruges samtidig med ciclosporin pga. risikoen for en reduktion af ciclosporins plasmakoncentration og dermed en reduktion af effekten (se pkt. 4.3).

*Rfampicin* inducerer ciclosporins tarm- og levermetabolisme. Det kan være nødvendigt at øge ciclosporindosis 3-5 gange ved samtidig administration.

*Octreotid* nedsætter den orale absorption af ciclosporin, og det kan være nødvendigt at øge ciclosporindosis med 50% eller skifte til intravenøs administration.

Lægemidler, som øger ciclosporinkoncentrationen

Alle hæmmere af CYP3A4- og/eller P-gp kan føre til øget ciclosporinkoncentration. F.eks.: Nicardipin, metoclopramid, p-piller, methylprednisolon (høj dosis), allopurinol, cholinsyre og cholinderivater, proteasehæmmere, imatinib, colchicin, nefazodon.

Makrolidantibiotika: Erythromycin kan øge ciclosporins eksponering 4-7 gange, nogle gange resulterende i nyretoksicitet. Clarithromycin er blevet rapporteret at fordoble ciclosporins eksponering. Azitromycin øger ciclosporins plasmakoncentration med omkring 20 %.

Azolantimykotikum: Ketoconazol, fluconazol, itraconazol og voriconazol kan mere end fordoble ciclosporins eksponering.

Verapamil øger ciclosporins plasmakoncentration 2-3 gange.

Samtidig administration med telaprevirresulterede i en ca. 4,64 gange stigning i ciclosporins dosisnormaliserede eksponering (AUC).

Amiodaron øger hovedsageligt ciclosporins plasmakoncentration samtidig med en stigning i serumkreatinin. Interaktionen kan forekomme lang tid efter seponering af amiodaron, pga. den meget lange halveringstid (omkring 50 dage).

Danazol er blevet rapporteret at øge ciclosporins blodkoncentration med omkring 50 %.

Diltiazem (ved doser på 90 mg/dag) kan øge ciclosporins plasmakoncentration med op til 50 %.

Imatinib kan øge ciclosporins eksponering og Cmax med omkring 20 %.

Cannabidiol (P-gp-hæmmer): Der er rapporteret om en stigning i indholdet af en anden

calcineurinhæmmer i blodet ved samtidig anvendelse med cannabidiol. Denne interaktion kan skyldes hæmning af den intestinale effluks af P-gp, som medfører øget biotilgængelighed af calcineurinhæmmeren. Ved samtidig administration af ciclosporin og cannabidiol bør der derfor udvises forsigtighed, og bivirkningerne bør overvåges nøje. Hos transplanterede patienter bør ciclosporin-dalkoncentrationen i fuldblod overvåges, og dosen af ciclosporin om nødvendigt justeres. Hos ikketransplanterede patienter bør det overvejes at overvåge niveauet af ciclosporin i blodet og om nødvendigt justere dosen (se pkt. 4.2 og 4.4).

Interaktion med fødevarer

Samtidig indtagelse af grapefrugt og grapejuice har vist sig at øge ciclosporins biotilgængelighed.

Kombinationer med øget risiko for nefrotoksicitet

Der bør udvises forsigtighed, når ciclosporin anvendes sammen med andre lægemidler, som udviser nefrotoksisk synergi, f.eks.: aminoglycosider (herunder gentamycin, tobramycin), amphotericin B, ciprofloxacin, vancomycin, trimethoprim (+ sulfamethoxazol); fibrater (f.eks. bezafibrat, fenofibrat); NSAIDer (inklusive diclofenac, naproxen, sulindac); melphalan, histamin H2 -receptorantagonister (f.eks. cimetidin, ranitidin); methotrexat (se pkt. 4.4).

Ved samtidig behandling med et lægemiddel, der kan udvise nefrotoksisk synergi, skal nyrefunktion monitoreres tæt. Hvis der opstår signifikant nedsat nyrefunktion, skal dosis af det samtidigt administrerede lægemiddel reduceres eller en alternativ behandling skal overvejes.

Samtidig brug af ciclosporin og tacrolimus skal undgås pga. risikoen for nefrotoksicitet og farmakokinetisk interaktion via CYP3A4 og/eller P-gp (se pkt. 4.4).

Indvirkning af DAA-behandling

Farmakokinetikken af ciclosporin kan blive påvirket af ændringer i leverfunktion under DAA-behandling relateret til clearance af hepatitis C-virus. For at sikre fortsat effekt anbefales nøje overvågning og eventuel dosisjustering af ciclosporin

Ciclosporins effekt på andre lægemidler

Ciclosporin hæmmer CYP3A4, multistof-efflukstransporter P-gp og organisk anion-transporterproteiner (OATP). Samtidig administration af lægemidler, der er substrater af CYP3A4, P-gp og OATP, og ciclosporin kan øge plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede lægemidler, som er substrater af dette enzym og/eller denne transporter.

Nogle eksempler er beskrevet nedenfor:

Ciclosporin kan reducere clearance af digoxin, colchicin, HMG-CoA reduktasehæmmere (statiner)og etoposid. Hvis nogle af disse lægemidler bruges sammen med ciclosporin, er tæt klinisk observation nødvendigt for at sikre tidligt fund af toksiske manifestationer af lægemidlet, efterfulgt af dosisreduktion eller seponering. Dosis af statinerne skal reduceres og samtidig brug af bestemte statiner skal undgås i overensstemmelse med produktinformationen, når de administreres sammen med ciclosporin. Ændring i eksponering for almindeligt anvendte statiner med ciclosporin er opsummeret i Tabel 1. Statinbehandling skal midlertidigt tilbageholdes eller seponeres hos patienter med tegn og symptomer på myopati eller hos patienter med risikofaktorer prædisponerende til alvorlig nyreskade, inklusive nyresvigt, sekundært til rhabdomyolyse.

Tabel 1: Resumé af eksponeringsændringer for almindeligt anvendte statiner med ciclosporin

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Statin** | **Tilgængelige doser** | **Ændring i eksponering med ciclosporin** |
| Atorvastatin | 10-80 mg | 8-10 gange |
| Simvastatin | 10-80 mg | 6-8 gange |
| Fluvastatin | 20-80 mg | 2-4 gange |
| Lovastatin | 20-40 mg | 5-8 gange |
| Pravastatin | 20-80 mg | 5-10 gange |
| Rosuvastatin | 5-40 mg | 5-10 gange |
| Pitavastatin | 1-4 mg | 4-6 gange |

Forsigtighed anbefales ved samtidig administration af ciclosporin og lercanidipin (se pkt. 4.4).

Efter samtidig administration af ciclosporin og aliskiren, et P-gp subtrat, var Cmax for aliskiren øget ca. 2,5 gange og AUC ca. 5 gange. Dog var den farmakokinetiske profil for ciclosporin ikke signifikant ændret. Samtidig administration af ciclosporin og aliskiren anbefales ikke (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af dabigatranetexilat anbefales ikke pga. ciclosporins hæmning af P-gp (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af nifedipin med ciclosporin kan resultere i øget frekvens af gingival hyperplasi sammenlignet med når ciclosporin gives alene.

Samtidig anvendelse af diclofenacog ciclosporin har vist sig at medføre en betydelig stigning i diclofenacs biotilgængelighed, hvilket kan føre til reversibel nedsat nyrefunktion. Stigningen i diclofenacs biotilgængelighed skyldes sandsynligvis først og fremmest en reduktion i diclofenacs høje first-pass-effekt. Hvis der anvendes NSAIDer med lav first-pass-effekt (f.eks. acetylsalicylsyre) sammen med ciclosporin, forventes der ikke en stigning i stoffernes biotilgængelighed.

Der er observeret stigninger i kreatinin i studier, hvor der anvendtes everolimus eller sirolimusi kombination med fulddosis-ciclosporin som mikroemulsion. Denne effekt er ofte reversibel ved reduktion i ciclosporin-dosis. Everolimus og sirolimus havde kun mindre indflydelse på ciclosporins farmakokinetik. Samtidig administration af ciclosporin øgede signifikant plasmakoncentrationerne af everolimus og sirolimus.

Forsigtighed er nødvendig ved samtidig anvendelse af kaliumbesparende lægemidler (f.eks. kaliumbesparende diuretika, ACE-hæmmere, angiotensin II receptorantagonister) eller lægemidler indeholdende kalium, da disse kan medføre signifikante stigninger i serumkalium (se pkt. 4.4).

Ciclosporin kan øge plasmakoncentrationerne af repaglinid og dermed øge risikoen for hypoglykæmi.

Samtidig administration af bosentan og ciclosporin hos raske frivillige øger eksponeringen af bosentan flere gange og der var et 35 % fald i ciclosporins eksponering. Samtidig administration af ciclosporin med bosentan anbefales ikke (se ovenstående afsnit ” Lægemidler, som mindsker ciclosporinkoncentrationen” og pkt. 4.3).

Multidosisadministration af ambrisentan og ciclosporin hos raske frivillige resulterede i en dobbelt så stor stigning i eksponeringen for ambrisentan, mens eksponeringen for ciclosporin var omfattet af en marginal stigning (ca. 10 %).

Der sås en signifikant øget eksponering af anthracyclin-antibiotika (f.eks. doxorubicin, mitoxanthron, daunorubicin) hos kræftpatienter med samtidig intravenøs administration af anthracyclin-antibiotika og meget høje doser ciclosporin.

Under behandling med ciclosporin kan vaccination være mindre effektiv, og brug af levende svækkede vacciner skal undgås.

*Interaktioner som fører til nedsat lægemiddelkoncentration af andre lægemidler*

Samtidig anvendelse af ciclosporin og mycophenolatnatrium eller mycophenolatmofetil hos patienter med transplantater, kan nedsætte gennemsnitseksponeringen af mycophenolsyre med 20-50 % sammenlignet med andre immunsupprimerende midler. Dette skal tages i betragtning især i tilfælde af afbrydelse eller seponering af ciclosporinbehandling.

Samtidig anvendelse af en enkeltdosis ciclosporin (200 mg eller 600 mg) med en enkeltdosis eltrombopag (50 mg) nedsatte plasma eltrombopag AUCinf med 18 % til 24 % og Cmax med 25 % til 39 %. Eltrombopagdosis skal justeres under behandlingsforløbet baseret på patientens trombocyttal. Trombocyttallet bør monitoreres mindst en gang om ugen i 2-3 uger, når eltrombopag administreres samtidigt med ciclosporin. Det kan være nødvendigt at øge eltrombopagdosis på baggrund af disse trombocyttal.

Pædiatrisk population

Interaktionsundersøgelser er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ikke udført tilstrækkelige eller velkontrollerede kliniske studier af anvendelse af ciclosporin hos gravide kvinder. Der foreligger en moderat mængde data vedrørende anvendelse af ciclosporin hos gravide kvinder efter markedsføring, inklusive transplantationsregistre og publiceret litteratur hvor de fleste tilfælde stammer fra transplantationsmodtagere. Gravide kvinder, der modtager immunosupresiv behandling efter transplantation, inklusive ciclosporin og ciclosporinindeholdende behandlinger, har risiko for præeklampsi og for tidlig fødsel (< 37. uge).   
  
Embryoføtale udviklingsstudier hos rotter og kaniner med ciclosporin viste embryoføtal toksicitet ved dosisniveauer under den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD), baseret på legemsoverflade (se pkt. 5.3).  
  
Ciclosporin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre de mulige fordele for moderen opvejer de mulige risici for fosteret.   
  
Publicerede data fra National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) beskrev graviditetsudfald hos kvinder med nyre-(482), lever-(97) og hjerte-(93)transplantat, som fik ciclosporin. Data indikerede vellykkede graviditeter med levendefødte børn på henholdsvis 76 %, 76,9 % og 64 % hos nyre-, lever- og hjertetransplantat modtagere. For tidlig fødsel (<37 uger) blev rapporteret hos henholdsvis 52 %, 35 % og 35 % hos nyre-, lever- og hjertetransplantat modtagere.   
  
Hyppigheden af aborter og større misdannelser var sammenlignelig med hyppigheden observeret i den generelle befolkning. Det kan ikke udelukkes, at ciclosporin kan have en mulig direkte virkning på svangerskabshypertension, præeklampsi, infektioner eller diabetes, da der er begrænsninger forbundet med registre og postmarketing sikkerhedsrapportering.

Der findes et begrænset antal observationer af børn op til ca. 7 år, eksponeret in utero til ciclosporin. Nyrefunktion og blodtryk var normalt hos disse børn.

Amning

Ciclosporin udskilles i modermælken. Mødre, som behandles med ciclosporin må ikke amme, da ciclosporin potentielt kan forårsage alvorlige bivirkninger hos nyfødte/spædbørn, der ammes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med ciclosporin skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for nyfødte/spædbørn i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.  
  
Begrænsede data viste, at koncentrationsforholdet af ciclosporin mellem mælk og moderblod var i intervallet 0,17 til 1,4. Baseret på spædbarnets mælkeindtag, var den højeste estimerede ciclosporin dosis indtaget af fuldt ammet spædbarn ca. 2 % af moderens vægtjusterede dosis.

Fertilitet

Data for effekten af ciclosporin på human fertilitet er begrænsede (se pkt. 5.3). Der er ikke observeret nogen bivirkninger på fertiliteten i han- og hunrotter der har modtaget op til 15 mg/kg/dag (mindre MHRD baseret på legemsoverflade) (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning. Ciclosporin kan medføre neurologiske og visuelle forstyrrelser (se pkt. 4.8). Ciclosporin kan have moderat indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der bør udvises forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

Der er ikke udført studier på ciclosporins virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

De væsentligste bivirkninger, som er observeret i kliniske forsøg og er forbundet med administrationen af ciclosporin, omfatter renal dysfunktion, tremor, hirsutisme, hypertension, diarré, appetitmangel, kvalme og opkastning.

Mange af ciclosporins bivirkninger er dosisafhængige og responderer på dosisreduktion. Bivirkningerne er stort set de samme i de forskellige indikationer, men med forskellig forekomst og sværhedsgrad. Da der kræves en højere initialdosis og længere vedligeholdelsesbehandling efter transplantation, forekommer bivirkninger hyppigere og er normalt mere alvorlige hos transplanterede patienter end hos patienter, der behandles for andre indikationer.

Infektioner og parasitære sygdomme

Patienter, der modtager immunosuppressiv behandling, inklusive ciclosporin og ciclosporinindeholdende behandlinger, har øget risiko over for en række bakterie-,

svampe-, parasit- og virusinfektioner (se pkt.4.4). Både generelle og lokale infektioner kan opstå. Allerede eksisterende infektioner kan også blive forværret og reaktivering af Polyomavirus kan medføre Polyomavirus associeret nefropati (PVAN) eller JC-virus associeret progressiv multifokal leukopati (PML). Alvorlige og/eller fatale tilfælde er blevet rapporteret.

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)

Patienter, der modtager immunosuppressiv behandling, inklusive ciclosporinindeholdende behandlinger, har øget risiko for at udvikle lymfomer eller lymfoproliferative sygdomme og andre maligniteter, specielt i huden. Hyppigheden af maligniteter øges med styrken og varigheden af behandlingen (se pkt. 4.4). Nogle maligniteter kan være dødelige.

Tabuleret resumé af lægemiddelbivirkninger fra kliniske forsøg.

Bivirkningerne under kliniske forsøg (Tabel 1) er ordnet efter systemorganklasser i henhold til MedDRA-databasen. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne ordnet efter frekvens med de hyppigste bivirkninger først. Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. Derudover er den tilsvarende frekvenskategori for hver bivirkning baseret på følgende konvention (CIOMS III): meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100, <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000, <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 2: Lægemiddelbivirkninger fra kliniske forsøg**

|  |  |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem** |  |
| Almindelig:  Ikke almindelig: | Leukopæni   |  |  | | --- | --- | |  | Trombocytopeni, anæmi | |
| Sjælden: | Hæmolytisk uræmisk syndrom, mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi |
| Ikke kendt\*: | Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopenisk purpura. |
|  |  |
| **Metabolisme og ernæring** |  |
| Meget almindelig: | Hyperlipidæmi, hypercholesterolæmi. |
| Almindelig: | Hyperglykæmi, anoreksi, hyperurikæmi, hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi. |
|  |  |
| **Nervesystemet** |  |
| Meget almindelig: | Tremor, hovedpine. |
| Almindelig: | Kramper, paræstesi. |
| Ikke almindelig: | Encefalopati, inklusive posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES), tegn og symptomer f.eks. kramper, konfusion, manglende orienteringsevne, nedsat reaktionsevne, agitation, søvnløshed, synsforstyrrelser, barkblindhed, koma, parese og cerebella ataxi. |
| Sjælden: | Motorisk polyneuropati. |
| Meget sjælden: | Optisk kopødem, inklusive pupilødem, muligvis med nedsat syn sekundært til benign interkranial hypertension. |
| Ikke kendt\*: | Migræne. |
|  |  |
| **Øre- og labyrintlidelser** |  |
| Ikke kendt\*: | Hørenedsættelse\*\* |
|  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |  |
| Meget almindelig: | Hypertension. |
| Almindelig: | Rødmen. |
|  |  |
| **Mave-tarmkanalen** |  |
| Almindelig: | Kvalme, opkastning, abdominal ubehag/smerte, diarré, gingival hyperplasi, mavesår. |
| Sjælden: | Pancreatitis. |
|  |  |
| **Lever- og galdeveje** |  |
| Almindelig: | Unormal leverfunktionen (se pkt. 4.4). |
| Ikke kendt\*: | Hepatotoksicitet og leverskader, inklusiv kolestase, gulsot, hepatitis og leversvigt undertiden med fatal udgang (se pkt. 4.4). |
|  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |
| Meget almindelig:  Almindelig: | Hirsutisme.  Akne, hypertrichosis. |
| Ikke almindelig: | Allergisk udslæt. |
|  |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |
| Almindelig: | Myalgi, muskelkramper. |
| Sjælden:  Ikke kendt\*: | Myopati, muskelsvaghed.   |  |  | | --- | --- | |  | Smerte i nedre ekstremiteter | |
|  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |
| Meget almindelig: | Renal dysfunktion (se pkt. 4.4). |
|  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |
| Sjælden: | Menstruationsforstyrrelser, gynækomasti. |
|  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  |
| Almindelig: | Ødem, træthed. |
| Ikke almindelig | Ødem, vægtøgning. |
|  |  |

\* Rapporterede bivirkninger med erfaring fra postmarketing, hvor ADR-hyppigheden ikke kendes pga. manglende reel nævner.

\*\* Der er rapporteret hørenedsættelse i post-marketingfasen hos patienter med høje niveauer af ciclosporin.

Andre bivirkninger som er rapporteret ved post-marketing erfaring

Der har der været velunderbyggede og spontant rapporterede tilfælde af hepatotoksicitet og leverskade, herunder kolestase, gulsot, hepatitis og leversvigt hos patienter, der blev behandlet med ciclosporin. De fleste tilfælde omhandlede patienter med signifikante co-morbiditeter, underliggende sygdom og andre konfunderende faktorer så som infektiøse komplikationer og samtidig administrering af medicin med hepatotoksisk potentiale. I nogle tilfælde, især hos transplanterede patienter, er der rapporteret om fatalt udfald (se pkt. 4.4).

Akut og kronisk nefrotoksicitet

Patienter, der modtager behandling med calcineurinhæmmere (CNI), herunder ciclosporin og ciclosporinindeholdende behandling, har øget risiko for akut og kronisk nefrotoksicitet. Der har været rapporter fra kliniske forsøg og fra postmarketing-behandling, som er relateret til brugen af ciclosporin. Tilfælde af akut og kronisk nefrotoksicitet, rapporterede forstyrrelser i ionbalancen, som f.eks. hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi og hyperurikæmi. Tilfælde med rapporterede kroniske, morfologiske ændringer omfattede arteriel hyalinose, tubulær atrofi og interstitiel fribrose (se pkt. 4.4).

Smerte i nedre ekstremiteter

Der er rapporteret isolerede tilfælde af smerter i nedre ekstremiteter i forbindelse med ciclosporin. Smerter i nedre ekstremiteter er også blevet set som en del af Calcineurin-inhibitorinducerede smerter syndrom (CIPS).

Pædiatrisk population

Kliniske undersøgelser har omfattet børn fra 1 år ved anvendelse af

standardciclosporindoser med en sikkerhedsprofil, der kan sammenlignes med voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

LD50 af oral ciclosporin er 2329 mg/kg hos mus, 1480 mg/kg hos rotter og > 1000 mg/kg hos kaniner. Intravenøs LD50 er 148 mg/kg hos mus, 104 mg/kg hos rotter og 46 mg/kg hos kaniner.

Symptomer

Der er begrænset erfaring med overdosering af ciclosporin. Indtagelse af orale doser på op til 10 g ciclosporin (ca.150 mg/kg), er blevet tolereret med relativt lette kliniske konsekvenser, som opkastning, somnolens, hovedpine, takykardi og hos nogle patienter en moderat svær reversibel nedsat nyrefunktion. Der er imidlertid rapporteret alvorlige forgiftningssymptomer hos for tidlig fødte spædbørn efter utilsigtet parenteral overdosering med ciclosporin.

Behandling

I alle tilfælde med overdosering, bør generel symptomatisk og supportiv behandling igangsættes. Det kan være en fordel at fremkalde opkastning og maveudskylning hos patienten, indenfor de først par timer efter overdoseringen. Ciclosporin kan hverken dialyseres eller udskilles med aktivt kul-hæmoperfusions behandling.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Calcineurinhæmmere. ATC-kode: L04AD01.

Ciclosporin (også kaldet cyclosporin A) er et cyklisk polypeptid, som består af 11 aminosyrer. Det er et potent immunosuppressivt stof, som hos dyr øger overlevelsen af allogene transplantationer af hud, hjerte, nyrer, bugspytkirtel, knoglemarv, tyndtarm eller lunger. Undersøgelser viser, at ciclosporin hæmmer udviklingen af cellemedierede reaktioner, herunder allograft immunitet, forsinket kutan overfølsomhed, eksperimentel allergisk encephalomyelitis, Freunds adjuvansarthritis, graft-versus-host-disease (GVHD) og produktion af T-celleafhængige antistoffer. På celleniveau hæmmer ciclosporin produktion og frigivelse af lymfokiner, herunder interleukin 2 (T-cellevækstfaktor, TCGF). Ciclosporin blokerer tilsyneladende for de hvilende lymfocytter i fase G0 eller G1 i cellecyklussen og hæmmer den antigentriggerede frigivelse af lymfokiner fra aktiverede T-celler.

Alle foreliggende beviser tyder på, at ciclosporin virker specifikt og reversibelt, på lymfocytter. I modsætning til cytostatika undertrykker ciclosporin ikke hæmopoiese og har ingen indvirkning på fagocytiske cellers funktion.

Der er udført vellykkede organ- og knoglemarvstransplantationer på mennesker, hvor ciclosporin har været anvendt til at forebygge og behandle afstødning og GVHD. Ciclosporin er anvendt med gode resultater til både hepatitis C-virus (HCV)-positive og HCV-negative levertransplantationspatienter. Behandling med ciclosporin har også vist sig fordelagtig ved en række andre tilstande, som har en kendt autoimmun oprindelse eller regnes for at være af autoimmun oprindelse.

Pædiatrisk population

Ciclosporin har vist sig effektiv til behandling af steroidafhængig nefrotisk syndrom.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration af ciclosporin nås ciclosporins peak plasmakoncentration inden for 1-2 timer. Ciclosporins absolutte biotilgængelighed efter administration af ciclosporin er 20-50 %. Når ciclosporin var administreret sammen med et fedtholdigt måltid faldt AUC og Cmax til omkring 13 og 33%. Forholdet mellem administreret dosis og eksponering (AUC) for ciclosporin er lineær i det terapeutiske område. Den interindividuelle og intraindividuelle variation for AUC og Cmax er ca. 10-20%. Ciclosporin opløsning og bløde kaplser er bioækvivalente.

Administration af ciclosporin mikroemulsion resulterede i 59% højere Cmax og ca. 29% højere biotilgængelighed sammenlignet med ciclosporin. De tilgængelige data indikerer, at efter 1:1 skift fra ciclosporin til ciclosporin mikroemulsion er minimum plasmakoncentrationen i fuldblod sammenlignelig og forbliver inden for det terapeutiske område. Administration af Ciclosporin mikroemulsion forbedrer dosislinearieteten for ciclosporineksponering (AUCB ). Det giver en mere ensartet absorptionsprofil med mindre indflydelse fra samtidigt fødeintag eller døgnrytme sammenlignet med ciclosporin.

Fordeling

Ciclosporin distribueres hovedsagelig uden for blodvolumen, med et gennemsnitligt tilsyneladende fordelingsvolumen på 3,5 l/kg. I blodet er der 33-47 % ciclosporin i plasma, 4-9 % i lymfocytter, 5-12 % i granulocytter og 41-58 % i erythrocytter. I plasma er ca. 90 % bundet til proteiner, hovedsagelig lipoproteiner.

Biotransformation

Ciclosporin metaboliseres til ca. 15 metabolitter. Metabolismen foregår hovedsageligt i leveren via cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), og hovedsageligt via mono- og dihydroxylering og N-demethylering af forskellige positioner i molekylet. Alle metabolitter, der er identificeret indtil videre, har intakt peptidstruktur fra det oprindelige stof, nogle udviser svag immunosuppresiv aktivitet (op til en tiendedel af det uomdannede lægemiddel).

Elimination

Elimination er hovedsagelig biliær, hvor kun 6 % af den orale dosis udskilles med urinen; kun 0,1% udskilles som uforandret moderstof med urinen.

Der er stor variation i de foreliggende data om ciclosporins terminale halveringstid afhængig af den anvendte analyse og målpopulationen. Den terminale halveringstid varierede fra 6,3 timer hos raske frivillige personer til 20,4 timer hos patienter med svær leversygdom (se pkt 4.2 og 4.4). Elimineringshastigheden hos nyretransplanterede patienter var ca. 11 timer, varierende fra 4 til 25 timer.

Særlige populationer

*Patienter med nyreinsufficiens*

I et studie af patienter med terminalt nyresvigt, var den systemiske clearance ca. to tredjedele af den mediane systemiske clearance hos patienter med normal nyrefunktion. Mindre end 1 % af den administrerede dosis blev fjernet ved dialyse.

*Patienter med leverinsufficiens*

En ca. 2-3 gange stigning i ciclosporins eksponering kan ses hos patienter med leverinsufficiens. I et studie af patienter med svær leversygdom med biopsipåvist cirrose var den terminale halveringstid 20,4 timer (interval fra 10,8 til 48,0 timer) sammenlignet med 7,4 til 11,0 timer hos raske forsøgspersoner.

Pædiatrisk population

Farmakokinetiske data fra pædiatriske patienter behandlet med ciclosporin er meget begrænset. Hos 15 nyretransplanterede patienter i alderen 3-16 år, var ciclosporins fuldblodsclearance efter intravenøs administration af ciclosporin 10,6±3,7 ml/min/kg (assay: Cyclo- trac specifik RIA). I et studie med 7 nyretransplanterede patienter i alderen 2-16 år, varierede ciclosporins clearance fra 9,8-15,5 ml/min/kg. Hos 9 levertransplanterede patienter i alderen 0,65-6 år, var clearance 9,3±5,4 ml/min/kg (assay: HPLC). Sammenlignet med voksne transplantationspopulationer er forskellen i biotilgængelighed mellem oral ciclosporin hos børn sammenlignelig med det, der blev observeret hos voksne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Ciclosporin udviste ingen teratogene virkninger i rotter og kaniner med oral administration (op til 300 mg/kg/dag). Ciclosporin var embryo- og føtotoksisk, hvilket var indikeret ved øget prænatal og postnatal dødelighed og reduceret fostervægt sammen med relateret nedsat knogledannelse. NOEL er under MHRD baseret på legemsoverflade. Drægtige rotter, doseret intravenøst med ciclosporin 6 og 12 mg/kg/dag (mindre end MHRD baseret på legemsoverflade), bar fostre med øget incidens af ventrikel septum defekt.

I to publicerede videnskabelige studier viste kaniner eksponeret for ciclosporin *in utero* (10 mg/kg/dag subkutant) nedsat antal nefroner, renal hypertrofi, systemisk hypertension og progressivt nedsat nyrefunktion op til en alder på 35 uger. Disse fund er ikke set hos andre arter, og deres relevans for mennesker er ukendt.   
  
I et peri- og postnatalt udviklingsstudie i rotter, øgede ciclosporin præ- og postimplantations dødelighed hos afkom og reducerede vægtforøgelse hos overlevende unger ved højeste dosis på 45 mg/kg/dag. NOEL er undre MHRD baseret på legemsoverflade.   
  
I et fertilitetsstudie i rotter blev der ikke demonstreret påvirkning af fertilitet og reproduktion i han- og hunrotter ved op til 15 mg/kg/dag (mindre end MHRD baseret på legemsoverflade).

Ciclosporin var testet i et antal *in vitro* og *in vivo* tests for genotoksicitet uden tegn på klinisk relevant mutagenisk potentiale.

Der blev udført carcinogenicitetsstudier på han- og hunrotter og -mus. I musestudiet, som varede 78 uger, påvistes en statistisk signifikant tendens vedrørende lymfocytiske lymfomer hos hunmus ved en dosis på 1, 4 og 16 mg/kg/dag og en betydeligt højere forekomst af hepatocellulære carcinomer hos hanmus, der fik middeldosis, sammenlignet med kontrolværdien. I rottestudiet, som varede 24 måneder og indebar en dosis på 0,5, 2 og 8 mg/kg/dag, oversteg øcelleadenomer i pancreas kontrolværdien betydeligt ved den lave dosis. Hepatocellulære carcinomer og øcelleadenomer i pancreas var ikke dosisrelateret.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold:

Ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret

Glycerolmonolinoleat

Diethylenglycolmonoethylether

Ethanol, vandfri

D,L-α-tocopherol

Kapselskal:

**10 mg**

Gelatine

Glycerol (85 procent)

Sorbitol, flydende (ikke-krystalliserende) (E420)

Glycin

Titandioxid (E171)

Paraffinolie, tynd

**25 mg + 50 mg**

Gelatine

Glycerol

Sorbitol, flydende (ikke-krystalliserende) (E420)

Glycin

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

Paraffinolie, tynd

**100 mg**

Gelatine

Glycerol

Sorbitol, flydende (ikke-krystalliserende) (E420)

Glycin

Titandioxid (E171)

Brun jernoxid (E172)

Paraffinolie, tynd

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30°C. Må ikke fryses. Opbevares i original emballage for at beskytte mod lys og fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA/Alu/PVC – Aluminium blisterpakninger.

Pakningsstørrelser á: 20, 30, 50, 50x1, 60, 60x1, 90, 100 bløde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Teva B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Holland

**Repræsentant**

Teva Denmark A/S

Vandtårnsvej 83A

2860 Søborg

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

10 mg: 50450

25 mg: 50451

50 mg: 50452

100 mg: 50453

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. september 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

10. juni 2024