

12. december 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Menelri, bløde kapsler**

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

 31003

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Menelri

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

*Ethanol*

25 mg: 25 mg/kapsel.

50 mg: 50 mg/kapsel.

100 mg: 100 mg/kapsel.

*Propylenglycol*

25 mg: 46,42 mg/kapsel.

50 mg: 90,36 mg/kapsel.

100 mg: 148,31 mg/kapsel.

*Ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret*

25 mg: 101,25 mg/kapsel

50 mg: 202,5 mg/kapsel

100 mg: 405,0 mg/kapsel

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Bløde kapsler

25 mg

Blå-grå, oval, blød gelatinekapsel med teksten “NVR 25mg” i rødt.

Længde: Maks. 14,0 mm.

Diameter: Maks. 8,2 mm.

50 mg

Gul-hvid, aflang, blød gelatinekapsel med teksten “NVR 50mg” i rødt.

Længde: Maks. 21,9 mm.

Diameter: Maks. 8,5 mm.

100 mg

Blå-grå, aflang, blød gelatinekapsel med teksten “NVR 100mg” i rødt.

Længde: Maks 27,7 mm.

Diameter: Maks. 9,5 mm.

**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 fået andre immunsuppressiva.

*Knoglemarvstransplantation*

Forebyggelse af graftafstødning efter allogen knoglemarvs- og stamcelletransplantation.

Forebyggelse eller behandling af *graft-versus-host*-sygdom (GVHD).

Andre indikationer end transplantation

*Endogen uveitis*

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

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

*Nefrotisk syndrom*

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

Menelri kan bruges til at inducere og opretholde remission. Det kan også bruge til at opretholde steroidinduceret remission, hvorved steroid kan seponeres.

*Reumatoid artrit*

Behandling af svær, aktiv reumatoid artrit.

*Psoriasis*

Behandling af svær psoriasis hos patienter, hvor konventionel behandling er uhensigtsmæssig eller ineffektiv.

*Atopisk dermatitis*

Menelri er indiceret til patienter med svær atopisk dermatitis, hvor systemisk behandling er nødvendig.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosisintervallerne for oral administration er udelukkende tiltænkt som retningslinjer.

Den daglige dosis Menelri skal fordeles på 2 doser, der gives jævnt fordelt på dagen. Det anbefales, at Menelri administreres efter et konsistent skema med hensyn til tidspunkt på dagen og i forhold til måltider.

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

Transplantation

*Transplantation af solide organer*

Behandling med Menelri skal påbegyndes inden for 12 timer før operationen med en oral dosis på 10-15 mg/kg fordelt på 2 doser. Denne døgndosis bør opretholdes 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 vedligeholdelsesdosis på ca. 2-6 mg/kg fordelt på 2 doser er nået.

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

*Knoglemarvstransplantation*

Initialdosis bør indgives dagen før transplantationen. Generelt foretrækkes intravenøs infusion af ciclosporin koncentrat til infusionsvæske i denne forbindelse. Den anbefalede intravenøse dosis er 3-5 mg/kg/dag. Infusion fortsætter i dette dosisniveau i den nærmeste post-transplantale periode i op til 2 uger, før der skiftes over til oral vedligeholdelsesbehandling med Menelri i en daglig dosis på ca. 12,5 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser.

Vedligeholdelsesbehandlingen fortsættes i mindst 3 måneder (helst i 6 måneder), før dosis gradvist reduceres til nul 1 år efter transplantationen.

Hvis Menelri bruges som initialbehandling, er den anbefalede orale daglig dosis 12,5-15 mg/kg fordelt på 2 doser med start på dagen inden transplantation.

Højere doser af Menelri eller brug af ciclosporin intravenøs behandling kan være nødvendig i tilfælde af gastrointestinale forstyrrelser, som kan medføre nedsat absorption.

Hos visse patienter opstår 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 den vedligeholdelsesdosis, som tidligere var tilfredsstillende. Lave doser Menelri skal anvendes til behandling af let, kronisk GVHD.

Andre indikationer end transplantation

Når Menelri anvendes til andre, godkendte indikationer end transplantation, skal følgende generelle bestemmelser overholdes:

Inden påbegyndelse af behandlingen skal der etableres et pålideligt *baseline*-niveau for 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 Menelri kan påvirke nyrefunktionen, er det nødvendigt at vurdere nyrefunktionen hyppigt. Hvis e-GFR nedsættes mere end 25 % i forhold til *baseline*-niveau ved mere end en måling, skal Menelri dosis reduceres med 25-50 %. Hvis e-GFR nedsættes mere end 35 % af *baseline*-niveau, skal yderligere reduktion af Menelri dosis overvejes. Disse anbefalinger gælder, selvom patientens værdier stadig ligger inden for laboratoriets normale interval. Hvis dosisreduktion ikke er tilstrækkeligt til at forbedre e-GFR inden for en måned, skal behandlingen med Menelri stoppes (se pkt. 4.4).

Regelmæssig monitorering af blodtryk er nødvendigt.

Bestemmelsen af bilirubin og parametre til vurdering af leverfunktionen er nødvendig inden behandlingsstart, og tæt 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 Menelri administreres sammen med lægemidler, 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 indgift. Hvis ciclosporin koncentrat til infusionsvæske bruges, skal forsigtighed udvises, således at der administreres en passende intravenøs dosis, svarende til den orale dosis. Det anbefales at konsultere en læge med erfaring i anvendelse af ciclosporin.

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

Ved 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 Menelri 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.

I refraktære tilfælde kan dosis øges til 7 mg/kg/dag i en begrænset periode.

Der kan suppleres med systemisk kortikosteroid i en dosis på 0,2‑0,6 mg prednison/kg/dag eller ækvivalent behandling, hvis Menelri ikke er tilstrækkeligt til at fremkalde initial remission eller til at modvirke inflammatoriske episoder i øjet. Efter 3 måneder kan kortikosteroid nedtrappes til den laveste effektive dosis.

Ved vedligeholdelsesbehandlingreduceres dosis langsomt til det laveste effektive niveau. I remissionsfaserne må den ikke overstige 5 mg/kg/dag.

Infektiøses årsager til uveitis skal udelukkes, før immunsuppressiva kan anvendes.

*Nefrotisk syndrom*

Tilfremkaldelse af remissiongives den anbefalede dosis i 2 orale doser.

Hvis nyrefunktionen (bortset fra proteinuri) er normal, er den anbefalede daglige 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 Menelri med lave, orale doser kortikosteroid anbefales, hvis virkningen af Menelri alene ikke er tilstrækkelig, særligt hos steroidresistente patienter.

Tid til forbedring varierer fra 3 til 6 måneder afhængigt af typen af glomerulopati. Hvis der ikke er observeret bedring efter denne forbedringsperiode, bør Menelri seponeres.

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

Ved 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 dosis gradvist øges afhængigt af tolerabilitet, men bør ikke overstige 5 mg/kg/dag. For at opnå fuld terapeutisk effekt kan det være nødvendigt at behandle med Menelri i op til 12 uger.

Ved vedligeholdelsesbehandlingtitreres dosis individuelt til det laveste effektive niveau afhængigt af tolerabilitet.

Menelri kan anvendes sammen med en lav dosis af kortikosteroider og/eller non-steroide antiinflammatoriske stoffer (NSAID’er) (se pkt. 4.4). Menelri 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 Menelri fordelt på 2 doser, som kan forhøjes afhængigt af tolerabilitet.

*Psoriasis*

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

Initialdoser på 5 mg/kg/dag er berettiget hos patienter, hvis tilstand hurtigt skal forbedres. Når der er opnået en tilfredsstillende respons, kan Menelri seponeres, og efterfølgende tilbagefald kan behandles med Menelri i den tidligere effektive dosis. Hos visse patienter kan kontinuerlig vedligeholdelsesbehandling være nødvendig.

Ved vedligeholdelsesbehandlingtitreres dosis individuelt til det laveste effektive niveau, og dosis bør ikke overstige 5 mg/kg/dag.

*Atopisk dermatitis*

Opstart af Menelri behandling skal foretages af en læge med erfaring i at diagnosticere og behandle atopisk dermatitis. Behandling af denne tilstand skal 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 dosis hurtigt øges, men bør ikke overstige 5 mg/kg/dag. I meget svære tilfælde opnås hurtig og tilstrækkelig sygdomskontrol med større sandsynlighed med en initialdosis på 5 mg/kg/dag. Når der er opnået tilfredsstillende respons, bør dosis gradvist reduceres og Menelri om muligt seponeres. Et efterfølgende tilbagefald kan behandles med endnu et behandlingsforløb med Menelri.

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

Skift fra Sandimmun orale formuleringer til Menelri

De tilgængelige data indikerer, at efter et 1:1-skift fra oral Sandimmun til oral Menelri er dal-koncentrationerne af ciclosporin i fuldblod sammenlignelige. Hos mange patienter kan der dog ses højere peak-koncentrationer (Cmax) og øget eksponering 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 Menelri mindre varierende, og korrelationen mellem dal-koncentration og eksponering for ciclosporin (i forhold til AUC) er bedre end ved oral Sandimmun.

Da skiftet fra oral Sandimmun til oral Menelri kan medføre en øget eksponering for ciclosporin, skal følgende regler overholdes:

Hos transplantationspatienter skal oral Menelri indledes med den samme daglige dosis, som tidligere blev anvendt ved oral Sandimmun. Dal-koncentrationen af ciclosporin i fuldblod skal initialt monitoreres inden for 4-7 dage efter skiftet til oral Menelri. Desuden skal kliniske sikkerhedsparametre, som f.eks. nyrefunktion og blodtryk, monitoreres i løbet af de første 2 måneder efter skiftet. Hvis dal-koncentrationen af ciclosporin ligger under det terapeutiske område, og/eller hvis der ses en forværring i de kliniske sikkerhedsparametre, skal dosis justeres i relation hertil.

Hos patienter, der behandles for andre indikationer end transplantation, skal behandling med oral Menelri påbegyndes med den samme daglige dosis, som blev anvendt for Sandimmun. 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 oral Sandimmun-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 dal-koncentrationen også monitoreres.

Skift mellem orale formuleringer af ciclosporin

Skift mellem én oral formulering af ciclosporin til en anden skal foretages under lægelig supervision, inklusive monitorering af plasma-ciclosporin for transplantationspatienter.

Særlige populationer

*Patienter med nyreinsufficiens*

Alle indikationer

Ciclosporin udskilles kun minimalt renalt, 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, bør 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, bør 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 for at holde plasmaværdierne inden for det anbefalede målområde (se pkt. 4.4 og 5.2) og det anbefales, at blodkoncentrationen af ciclosporin 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.

Anvendelse af Menelri hos børn til andre indikationer end transplantation kan ikke anbefales, bortset fra til nefrotisk syndrom (se pkt. 4.4).

*Ældre patienter (65 år og derover)*

Erfaring med Menelri hos ældre patienter er begrænset.

I kliniske studier med oral ciclosporin til behandling af reumatoid artrit udviklede patienter på 65 år eller derover hyppigere systolisk hypertension på behandlingen og havde hyppigere stigning i serumkreatinin på ≥50 % i forhold til *baseline* efter 3-4 måneders behandling.

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

Administration

Oral anvendelse

Menelri kapsler 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 multilægemiddel-effluks-transporteren P-glykoprotein (P-gp) eller organisk aniontransporter-proteiner (OATP), og 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**

Medicinsk supervision

Menelri bør kun ordineres af læger med erfaring i immunsuppressiv behandling, og som kan udføre tilstrækkelig opfølgning, inklusive regelmæssig fuld, objektiv undersøgelse, måling af blodtryk og kontrol af laboratoriemæssige sikkerhedsparametre. Transplantationspatienter, som behandles med dette lægemiddel, bør overvåges på afdelinger med tilstrækkelig laboratoriekapacitet og understøttende medicinsk udstyr. 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 immunsuppressiva øger ciclosporin risikoen for udvikling af lymfomer og andre maligniteter, især i huden. Den øgede risiko synes at være relateret til graden og varigheden af immunosuppression og ikke til anvendelse af specifikke stoffer.

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

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

Infektioner

Som andre immunsuppressiva prædisponerer ciclosporin patienterne for udvikling af 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-virus-associeret progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), er set hos patienter i ciclosporinbehandling. Disse tilstande ses typisk hos patienter, som er svært immunsupprimeret, og bør derfor overvejes differentialdiagnostisk hos immunsuprimerede patienter med samtidig svigtende nyrefunktion eller neurologiske symptomer. Alvorlige og/eller dødelige tilfælde er blevet rapporteret. Effektiv forebyggende og terapeutiske tiltag kræves derfor, især hos patienter i langvarig behandling med flere immunsuppressiva.

Renal toksicitet

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

Hepatotoksicitet

Menelri kan også forårsage dosisrelaterede, reversible stigninger i serumbilirubin og i leverenzymer (se pkt. 4.8). Der har været velunderbyggede og spontane rapporter om 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 administration af medicin med hepatotoksisk potentiale. I nogle tilfælde, især hos transplanterede patienter, er der rapporteret om dødeligt udfald (se pkt. 4.8). Tæt monitorering af parametre til vurdering af 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 omhu.

Monitorering af ciclosporinkoncentrationen (se pkt. 4.2)

Når transplantationspatienter behandles med Menelri, er rutinemæssig monitorering af ciclosporinkoncentrationen 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 den indledende terapistyring hos levertransplanterede patienter skal enten det specifikke monoklonale antistof anvendes 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 ikke-transplanterede patienter anbefales lejlighedsvis monitorering af ciclosporinkoncentrationsen, f.eks. når Menelri 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 Menelri skal blodtrykket måles regelmæssigt. Hvis der opstår hypertension, skal der iværksættes passende antihypertensiv behandling. Der bør anvendes antihypertensiva, som ikke interfererer med ciclosporins farmakokinetik, f.eks. isradipin (se pkt. 4.5).

Forhøjede blodlipider

Da det er rapporteret, at Menelri inducerer en lille, reversibel stigning i blodlipider, 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 magnesiumtilskud.

Hyperurikæmi

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med hyperurikæmi.

Levende, svækkede vacciner

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-glykoprotein (se pkt. 4.5). Patientens kliniske tilstand bør overvåges tæt. Det kan være nødvendigt at overvåge indholdet af ciclosporin i blodet og justere dosen af ciclosporin.

Der skal monitoreres for nefrotoksicitet, når behandling med ciclosporin startes, når der samtidig administreres lægemidler, der øger ciclosporinniveauet, eller stoffer, der udviser nefrotoksisk synergi (se pkt. 4.5).

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

Ciclosporin hæmmer CYP3A4, multilægemiddel-effluks-transporteren P-glykoprotein og organisk aniontransporter-proteiner (OATP) og kan ved samtidig administration øge plasmakoncentrationen af lægemidler, som er substrater for dette enzym og/eller transporter. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration, eller samtidig administration af sådanne lægemidler bør undgås (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 visse statiner skal undgås i overensstemmelse med produktinformationen. Statinbehandling skal midlertidigt afbrydes eller seponeres hos patienter med tegn og symptomer på myopati og hos patienter med risikofaktorer, der prædisponerer til alvorlig nyreskade, inklusive nyresvigt, sekundært til rabdomyolyse (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 i 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 (med undtagelse af patinter med nefrotisk syndrom med tilladelig grad af nedsat nyrefunktion), hypertension der ikke er i kontrol, infektioner der ikke er i kontrol, eller nogen form for malignitet bør ikke få ciclosporin.

Før behandlingsstart skal en pålidelig vurdering af *baseline* for nyrefunktionen etableres ved 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

Menelri 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 Menelri hos børn med endogen uveitis.

Yderligere forsigtighedsregler ved nefrotisk syndrom

Patienter med abnorm nyrefunktion ved *baseline* behandles initialt med 2,5 mg/kg/dag og skal monitoreres meget nøje.

Hos visse patienter kan det være svært at opdage nedsat nyrefunktion forårsaget af Menelri, 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 Menelri, uden serumkreatinin er steget. Nyrebiopsi bør overvejes hos patienter med steroidafhængig nefropati med minimale ændringer, som er behandlet med Menelri i over 1 år.

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

Yderligere forsigtighedsregler ved reumatoid artrit

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 kontroller, når Menelri-dosis øges, eller hvis der samtidig iværksættes behandling med et NSAID, eller hvis dosis heraf øges.

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

Som med andre langvarige immunsuppressive behandlinger skal en øget risiko for lymfoproliferative sygdomme tages i betragtning. Pga. nefrotoksisk synergi skal der udvises særlig forsigtighed, hvis Menelri anvendes sammen med methotrexat.

Yderligere forsigtighedsregler ved psoriasis

Menelri skal seponeres, hvis der opstår hypertension under behandlingen, og den ikke kan kontrolleres med passende behandling.

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

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

Der er rapporteret udvikling af maligniteter (især i huden) hos psoriasispatienter i behandling med ciclosporin såvel som hos psoriasispatienter i behandling med konventionelle immunsuppressiva. 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 Menelri påbegyndes. Patienter med maligne eller præmaligne forandringer i huden bør kun behandles med Menelri efter passende behandling af disse læsioner, og kun hvis der ikke er andre muligheder for vellykket behandling.

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

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

Yderligere forsigtighedsregler ved atopisk dermatitis

Menelri skal seponeres, hvis der opstår hypertension under behandlingen, og den ikke kan kontrolleres med passende behandling.

Der er kun begrænset erfaring med brug af Menelri 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 behandling med ciclosporin, skal den monitoreres regelmæssigt.

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

Aktive herpes simplex-infektioner skal være overstået, før behandling med Menelri 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 Menelri, men bør kontrolleres med passende antibakterielle midler. Oral erythromycin er kendt for potentielt at øge ciclosporins plasmakoncentrationen (se pkt. 4.5.) og bør derfor undgås. Hvis der ikke er noget alternativ, anbefales det nøje at monitorere plasma–ciclosporin og nyrefunktionen og for bivirkninger af ciclosporin.

Patienter, der behandles med Menelri, bør ikke samtidig få behandling med UV-B-bestråling eller PUVA-fotokemoterapi.

Pædiatrisk anvendelse ved andre indikationer end transplantation

Der findes ikke tilstrækkelig erfaring med brug af Menelri, undtagen ved behandling af nefrotisk syndrom. Det anbefales ikke til brug hos børn under 16 år ved andre indikationer end transplantation, undtagen nefrotisk syndrom.

Særlige hjælpestoffer: Ethanol

*25 mg kapsel:*

Dette lægemiddel indeholder 25 mg ethanol i hver kapsel. Dette svarer til mindre end 1 ml øl eller 1 ml vin.

Dette lægemiddel indeholder 46,42 mg propylenglycol i hver kapsel. Samtidig administration med et hvilket som helst substrat for alkoholdehydrogenase, som ethanol, kan inducere alvorlige bivirkning hos neonatale.

*50 mg kapsel:*

Dette lægemiddel indeholder 50 mg ethanol i hver kapsel. Dette svarer til mindre end 2 ml øl eller 1 ml vin.

Dette lægemiddel indeholder 90,36 mg propylenglycol i hver kapsel. Samtidig administration med et hvilket som helst substrat for alkoholdehydrogenase, som ethanol, kan inducere alvorlige bivirkning hos neonatale.

*100 mg kapsel:*

Dette lægemiddel indeholder 100 mg ethanol i hver kapsel. Dette svarer til mindre end 3 ml øl eller 1 ml vin.

Dette lægemiddel indeholder 148,31 mg propylenglycol i hver kapsel. Samtidig administration med et hvilket som helst substrat for alkoholdehydrogenase, som ethanol, kan inducere alvorlige bivirkning hos neonatale.

Den mindre mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen nævneværdig effekt.

Særlige hjælpestoffer: Ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret

Dette lægemiddel indeholder ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret, som kan give mavebesvær og diarré.

Særlige hjælpestoffer: Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**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 rapporteret, anføres nedenfor de lægemidler, hvor interaktionen er tilstrækkeligt underbygget og anses for at have klinisk betydning.

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

Ciclosporin hæmmer også CYP3A4, multilægemiddel-effluks-transporteren P-glykoprotein og organisk aniontransporter-proteiner (OATP) og kan øge plasmaniveauet af samtidigt administrerede lægemidler, der er substrater for dette enzym og/eller transporter.

Lægemidler, hvorom det vides, at de reducerer eller øger ciclosporins biotilgængelighed: Det er nødvendigt jævnligt at måle ciclosporinkoncentrationen hos transplanterede patienter, og om nødvendigt justere dosis, specielt under opstart eller seponering af samtidigt administrerede lægemidler. Hos ikke-transplanterede patienter er relationen mellem plasmakoncentration og klinisk effekt mindre etableret. Hvis lægemidler, som vides at øge ciclosporinkoncentrationen gives samtidigt, kan jævnlig vurdering af nyrefunktionen og omhyggelig overvågning for ciclosporin-relaterede bivirkninger være mere hensigtsmæssigt end måling af plasmakoncentrationen.

Lægemidler, som nedsætter ciclosporinkoncentrationen

Alle inducere af CYP3A4 og/eller P-glykoprotein forventes at nedsætte ciclosporin­koncentrationen. Eksempler på lægemidler, som reducerer ciclosporinkoncentrationen, er:

*Barbiturater, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, nafcillin, intravenøs sulfadimidin, probucol, orlistat, perikon, ticlopidin, sulfinpyrazon, terbinafin, bosentan.*

Produkter, der indeholder *Hypericum perforatum* (perikon) må ikke bruges samtidig med Menelri pga. risikoen for nedsættelse af plasmakoncentrationen af ciclosporin og dermed reduceret effekt (se pkt. 4.3).

*Rfampicin* inducerer metaboliseringen af ciclosporin i tarm og lever. Det kan være nødvendigt at øge ciclosporindosis 3-5 gange ved samtidig administration.

*Octreotid* nedsætter absorptionen af ciclosporin efter oral administration, 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-glykoprotein kan føre til øget ciclosporin­koncentration. F.eks.:

*Nicardipin, metoclopramid, oral kontraception, methylprednisolon (høj dosis), allopurinol, cholsyre og cholsyrederivater, proteasehæmmere, imatinib, colchicin, nefazodon.*

*Makrolidantibiotika:* *Erythromycin* kan øge ciclosporins eksponering 4-7 gange, nogle gange resulterende i nefrotoksicitet. *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 *telaprevir* resulterede i ca. 4,64 gange stigning i ciclosporins dosisnormaliserede eksponering (AUC).

*Amiodaron* øger ciclosporins plasmakoncentration væsentligt 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 plasmakoncentration med omkring 50 %.

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

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

*Cannabidiol (Pgp-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-glykoprotein, 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-dal-koncentrationen i fuldblod overvåges, og dosen af ciclosporin om nødvendigt justeres. Hos ikke-transplanterede 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 er vist at øge ciclosporins biotilgængelighed.

**Kombinationer med øget risiko for nefrotoksicitet**

Der skal 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).*

Under samtidig behandling med et lægemiddel, der kan udvise nefrotoksick synergi, skal nyrefunktion monitoreres tæt. Hvis signifikant nedsat nyrefunktion opstår, skal dosis af det samtidigt administrerede lægemiddel reduceres eller alternativ behandling 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).

**DAA behandling**

Ændringer i leverfunktionen pga. DAA behandling, relateret til clearence af HCV, kan påvirke ciclosporins farmakokinetik. Monitorering og potentiel dosisjustering af ciclosporin anbefales for at sikre fortsat effekt.

**Ciclosporins effekt på andre lægemidler**

Ciclosporin hæmmer CYP3A4, multilægemiddel-effluks-transporteren P-glykoprotein (P-gp) og organisk aniontransporter-proteiner (OATP). Samtidig administration af lægemidler, der er substrater for Cyp3A4, P-gp og OATP, og ciclosporin kan øge plasmakoncentrationen af samtidigt administrerede lægemidler, som er substrater af dette enzym og/eller 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 nødvendig for at sikre tidlig detektion af toksiske manifestationer af lægemidlet efterfulgt af dosisreduktion eller seponering. Ved administration sammen med ciclosporin skal dosis af statiner reduceres og brug af visse statiner skal undgås i overensstemmelse med deres produktinformation. Ændring i eksponering for almindeligt anvendte statiner ved administration sammen med ciclosporin er opsummeret i Tabel 1. Statinbehandling skal midlertidigt pauseres eller seponeres hos patienter med tegn og symptomer på myopati og hos patienter med risikofaktorer, der prædisponerer til alvorlig nyreskade, inklusive nyresvigt, sekundært til rabdomyolyse.

Tabel 1. Resumé af ændring i eksponering for almindeligt anvendte statiner ved administration sammen med ciclosporin

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Statin** | **Tilgængelige doser** | **Gange ændring i eksponering med ciclosporin** |
| 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 |

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. Den farmakokinetiske profil af ciclosporin var imidlertid 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* og ciclosporin kan resultere i øget frekvens af gingival hyperplasi sammenlignet med, når ciclosporin gives alene.

Samtidig anvendelse af *diclofenac* og ciclosporin medførte en betydelig stigning i diclofenacs biotilgængelighed, hvilket kan føre til reversibelt 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 kreatininstigning i studier, hvor der anvendtes *everolimus* eller *sirolimus* i kombination med fuld dosis af 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 signifikant stigning i serumkalium (se pkt. 4.4).

Ciclosporin kan øge plasmakoncentrationen 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).

Administration af multiple doser af *ambrisentan* og ciclosporin hos raske frivillige resulterede i en cirka 2-fold stigning i eksponeringen for ambrisentan, mens eksponeringen for ciclosporin kun var marginalt øget (ca. 10 %).

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

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

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ikke udført tilstrækkelige eller velkontrollerede kliniske studier af anvendelse af ci-closporin hos gravide kvinder. Erfaringsgrundlaget for anvendelse af ciclosporin til gravide kvinder er begrænset. Der foreligger en moderat mængde data vedrørende anvendelse af ciclosporin hos gravide kvinder efter markedsføring, herunder transplantationsregistre og publiceret litteratur hvor de fleste tilfælde stammer fra transplantationsmodtagere. Gravide kvinder, der får immunsuppressiv behandling efter transplantation, inklusive ciclosporin og ciclosporinholdige regimer, har øget risiko for præmatur fødsel (< 37. uge).

Embryo-føtale 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).

Menelri bør ikke anvendes under graviditet, medmindre de mulige fordele for moderen opvejer de mulige risici for fosteret. Indholdet af ethanol i Menelri-formuleringer skal også tages med i overvejelserne hos gravide kvinder (se pkt. 4.4).

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 normale 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 den generelle befolkning. På baggrund af begrænsninger forbundet med registre og postmarketing sikkerhedsrapportering kan det ikke udelukkes, at ciclosporin kan have en mulig virkning på svangerskabshypertension, præeklampsi, infektioner eller diabetes.

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

Amning

Ciclosporin udskilles i modermælk. Mødre, som behandles med Menelri, bør ikke amme, da Menelri potentielt kan forårsage alvorlige bivirkninger hos nyfødte/spædbørn, der ammes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Menelri 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 mælkindtag, var den højeste estimerede ciclosporin dosis indtaget af et fuldt ammet spædbarn ca. 2 % af moderens vægtjusterede dosis.

Indholdet af ethanol i Menelri-formuleringer skal også tages med i overvejelserne hos ammende kvinder (se pkt. 4.4).

Fertilitet

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

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

Ikke mærkning.

Menelri kan give visuelle og neurologiske forstyrrelser (se pkt. 4.8). Menelri kan have en moderat indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der bør derfor udvises forsigtighed, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner. Der er ikke udført studier om Menelris virkning på evnen til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

Mange af ciclosporins bivirkninger er dosisafhængige og responderer på dosisreduktion. Bivirkningerne er stort set uafhængige af 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 får immunsuppressiv behandling, inklusive ciclosporin og ciclosporinholdige regimer, har øget risiko for infektioner (virus-, bakterie-, svampe- og parasitinfektioner) (se pkt. 4.4). Både generaliserede 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 leukoenfalopati (PML). Alvorlige og/eller dødelige tilfælde er blevet rapporteret.

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

Patienter, der får immunsuppressiv behandling, inklusive ciclosporinholdige regimer, har øget risiko for at udvikle lymfomer eller lymfoproliferative sygdomme og andre maligniteter, specielt i huden. Hyppigheden af maligniteter øges med intensiteten og varigheden af behandlingen (se pkt. 4.4). Nogle maligniteter kan være dødelige.

Tabel over lægemiddelbivirkninger fra kliniske studier.

Bivirkningerne fra kliniske studier (Tabel 1) er ordnet efter systemorganklasser i henhold til MedDRA. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne ordnet efter frekvens med de hyppigste bivirkninger først. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. Frekvenskategorien for hver bivirkning er baseret på følgende konvention (CIOMS III): Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <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 studier**

|  |
| --- |
| **Blod og lymfesystem** |
| Almindelig | Leukopeni |
| Ikke almindelig | Trombocytopeni, anæmi |
| Sjælden | Hæmolytisk uræmisk syndrom, mikroangiopatisk hæmolytisk anæmi |
| Ikke kendt\* | Trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopenisk purpura |
| **Metabolisme og ernæring** |
| Meget almindelig | Hyperlipidæmi |
| Almindelig | Hyperglykæmi, appetitmangel, hyperurikæmi, hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi  |
| **Nervesystemet** |
| Meget almindelig | Tremor, hovedpine  |
| Almindelig | Kramper, paræstesi |
| Ikke almindelig | Encefalopati, inklusive posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES), tegn og symptomer som kramper, konfusion, desorientering, nedsat reaktionsevne, agitation, søvnløshed, synsforstyrrelser, kortikal blindhed, koma, parese, cerebellar ataksi |
| Sjælden | Motorisk polyneuropati |
| Meget sjælden | Optisk disk-ødem, inklusive pupilødem, muligvis med nedsat syn sekundært til benign interkraniel hypertension |
| Ikke kendt\* | Migræne |
|  |  |
| **Øre og labyrint** |  |
| Ikke kendt\* | Nedsat hørelse# |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Meget almindelig | Hypertension |
| Almindelig | Anfaldsvis ansigtsrødme |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Almindelig | Kvalme, opkastning, abdominal ubehag/smerte, diaré, gingival hyperplasi, mavesår |
| Sjælden | Pancreatitis |
| **Lever og galdeveje** |
| Almindelig | Unormal leverfunktion (se pkt. 4.4) |
| Ikke kendt\* | Hepatotoksicitet og leverskade, inklusive kolestase, gulsot, hepatitis og leversvigt undertiden med fatal udgang (se pkt. 4.4) |
| **Hud og subkutane væv** |
| Meget almindelig | Hirsutisme |
| Almindelig | Akne, hypertrikose |
| Ikke almindelig | Allergisk udslæt |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Almindelig | Myalgi, muskelkramper |
| Sjælden | Muskelsvaghed, myopati |
| Ikke kendt\* | 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 | Pyreksi, træthed |
| Ikke almindelig | Ødem, vægtøgning |

\* Bivirkninger rapporteret efter markedsføring, hvor bivirkningsfrekvensen ikke kendes, da den reelle nævner er ukendt.

# Der er efter markedsføring rapporeret om nedsat hørelse hos patienter med et højt niveau af ciclosporin.

Andre bivirkninger fra postmarketing-erfaring

Der har været velunderbyggede og spontant rapporterede tilfælde af hepatotoksicitet og leverskade, inklusive kolestase, gulsot, hepatitis og leversvigt hos patienter behandlet med ciclosporin. De fleste tilfælde omhandlede patienter med signifikante komorbiditeter, underliggende sygdomme og andre medvirkende faktorer inklusive infektiøse komplikationer og samtidig administration af medicin med hepatotoksisk potentiale. I nogle tilfælde, især hos transplanterede patienter, er der rapporteret om dødeligt udfald (se pkt. 4.4).

Akut og kronisk nefrotoksicitet

Patienter, der får behandling med calcineurinhæmmere (CNI), herunder ciclosporin og ciclosporinindeholdende behandling, har øget risiko for akut og kronisk nefrotoksicitet. Der har været rapporter fra kliniske studier og postmarketing, relateret til brug af Menelri. Tilfælde af akut nefrotoksicitet rapporterede forstyrrelser i ionbalancen, som f.eks. hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi og hyperurikæmi. Rapporterede kroniske, morfologiske ændringer inkluderede arteriolær hyalinose, tubulær atrofi og interstitiel fibrose (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 studier har omfattet børn fra 1 år med anvendelse af ciclosporin i standarddoser med en sikkerhedsprofil svarende til sikkerhedsprofilen hos 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

**4.9 Overdosering**

LD50 for oral ciclosporin er 2.329 mg/kg hos mus, 1.480 mg/kg hos rotter og >1.000 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 akut 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, døsighed, hovedpine, takykardi og hos nogle patienter en moderat svær, reversibelt nedsat nyrefunktion. Der er imidlertid rapporteret alvorlige forgiftningssymptomer hos for tidligt fødte spædbørn efter utilsigtet parenteral overdosering af ciclosporin.

Behandling

I alle tilfælde af overdosering skal der tages generelle understøttende forholdsregler, og symptomatisk behandling iværksættes. Fremkaldelse af opkastning og maveskylning kan være en fordel inden for de først par timer efter oral indtagelse. Ciclosporin er kun dialyserbart i lille udstrækning og udskilles ikke ved hæmoperfusion med aktivt kul.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunosuppressiva, calcineurinhæmmere, ATC-kode: L04AD01.

Ciclosporin (også kaldet ciclosporin A) er et cyklisk polypeptid, som består af 11 aminosyrer. Det er et potent immunsuppressivt stof, som hos dyr øger overlevelsen af allogene transplantationer af hud, hjerte, nyre, pancreas, knoglemarv, tyndtarm og lunge. Studier viser, at ciclosporin hæmmer udviklingen af cellemedierede reaktioner, inklusive allograft immunitet, forsinket kutan overfølsomhed, eksperimentel allergisk encefalomyelitis, Freunds adjuvansartritis, *graft-versus-host*-sygdom (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 de hvilende lymfocytter i fase G0 eller G1 i cellecyklussen og hæmmer den antigentriggerede frigivelse af lymfokiner fra aktiverede T-celler.

Al foreliggende evidens tyder på, at ciclosporin virker specifikt og reversibelt på lymfocytter. I modsætning til cytostatika undertrykker ciclosporin ikke hæmopoiesen og har ingen indvirkning på fagocytters 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 hos 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 er vist effektivt ved steroidafhængig nefrotisk syndrom.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

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

Administration af Menelri resulterede i 59 % højere Cmax og ca. 29 % højere biotilgængelighed sammenlignet med Sandimmun. De tilgængelige data indikerer, at efter 1:1 skift fra Sandimmun bløde kapsler til Menelri bløde kapsler er dal-koncentrationerne i fuldblod sammenlignelige og forbliver inden for det terapeutiske område. Administration af Menelri forbedrer dosislineariteten for ciclosporineksponering (AUCB). Det giver en mere ensartet absorptionsprofil med mindre inflydelse fra samtidig fødeintagelse eller døgnrytme sammenlignet med Sandimmun.

Fordeling

Ciclosporin distribueres hovedsageligt uden for blodvolumen, med et gennemsnitligt tilsyneladende fordelingvolumen 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 erytrocytter. I plasma er ca. 90 % bundet til proteiner, hovedsageligt lipoproteiner.

Biotransformation

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

Elimination

Elimination er hovedsageligt biliær; kun 6 % af den orale dosis udskilles med urinen; kun 0,1 % udskilles uomdannet.

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). Elimineringshalveringstiden hos nyretransplanterede patienter var ca. 11 timer med et interval på 4 til 25 timer.

Særlige populationer

*Patienter med nyreinsufficiens*

I et studie med patienter med terminal 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 med patienter med svær leversygdom med biopsiverificeret 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 begrænsede. Hos 15 nyretransplanterede patienter i alderen 3-16 år var ciclosporins fuldblodsclearance efter intravenøs administration af Sandimmun 10,6±3,7 ml/min/kg (analyse: Cyclo-trac specifik RIA). I et studie med 7 nyretransplanterede patienter i alderen 2-16 år varierede ciclosporins clearance fra 9,8 til 15,5 ml/min/kg. Hos 9 levertransplanterede patienter i alderen 0,6-5,6 år var clearance 9,3±5,4 ml/min/kg (analyse: HPLC). Sammenlignet med voksne transplantationspopulationer er forskellen i biotilgængelighed mellem ciclosporin og Sandimmun 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 reduceret forstervægt sammen med relateret forsinket knogledannelse. NOEL (No Observed Effect Level) -værdierne er under den maksimale anbefalede humane dosis (MRHD) baseret på legemsoverfladeareal (BSA). Drægtige rotter, som fik intravenøs ciclosporin 6 og 12 mg/kg/dag (mindre end MRHD baseret på BSA), havde 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 progressiv nyreinsufficient op til en alder på 35 uger. Disse fund er ikke set hos andre arter, og deres relevans for mennesker er ukendt.

I et studie af den prænatale og postnatale udvikling hos 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 under MRHD baseret på BSA.

I et fertilitetsstudie i rotter blev der ikke observeret nogen påvirkning af fertiliteten eller reproduktionsevnen hos han- og hunrotter ved op til 15 mg/kg/dag (mindre end MRHD baseret på BSA).

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

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

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

All-rac alfa-tocopherol

Ethanol, vandfri

Propylenglycol

Majsolie-mono-di-triglycerider

Ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret

Kapselskal

Titandioxid (E171)

Jernoxid, sort (E172) (kun 25 mg og 100 mg)

Glycerol 85 %

Propylenglycol

Gelatine

Blæk

Carminsyre (E120)

Aluminiumchloridhexahydrat

Natriumhydroxid

Propylenglycol

Hypromellose type 2910

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Øget temperatur op til 30 °C i maksimalt 3 måneder påvirker ikke produktets kvalitet.

Opbevares i original emballage for at beskytte mod fugt.

Menelri kapsler skal opbevares i blisterpakningen indtil brug. Når en blister åbnes, vil en karakteristisk lugt være mærkbar. Dette er normalt og betyder ikke, at der er noget i vejen med kapslen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

25 mg, 50 mg og 100 mg

PA/Alu/PVC-Alu blister og perforeret enkeltdosisblister med dobbelt-sidet aluminium, bestående af aluminiumsfolie i bunden og på toppen.

*Pakningsstørrelser*

Blister: 20, 30, 50, 55, 60, 90, 100, 250 og 300 bløde kapsler.

Enkeltdosisblister: 50×1 og 60×1 bløde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

25 mg: 60467

50 mg: 60468

100 mg: 60469

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 9. april 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 12. december 2024