1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neoral-Sandimmun 10 mg zachte capsules
Neoral-Sandimmun 25 mg zachte capsules
Neoral-Sandimmun 50 mg zachte capsules
Neoral-Sandimmun 100 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 10 mg ciclosporine.

Hulpstoffen met bekend effect:
Ethanol: 10 mg/capsule. Neoral-Sandimmun zachte capsules bevatten 11,8% v/v ethanol (9,4% m/v).
Propyleenglycol: 20,84 mg/capsule.
Macrogolglycerolhydroxystearaat/Polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie: 40,5 mg/capsule.

Elke capsule bevat 25 mg ciclosporine.

Hulpstoffen met bekend effect:
Ethanol: 25 mg/capsule. Neoral-Sandimmun zachte capsules bevatten 11,8% v/v ethanol (9,4% m/v).
Propyleenglycol: 46,42 mg/capsule.
Macrogolglycerolhydroxystearaat/Polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie: 101,25 mg/capsule.

Elke capsule bevat 50 mg ciclosporine.

Hulpstoffen met bekend effect:
Ethanol: 50 mg/capsule. Neoral-Sandimmun zachte capsules bevatten 11,8% v/v ethanol (9,4% m/v).
Propyleenglycol: 90,36 mg/capsule.
Macrogolglycerolhydroxystearaat/Polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie: 202,5 mg/capsule.

Elke capsule bevat 100 mg ciclosporine.

Hulpstoffen met bekend effect:
Ethanol: 100 mg/capsule. Neoral-Sandimmun zachte capsules bevatten 11,8% v/v ethanol (9,4% m/v).
Propyleenglycol: 148,31 mg/capsule.
Macrogolglycerolhydroxystearaat/Polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie: 405,0 mg/capsule.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, zacht

Geelwitte, ovale, zachte gelatinecapsules, bedrukt met “NVR 10” in het rood.
Blauwgrijze, ovale, zachte gelatinecapsules, bedrukt met “NVR 25mg” in het rood.
Geelwitte, langwerpige, zachte gelatinecapsules, bedrukt met “NVR 50mg” in het rood.
Blauwgrijze, langwerpige, zachte gelatinecapsules bedrukt met “NVR 100mg” in het rood.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Transplantatie-indicaties
Transplantatie van solide organen
Preventie van transplantaatafstoting na transplantatie van solide organen.

Behandeling van cellulaire transplantaatafstoting bij patiënten die voorheen andere immunosuppressiva hebben gekregen.

Beenmergtransplantatie
Preventie van transplantaatafstoting na allogene beenmerg- en stamceltransplantatie.

Profylaxe of behandeling van "graft-versus-host-disease" (GVHD).

Niet-transplantatie-indicaties
Endogene uveïtis
Behandeling van visusbedreigende intermediaire uveïtis of uveïtis posterior van niet-infectieuze oorsprong bij patiënten bij wie de conventionele behandeling heeft gefaald of wanneer deze onaanvaardbare bijwerkingen veroorzaakte.

Behandeling van Behçet-uveïtis met herhaaldelijke ontstekingsaanvallen ter hoogte van de retina bij patiënten zonder neurologische verschijnselen.

Nefrotisch syndroom
Steroïd-afhankelijk en steroïd-resistent nefrotisch syndroom ten gevolge van primaire glomerulaire ziekten, zoals "minimal change" nefropathie, focale en segmentale glomerulosclerose of membraneuze glomerulonefritis.

Neoral-Sandimmun kan gebruikt worden om remissies te induceren en te handhaven. Het kan ook gebruikt worden om een met steroïden verkregen remissie te handhaven, zodat de behandeling met steroïden kan worden stopgezet.

Reumatoïde artritis
Behandeling van ernstige, actieve reumatoïde artritis.

Psoriasis
Behandeling van ernstige psoriasis bij patiënten bij wie de gebruikelijke therapie niet geschikt is of niet werkzaam is.

Atopische dermatitis
Neoral-Sandimmun is geïndiceerd bij patiënten met ernstige atopische dermatitis, wanneer een systemische behandeling vereist is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De aangegeven doseringen voor orale toediening zijn uitsluitend als richtlijn bedoeld.

De totale dagdosis van Neoral-Sandimmun dient verdeeld in twee afzonderlijke doses, gelijk verdeeld over de dag, te worden toegediend. Het wordt aanbevolen om Neoral-Sandimmun toe te dienen volgens een constant schema wat betreft het tijdstip en in relatie tot de maaltijden.

Neoral-Sandimmun mag alleen worden voorgeschreven door of in nauwe samenwerking met een arts die ervaring heeft met immunosuppressieve behandelingen en/of orgaantransplantatie.

Transplantatie
Transplantatie van solide organen

De behandeling met Neoral-Sandimmun moet gestart worden binnen de 12 uur voorafgaand aan de chirurgische ingreep, met een dosis van 10 tot 15 mg/kg toegediend in twee afzonderlijke doses. Deze dosis moet worden aangehouden als de dagelijkse dosis gedurende 1 tot 2 weken na de ingreep en daarna geleidelijk worden verminderd aan de hand van de bloedwaarden in overeenstemming met lokale immunosuppressieve protocollen tot een aanbevolen onderhoudsdosis is bereikt van ongeveer 2 tot 6 mg/kg, toegediend in twee afzonderlijke doses.

Wanneer Neoral-Sandimmun wordt toegediend samen met andere immunosuppressiva (bv. met corticosteroïden of als onderdeel van een drie- of viervoudige geneesmiddelentherapie), kunnen lagere doses gebruikt worden (bv. 3 tot 6 mg/kg toegediend in 2 afzonderlijke doses voor de initiële behandeling).

Beenmergtransplantatie
De initiële dosis moet gegeven worden op de dag vóór de transplantatie. In de meeste gevallen wordt hiervoor de voorkeur gegeven aan Sandimmun concentraat voor oplossing voor infusie. De aanbevolen intraveneuze dosering is 3 tot 5 mg/kg/dag. De infusie wordt voortgezet met deze dosis gedurende de periode direct na de transplantatie tot twee weken, voordat overgeschakeld wordt op orale onderhoudstherapie met Neoral-Sandimmun in een dagelijkse dosis van ongeveer 12,5 mg/kg toegediend in twee afzonderlijke doses.

De onderhoudsbehandeling moet gedurende ten minste 3 maanden worden voortgezet (en bij voorkeur gedurende 6 maanden) voordat de dosis geleidelijk tot 0 verminderd wordt, 1 jaar na de transplantatie.

Wanneer Neoral-Sandimmun gebruikt wordt om de behandeling te initiëren, is de aanbevolen dagelijkse dosis 12,5 tot 15 mg/kg toegediend in twee afzonderlijke doses, te starten op de dag voor de transplantatie.

Hogere doses van Neoral-Sandimmun of Sandimmun intraveneuze behandeling kunnen noodzakelijk zijn in geval van gastro-intestinale stoornissen die de absorptie kunnen verminderen.

Bij sommige patiënten treedt GVHD op na stopzetten van de ciclosporinebehandeling, maar doorgaans reageren ze gunstig op het herstarten van de behandeling. In dergelijke gevallen moet een initiële, orale oplaaddosis van 10 tot 12,5 mg/kg gegeven worden, gevolgd door dagelijkse orale toediening van de onderhoudsdosis die voordien toereikend was. Voor de behandeling van een lichte, chronische GVHD dienen lage doses van Neoral-Sandimmun te worden toegediend.

Niet-transplantatie-indicaties
Wanneer Neoral-Sandimmun wordt gebruikt in een van de vastgestelde niet-transplantatie-indicaties, moeten de volgende algemene regels gevolgd worden:

Voor het starten van de behandeling moet een betrouwbare uitgangswaarde voor de nierfunctie bepaald worden op basis van ten minste twee metingen. De op basis van de MDRD-formule geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (gGFS) kan gebruikt worden voor de schatting van de nierfunctie bij volwassenen. Een geschikte formule moet gebruikt worden om de gGFS bij pediatrische patiënten te bepalen. Aangezien Neoral-Sandimmun de nierfunctie kan verstoren, moet de nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Als de gGFS daalt tot meer dan 25% onder de uitgangswaarde bij meer dan één meting, moet de dosis van Neoral met 25 tot 50% worden verlaagd. Als de gGFS-daling ten opzichte van de uitgangswaarde meer dan 35% bedraagt, moet een verdere verlaging van de dosis Neoral-Sandimmun worden overwogen. Deze aanbevelingen gelden zelfs als de waarden van de patiënt nog binnen de normale laboratoriumwaarden liggen. Als de gGFS een maand na de dosisreductie niet is verbeterd, moet de behandeling met Neoral-Sandimmun worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

De bloeddruk moet regelmatig gecontroleerd worden.

Voor de start van de behandeling moeten bilirubine en parameters ter bepaling van de leverfunctie worden gemeten en nauwkeurige monitoring tijdens de behandeling wordt aanbevolen. Bepaling van de serumlipiden, kalium, magnesium en urinezuur wordt aanbevolen vóór de behandeling en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling.

In niet-transplantatie-indicaties kan het relevant zijn om af en toe de ciclosporinespiegels in het bloed te meten. Dat is bijvoorbeeld het geval als Neoral-Sandimmun samen wordt toegediend met stoffen die de farmacokinetiek van ciclosporine kunnen beïnvloeden, of bij een ongewone klinische respons (zoals gebrek aan werkzaamheid of toegenomen geneesmiddelintolerantie zoals nierinsufficiëntie).

De normale toedieningsweg is via de mond. Als het concentraat voor oplossing voor infusie gebruikt wordt, moet er speciale aandacht gegeven worden aan het toedienen van een juiste intraveneuze dosis die overeenstemt met de orale dosis. Raadpleging van een arts met ervaring in het gebruik van ciclosporine is aanbevolen.

Behalve bij patiënten met visusbedreigende endogene uveïtis en bij kinderen met nefrotisch syndroom, mag de totale dagelijkse dosis nooit 5 mg/kg overschrijden.

Voor de onderhoudsbehandeling moet de laagste werkzame en goed verdragen dosis individueel worden bepaald.

Bij patiënten bij wie binnen een bepaalde termijn (zie lager voor specifieke informatie) niet voldoende respons bereikt wordt of bij wie de werkzame dosis niet verenigbaar is met de vastgestelde veiligheidsrichtlijnen, moet de behandeling met Neoral-Sandimmun worden stopgezet.

Endogene uveïtis
Om remissie te induceren, is initieel 5 mg/kg/dag, oraal toegediend in twee afzonderlijke doses, aanbevolen tot remissie van de actieve uveale inflammatie en verbetering van de gezichtsscherpte zijn bereikt. Bij moeilijke gevallen kan de dosering worden verhoogd tot 7 mg/kg/dag voor een beperkte periode.

Om een eerste remissie te bereiken of om aanvallen van oculaire inflammatie tegen te gaan, kan systemische behandeling met corticosteroïden met dagelijkse doses van 0,2 tot 0,6 mg/kg prednison of een equivalent worden toegevoegd, als Neoral-Sandimmun alleen niet volstaat. Na drie maanden mag de dosis van de corticosteroïden worden afgebouwd tot de laagste werkzame dosis.

Voor de onderhoudsbehandeling moet de dosis langzaam verlaagd worden tot de minimale werkzame dosis. Gedurende de perioden van remissie, mag dit 5 mg/kg/dag niet overschrijden.

Infectieoorzaken voor uveïtis moeten worden uitgesloten voordat immunosuppressiva kunnen worden gebruikt.

Nefrotisch syndroom
Om remissie te induceren, wordt de aanbevolen dagelijkse dosis in 2 afzonderlijke orale doses gegeven.

Indien de nierfunctie normaal is (behalve voor proteïnurie), is de aanbevolen dagelijkse dosis als volgt:
– volwassenen: 5 mg/kg

– kinderen: 6 mg/kg

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis, mag de initiële dosering 2,5 mg/kg/dag niet overschrijden.

De combinatie van Neoral-Sandimmun met lage doses orale corticosteroïden is aanbevolen indien het effect van Neoral-Sandimmun alleen onvoldoende is, in het bijzonder bij steroïd-resistente patiënten.

Het duurt 3 tot 6 maanden voor er verbetering optreedt, afhankelijk van het soort glomerulopathie. Indien er na deze verbeteringsperiode geen verbetering wordt vastgesteld, moet de behandeling met Neoral-Sandimmun worden stopgezet.

De doses moeten individueel worden aangepast naargelang de werkzaamheid (proteïnurie) en de veiligheid, maar mogen 5 mg/kg/dag bij volwassenen en 6 mg/kg/dag bij kinderen niet overschrijden.

Voor de onderhoudsbehandeling moet de dosis geleidelijk worden verlaagd tot de minimale werkzame dosis.

Reumatoïde artritis
Gedurende de eerste 6 weken van de behandeling is de aanbevolen dosering 3 mg/kg/dag oraal toegediend in 2 afzonderlijke doses. Als het effect onvoldoende is, kan de dagelijkse dosis geleidelijk worden verhoogd naargelang de tolerantie, echter zonder 5 mg/kg te overschrijden. Om een volledige doeltreffende werking te bereiken kan een 12 weken durende behandeling met Neoral-Sandimmun nodig zijn.

Voor de onderhoudsbehandeling moet de dosis individueel worden aangepast tot de minimale werkzame dosis op geleide van de tolerantie.

Neoral-Sandimmun kan worden gecombineerd met lage doses corticosteroïden en/of niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) (zie rubriek 4.4). Neoral-Sandimmun kan eveneens worden gecombineerd met lage wekelijkse doses van methotrexaat bij patiënten die onvoldoende reageren op methotrexaat alleen: de aanvangsdosering van Neoral-Sandimmun bedraagt 2,5 mg/kg/dag in twee afzonderlijke doses en kan, indien de tolerantie dit toelaat, worden verhoogd.

Psoriasis
De behandeling met Neoral-Sandimmun moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de diagnose en de behandeling van psoriasis. Gezien de variabiliteit van deze aandoening moet de behandeling op individuele basis worden toegepast. Om een remissie te induceren, is de aanbevolen startdosering 2,5 mg/kg/dag oraal toegediend in twee afzonderlijke doses. Indien er na één maand geen enkele verbetering is ingetreden, kan de dagelijkse dosis geleidelijk worden verhoogd maar dient niet hoger te zijn dan 5 mg/kg. De behandeling moet worden stopgezet als de psoriasisletsels na zes weken behandeling met 5 mg/kg per dag onvoldoende verbeterd blijken te zijn of als de werkzame dosis niet verenigbaar is met de veiligheidsrichtlijnen (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten, van wie de toestand een snelle verbetering vereist, is een begindosering van 5 mg/kg/dag gerechtvaardigd. Zodra een bevredigend effect is bereikt, mag Neoral-Sandimmun gestopt worden en een terugval kan behandeld worden door het opnieuw starten met Neoral-Sandimmun met de voordien werkzame dosis. Bij sommige patiënten kan een ononderbroken onderhoudsbehandeling nodig zijn.

Voor de onderhoudsbehandeling moeten de doses individueel worden aangepast tot de minimale werkzame dosis en mag 5 mg/kg/dag niet overschrijden.

Atopische dermatitis
De behandeling met Neoral-Sandimmun moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de diagnose en de behandeling van atopische dermatitis. Vanwege de variabiliteit van deze aandoening moet de behandeling op individuele basis worden toegepast. De aanbevolen dosering bedraagt 2,5 tot 5 mg/kg/dag, toegediend in twee afzonderlijke orale doses. Als een aanvangsdosis van 2,5 mg/kg/dag binnen twee weken niet een voldoende respons oplevert, kan deze dosis snel worden verhoogd tot een maximum van 5 mg/kg/dag. In zeer ernstige gevallen is de kans op snel en adequaat onder controle brengen van de aandoening groter met een aanvangsdosis van 5 mg/kg/dag. Zodra een bevredigende respons is bereikt, dient de dosis geleidelijk verlaagd te worden en de behandeling met Neoral-Sandimmun, indien mogelijk, te worden stopgezet. Een terugval kan worden behandeld met een nieuwe kuur van Neoral-Sandimmun.

Hoewel een 8 weken durende behandeling voldoende kan zijn om de patiënt klachtenvrij te krijgen, is aangetoond dat een één jaar durende behandeling doeltreffend is en goed wordt verdragen, mits de controlerichtlijnen worden gevolgd.

Overschakeling van orale formuleringen van Sandimmun naar orale formuleringen van Neoral-Sandimmun
De beschikbare gegevens tonen aan dat na een 1:1 omschakeling van oraal Sandimmun naar oraal Neoral-Sandimmun, de dalspiegels van ciclosporine in volbloed vergelijkbaar zijn. Bij veel patiënten kunnen echter hogere piekconcentraties (C_{max}) en een verhoogde blootstelling aan het werkzaam bestanddeel (AUC) voorkomen. Bij een klein percentage patiënten zijn deze wijzigingen meer uitgesproken en kunnen ze klinisch significant zijn. Daarbij komt dat de absorptie van ciclosporine uit oraal Neoral-Sandimmun minder variabel is en dat de correlatie tussen de ciclosporine-dalspiegels en de blootstelling (in termen van AUC) sterker is dan bij oraal Sandimmun.

Aangezien de omschakeling van oraal Sandimmun naar oraal Neoral-Sandimmun kan resulteren in een verhoogde blootstelling aan het geneesmiddel, moeten de volgende regels in acht genomen worden:

Bij transplantatiepatiënten moet oraal Neoral-Sandimmun gestart worden met dezelfde dagelijkse dosis als tevoren gebruikt werd met oraal Sandimmun. Ciclosporine-dalspiegels in volbloed moeten initieel worden gecontroleerd binnen 4 tot 7 dagen na de overschakeling op oraal Neoral-Sandimmun. Bovendien moeten klinische veiligheidsparameters zoals nierfunctie en bloeddruk worden gemeten gedurende de eerste 2 maanden na de overschakeling. Indien de ciclosporine-dalspiegels in het bloed buiten de therapeutische marge vallen en/of indien de klinische veiligheidsparameters verslechteren, moet de dosering overeenkomstig worden aangepast.

Bij patiënten die behandeld worden voor niet-transplantatie-indicaties, moet oraal Neoral-Sandimmun gestart worden met dezelfde dagelijkse dosis als tevoren gebruikt werd met oraal Sandimmun. Twee, 4 en 8 weken na de overschakeling moeten de nierfunctie en de bloeddruk gecontroleerd worden. Indien de bloeddruk de waarden vóór de overschakeling significant overstijgt of indien de gGFS daalt tot meer dan 25% onder de gemeten waarde vóór de behandeling met oraal Sandimmun bij meer dan één meting, moet de dosis worden verlaagd (zie ook ‘Bijkomende voorzorgen’ in rubriek 4.4). Bij onverwachte toxiciteit of ondoeltreffendheid van ciclosporine moeten de dalspiegels in het bloed eveneens worden gecontroleerd.

Overschakeling tussen orale ciclosporinepreparaten
De overschakeling van het ene orale ciclosporinepreparaat naar een ander moet onder toezicht van een arts gebeuren, met inbegrip van de controle van de ciclosporinespiegels in het bloed voor transplantatiepatiënten.

Speciale populaties

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Alle indicaties
Ciclosporine ondergaat een minimale eliminatie via de nieren en de farmacokinetiek ervan wordt niet in sterke mate beïnvloed door een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Vanwege het nefrotoxisch potentieel (zie rubriek 4.8) is een nauwkeurige controle van de nierfunctie echter aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Niet-transplantatie-indicaties
Met uitzondering van patiënten die behandeld worden voor nefrotisch syndroom, zouden patiënten met een nierfunctiestoornis geen ciclosporine mogen krijgen (zie deelrubriek betreffende bijkomende voorzorgen bij niet-transplantatie-indicaties in rubriek 4.4). Bij patiënten met het nefrotisch syndroom en met een verstoorde nierfunctie, mag de initiële dosis 2,5 mg/kg/dag niet overschrijden.

Patiënten met een leverfunctiestoornis
Ciclosporine wordt extensief gemetaboliseerd in de lever. Bij patiënten met leverinsufficiëntie kan de blootstelling aan ciclosporine met ongeveer een factor 2 tot 3 toenemen. Een dosisverlaging kan nodig zijn bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis om de bloedwaarden binnen het aanbevolen doelbereik te houden (zie rubrieken 4.4 en 5.2). Het is aanbevolen om de ciclosporine-bloedwaarden te controleren tot stabiele waarden bereikt zijn.

Pediatrische patiënten
In klinische studies werden kinderen vanaf 1 jaar geïncludeerd. In verscheidene studies hadden pediatrische patiënten hogere doses per kg lichaamsgewicht nodig dan volwassenen en verdroegen ze die ook.

Het gebruik van Neoral-Sandimmun bij kinderen voor niet-transplantatie-indicaties anders dan nefrotisch syndroom kan niet worden aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Ouderen (leeftijd 65 jaar en ouder)
Ervaring met Neoral-Sandimmun bij ouderen is beperkt.

In klinische studies met oraal ciclosporine voor reumatoïde artritis ontwikkelden patiënten van 65 jaar of ouder vaker systolische hypertensie gedurende de behandeling en vertoonden vaker een toename van serumcreatinine ≥ 50% boven de uitgangswaarde na 3 tot 4 maanden behandeling.

De dosis voor oudere patiënten moet voorzichtig bepaald worden, meestal startend bij de ondergrens van de dosismarge, rekening houdend met de hogere frequentie van lever-, nier- of hartfunctiestoornissen en met bijkomende aandoeningen of andere geneesmiddelen en een hogere gevoeligheid voor infecties.

Wijze van toediening
Oraal gebruik
Neoral-Sandimmun capsules moeten heel worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Combinatie met producten die *Hypericum perforatum* (Sint-Janskruid) bevatten (zie rubriek 4.5).

Combinatie met geneesmiddelen die substraat zijn voor de 'multidrug efflux transporter' P-glycoproteïne (P-gp) of de organisch-aniontransporteiwitten (OATP) en bij welke verhoogde plasmaconcentraties in verband zijn gebracht met ernstige en/of levensbedreigende voorvallen, bv. bosentan, dabigatranetexilaat en aliskiren (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Medische supervisie
Neoral-Sandimmun mag alleen worden voorgeschreven door artsen, die ervaren zijn in immunosuppressiebehandeling en een goede follow-up kunnen bieden met inbegrip van een regelmatig volledig lichamelijk onderzoek, meting van de bloeddruk en controle van de veiligheidsparameters in een laboratorium. Transplantatiepatiënten die dit geneesmiddel krijgen, dienen behandeld te worden in klinieken met een adequaat laboratorium en adequate ondersteunende medische voorzieningen. De arts die verantwoordelijk is voor de onderhoudsbehandeling dient volledige informatie te krijgen voor de follow-up van zijn patiënt.

Lymfomen en andere maligniteiten
Zoals andere immunosuppressiva, verhoogt ciclosporine het risico op de ontwikkeling van lymfomen en andere kwaadaardige tumoren, in het bijzonder deze van de huid. Dit verhoogde risico lijkt eerder samen te hangen met de mate en de duur van de immunosuppressie dan met het gebruik van specifieke agentia.

Een therapeutisch schema bestaand uit meerdere immunosuppressiva (met inbegrip van ciclosporine) moet dus met voorzichtigheid gebruikt worden, omdat dit lymfoproliferatieve aandoeningen en tumoren van solide organen met zich kan meebrengen, soms met melding van fatale afloop.

Wegens het mogelijke risico op maligniteiten van de huid, moeten patiënten die Neoral-Sandimmun krijgen, vooral deze die behandeld worden voor psoriasis of atopische dermatitis, gewaarschuwd worden om overmatige, onbeschermde blootstelling aan de zon te vermijden. Deze patiënten mogen niet gelijktijdig ultraviolet-B-bestraling of PUVA-fotochemotherapie krijgen.

Infecties
Zoals andere immunosuppressiva, maakt ciclosporine de patiënten vatbaar voor de ontwikkeling van verschillende bacteriële, schimmel-, parasitaire en virale infecties, vaak met opportunistische pathogenen. Activering van latente polyomavirusinfecties die kunnen leiden tot polyomavirus-geassocieerde nefropathie (PVAN), voornamelijk tot BK-virusnefropathie of tot JC-virus-geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) werd waargenomen bij patiënten die ciclosporine kregen. Deze aandoeningen zijn vaak gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve last en er moet rekening mee gehouden worden bij de differentiële diagnose bij immunogesuppresseerde patiënten met een verslechterende nierfunctie of met neurologische symptomen. Ernstige en/of fatale gevallen werden gemeld. Doeltreffende preventieve en therapeutische strategieën moeten worden toegepast, in het bijzonder bij patiënten die een veelvoudige en langdurige behandeling met immunosuppressiva krijgen.

Niertoxiciteit
Een frequent optredende en potentieel ernstige complicatie, een stijging van het serumcreatinine en -ureum, kan gedurende de behandeling met Neoral-Sandimmun optreden. Deze functionele veranderingen zijn dosisafhankelijk en zijn in het begin omkeerbaar en reageren doorgaans op een verlaging van de dosis. Tijdens langdurige behandeling kunnen sommige patiënten renale structuurveranderingen ontwikkelen (bv. interstitiële fibrose), die bij niertransplantatiepatiënten moeten worden gedifferentieerd van veranderingen ten gevolge van chronische afstoting. Regelmatige controle van de nierfunctie is daarom noodzakelijk in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor de indicatie in kwestie (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Levertoxiciteit
Neoral-Sandimmun kan ook een dosisafhankelijke en omkeerbare stijging van serumbilirubine en van leverenzymen veroorzaken (zie rubriek 4.8). Er zijn opgevraagde en spontane meldingen geweest van hepatotoxiciteit en leverschade, waaronder cholestase, geelzucht, hepatitis en leverfalen bij patiënten behandeld met ciclosporine. De meeste meldingen betroffen patiënten met significante comorbiditeiten, onderliggende aandoeningen en andere complicerende factoren waaronder complicaties van infecties en bijkomende medicatie die hepatotoxisch kan zijn. In sommige gevallen, voornamelijk bij transplantatiepatiënten, werd een fatale afloop gemeld (zie rubriek 4.8). De parameters om de leverfunctie te bepalen moeten zorgvuldig worden gecontroleerd en bij abnormale waarden kan een dosisverlaging nodig zijn (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Ouderen (leeftijd 65 jaar en ouder)
Bij oudere patiënten moet de nierfunctie zeer nauwkeurig gecontroleerd worden.

Monitoring van de ciclosporinewaarden (zie rubriek 4.2)
Wanneer Neoral-Sandimmun gebruikt wordt bij transplantatiepatiënten, is de routine-monitoring van het ciclosporinegehalte in het bloed een belangrijke veiligheidsmaatregel. Voor de meting van de ciclosporineconcentratie in volbloed heeft een specifiek monoklonaal antilichaam de voorkeur (meting van de moedersubstantie), hoewel ook een HPLC-methode, die eveneens de moedersubstantie meet, kan worden gebruikt. Als plasma of serum wordt gebruikt, dient een gestandaardiseerd separatieprotocol te worden gevolgd (tijd en temperatuur). Voor de initiële controle van patiënten die een levertransplantatie ondergaan, dienen specifieke monoklonale antistoffen te worden gebruikt, hetzij alleen, hetzij samen met niet-specifieke monoklonale antistoffen om zeker te zijn van een dosering die een doeltreffende immunosuppressie geeft.

Bij niet-transplantatiepatiënten wordt aanbevolen om de ciclosporinespiegels in het bloed af en toe te meten, bv. als Neoral-Sandimmun samen wordt toegediend met stoffen die de farmacokinetiek van ciclosporine kunnen beïnvloeden, of bij een ongewone klinische respons (bv. bij gebrek aan werkzaamheid of toegenomen geneesmiddelintolerantie zoals nierinsufficiëntie).

Het moet worden benadrukt dat de ciclosporineconcentratie in het bloed, het plasma of het serum slechts één van de talrijke factoren is, die de klinische toestand van de patiënt bepaalt. Daarom dienen de resultaten alleen als een leidraad voor de aanpassing van de dosis, in de totale context van andere klinische en laboratoriumonderzoeken.

Hypertensie
Tijdens de behandeling met Neoral-Sandimmun moet de bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd. Indien hypertensie optreedt, moet een toepasselijke behandeling met een antihypertensivum worden ingesteld. De voorkeur moet gegeven worden aan een antihypertensivum dat niet interfereert met de farmacokinetiek van ciclosporine, bv. isradipine (zie rubriek 4.5).

Verhoogde bloedlipiden
Aangezien gemeld werd dat Neoral-Sandimmun een lichte en omkeerbare stijging van de bloedlipiden induceert, wordt aanbevolen de lipidenspiegel te bepalen vóór de behandeling en na de eerste maand van de behandeling. Bij gestegen waarden moet een beperking van voedingsvetten en, indien nodig, een verlaging van de dosis in overweging genomen worden.

Hyperkaliëmie
Ciclosporine verhoogt het risico op hyperkaliëmie, in het bijzonder bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Voorzichtigheid is eveneens geboden wanneer ciclosporine samen met kaliumsparende geneesmiddelen wordt toegediend (bv. kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, antagonisten van angiotensine-II-receptoren) of geneesmiddelen die kalium bevatten, alsook bij patiënten die een kaliumrijk dieet volgen. In deze gevallen is het aangeraden het kaliumgehalte te controleren.

Hypomagnesiëmie
Ciclosporine verhoogt de klaring van magnesium. Dit kan leiden tot symptomatische hypomagnesiëmie, in het bijzonder tijdens de periode rondom de transplantatie. Het is dus aanbevolen het serummagnesiumgehalte te controleren gedurende deze periode, vooral wanneer er neurologische symptomen/klachten zijn. Indien noodzakelijk, moeten magnesiumsupplementen worden toegediend.

Hyperurikemie
Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met hyperurikemie.

Verzwakte levende vaccins
Gedurende een behandeling met ciclosporine kan vaccinatie minder doeltreffend zijn. Het gebruik van verzwakte levende vaccins moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Interacties
Voorzichtigheid is geboden als ciclosporine gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de plasmaspiegel van ciclosporine in belangrijke mate verhogen of verlagen door remming of inductie van CYP3A4 en/of P-gp (zie rubriek 4.5).

De niertoxiciteit moet worden gecontroleerd als ciclosporine wordt gestart in combinatie met werkzame stoffen die de ciclosporinespiegels verhogen of met stoffen met een synergetische nefrotoxische werking (zie rubriek 4.5). De klinische toestand van de patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd. Het kan nodig zijn de bloedspiegels van ciclosporine te controleren en de dosis ciclosporine aan te passen.

Het gelijktijdig gebruik van ciclosporine en tacrolimus moet vermeden worden (zie rubriek 4.5).

Ciclosporine is een remmer van het CYP3A4, de ‘multidrug efflux transporter’ P-gp en organisch-aniontransporteiwitten (OATP) en kan de

plasmaspiegels verhogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn voor dit enzym en/of transporteiwit. Voorzichtigheid is geboden als ciclosporine samen met dergelijke geneesmiddelen wordt toegediend of gelijktijdig gebruik moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Ciclosporine verhoogt de blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers (statines). Bij gelijktijdige toediening met ciclosporine, moet de dosering van de statines worden verlaagd of moet het gebruik van bepaalde statines worden vermeden volgens de aanbevelingen in de productinformatie. De behandeling met statines moet tijdelijk worden onderbroken of stopgezet bij patiënten met symptomen en klachten van myopathie of met risicofactoren die predisponeren voor ernstige nierschade, waaronder nierfalen als gevolg van rabdomyolyse (zie rubriek 4.5).

Na het gelijktijdig toedienen van ciclosporine en *lercanidipine*, was de AUC van lercanidipine verdrievoudigd en de AUC van ciclosporine was met 21% toegenomen. Daarom dient de simultane combinatie van ciclosporine en lercanidipine te worden vermeden. Toediening van ciclosporine 3 uur na lercanidipine gaf geen wijziging van de AUC van lercanidipine, maar de AUC van ciclosporine was met 27% toegenomen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij deze combinatie met een interval van ten minste 3 uur.

Bijkomende voorzorgen bij niet-transplantatie-indicaties
Patiënten met een verstoorde nierfunctie (behalve patiënten met het nefrotisch syndroom die een aanvaardbare graad van nierinsufficiëntie hebben), ongecontroleerde hypertensie, ongecontroleerde infecties of die een maligniteit hebben, zouden geen ciclosporine mogen krijgen.

Voor de behandeling wordt gestart, moet een betrouwbare bepaling van de nierfunctie worden uitgevoerd met minimaal twee metingen van de gGFS. De nierfunctie moet gedurende de behandeling frequent worden bepaald zodat de dosis kan worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Bijkomende voorzorgen bij endogene uveïtis
Neoral-Sandimmun moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met het neurologisch Behçet-syndroom. De neurologische toestand van deze patiënten moet zorgvuldig worden gecontroleerd.

Ervaring met het gebruik van Neoral-Sandimmun bij kinderen met endogene uveïtis is beperkt.

Bijkomende voorzorgen bij nefrotisch syndroom
Patiënten met een abnormale nierfunctie vóór de behandeling moeten een begindosis van 2,5 mg/kg per dag krijgen en moeten zeer nauwlettend worden gecontroleerd.

Bij sommige patiënten kan het moeilijk zijn een door Neoral-Sandimmun veroorzaakte nierdisfunctie op te sporen vanwege veranderingen van de nierfunctie door het nefrotisch syndroom zelf. Dit verklaart waarom in zeldzame gevallen structurele afwijkingen van de nieren in associatie met Neoral-Sandimmun werden waargenomen zonder dat een stijging van het serumcreatinine werd vastgesteld. Een nierbiopsie moet worden overwogen bij patiënten met steroïd-afhankelijke ‘minimal-change’ nefropathie bij wie Neoral-Sandimmun gedurende meer dan één jaar werd gebruikt.

Bij patiënten met het nefrotisch syndroom en behandeld met immunosuppressiva, werden af en toe maligne tumoren (waaronder Hodgkin-lymfoom) gemeld.

Bijkomende voorzorgen bij reumatoïde artritis
Na 6 maanden behandeling moet de nierfunctie om de 4 tot 8 weken worden bepaald, afhankelijk van de stabiliteit van de ziekte, de co-medicatie en bijkomende aandoeningen. Frequentere controles zijn nodig, als de dosis van Neoral-Sandimmun wordt verhoogd of als tegelijk ook een behandeling met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen wordt ingesteld of als de dosis daarvan wordt verhoogd. Het stopzetten van de behandeling met Neoral-Sandimmun kan ook nodig zijn wanneer hypertensie, ontstaan gedurende de behandeling, niet onder controle te krijgen is door een geschikte therapie.

Zoals bij andere langdurige immunosuppressieve behandelingen moet rekening worden gehouden met een verhoogd risico op lymfoproliferatieve aandoeningen. Bijzondere voorzichtigheid is geboden indien Neoral-Sandimmun samen met methotrexaat wordt toegediend, vanwege nefrotoxische synergie.

Bijkomende voorzorgen bij psoriasis
Het stopzetten van de behandeling met Neoral-Sandimmun is aanbevolen indien hypertensie, ontstaan gedurende de behandeling, niet met geschikte therapie onder controle kan worden gebracht.

Oudere patiënten mogen alleen worden behandeld in geval van invaliderende psoriasis en hun nierfunctie moet zorgvuldig worden gecontroleerd.

De ervaring met het gebruik van Neoral-Sandimmun bij kinderen met psoriasis is beperkt.

De ontwikkeling van maligne tumoren (vooral van de huid) bij psoriasispatiënten werd zowel bij ciclosporine als bij conventionele immunosuppressieve behandeling gemeld. Huidletsels die niet typisch zijn voor psoriasis, maar waarvan wordt vermoed dat ze maligne of premaligne zijn, moeten worden gebiopteerd vóór de behandeling met Neoral-Sandimmun wordt gestart. Patiënten met maligne of premaligne huidafwijkingen zouden alleen met Neoral-Sandimmun mogen worden behandeld na geschikte behandeling van deze letsels en als er geen andere optie voor succesvolle behandeling is.

Bij een klein aantal psoriasispatiënten behandeld met Neoral-Sandimmun, traden lymfoproliferatieve aandoeningen op. Deze verdwenen bij het onmiddellijk stoppen met het geneesmiddel.

Patiënten die Neoral-Sandimmun krijgen, mogen niet gelijktijdig behandeld worden met UVB-bestraling of PUVA-fotochemotherapie.

Bijkomende voorzorgen bij atopische dermatitis
Het stopzetten van de behandeling met Neoral-Sandimmun is aanbevolen indien hypertensie, ontstaan gedurende de behandeling, niet met geschikte therapie onder controle kan worden gebracht.

De ervaring met het gebruik van Neoral-Sandimmun bij kinderen met atopische dermatitis is beperkt.

Oudere patiënten mogen alleen worden behandeld in geval van invaliderende atopische dermatitis en hun nierfunctie zou zorgvuldig moeten worden gecontroleerd.

Goedaardige lymfadenopathie gaat gewoonlijk gepaard met opflakkeringen van atopische dermatitis en verdwijnt steeds spontaan of bij de algemene verbetering van de ziekte.

Een lymfadenopathie, vastgesteld tijdens een behandeling met ciclosporine, moet regelmatig worden gecontroleerd.

Indien de lymfadenopathie niet verdwijnt ondanks verbetering van de ziekte-activiteit, moet als voorzorgsmaatregel een biopsie plaatsvinden om een lymfoom uit te sluiten.

Hoewel het wenselijk is te wachten tot actieve herpes simplex infecties genezen zijn voordat een behandeling met Neoral-Sandimmun wordt gestart, betekent het optreden ervan tijdens de behandeling niet noodzakelijkerwijs dat de behandeling moet worden stopgezet, tenzij de infectie ernstig is.

Huidinfecties met *Staphylococcus aureus* zijn geen absolute contra-indicatie voor de behandeling met Neoral-Sandimmun, maar moeten onder controle worden gebracht met geschikte antibiotica. Het gebruik van oraal erytromycine, waarvan bekend is dat het de concentratie van ciclosporine in het bloed kan verhogen (zie rubriek 4.5), moet worden vermeden. Als er geen alternatief is, moeten de bloedspiegels van ciclosporine, de nierfunctie en de bijwerkingen van ciclosporine nauwgezet worden gecontroleerd.

Patiënten die Neoral-Sandimmun krijgen, mogen niet gelijktijdig behandeld worden met UVB-bestraling of PUVA-fotochemotherapie.

Pediatrisch gebruik bij niet-transplantatie-indicaties
Behalve voor de behandeling van nefrotisch syndroom, is er niet voldoende ervaring met Neoral-Sandimmun. Het gebruik van Neoral-Sandimmun bij kinderen jonger dan 16 jaar voor niet-transplantatie-indicaties anders dan nefrotisch syndroom kan niet worden aanbevolen.

Speciale hulpstoffen: polyoxyl-40 gehydrogeneerde ricinusolie
Neoral-Sandimmun bevat polyoxyl-40 gehydrogeneerde ricinusolie die maagklachten en diarree kan veroorzaken.

Speciale hulpstoffen: ethanol
Neoral-Sandimmun bevat 10, 25, 50, 100 mg alcohol (ethanol) in respectievelijk elke 10, 25, 50, 100 mg capsule Neoral-Sandimmun, overeenkomend met 11,8% v/v. Een dosis van 500 mg Neoral-Sandimmun bevat 500 mg ethanol dat overeenkomt met bijna 13 ml bier of 5 ml wijn. De kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel heeft geen merkbaar effect.

Speciale hulpstoffen: natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 10, 25, 50, 100 mg capsule, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddeleninteracties
Van de vele geneesmiddelen waarvan gemeld is dat ze een interactie hebben met ciclosporine, worden hieronder alleen degenen vermeld waarvan de interacties duidelijk aangetoond zijn en waarvan geacht wordt dat ze klinische implicaties hebben.

Van verschillende middelen is bekend dat zij de ciclosporinespiegels in plasma of volbloed ofwel verhogen ofwel verlagen, gewoonlijk door het remmen of het induceren van enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van ciclosporine, in het bijzonder CYP3A4.

Ciclosporine is ook een remmer van CYP3A4, de ‘multidrug efflux transporter’ P-gp en organisch-aniontransporteiwitten en kan de plasmaspiegels van andere geneesmiddelen die gelijktijdig gebruikt worden en die een substraat zijn van dit enzym en/of deze transporters, verhogen.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de biologische beschikbaarheid van ciclosporine verlagen of verhogen: bij transplantatiepatiënten moeten de ciclosporinespiegels vaak worden gemeten en indien nodig moet de dosis van ciclosporine worden aangepast, vooral op het moment van het starten of stoppen met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Bij niet-transplantatiepatiënten is het verband tussen de bloedspiegel en klinische effecten minder goed vastgesteld. Als tegelijkertijd geneesmiddelen worden toegediend waarvan bekend is dat ze de ciclosporinespiegels verhogen, kan het geschikter zijn om frequent de nierfunctie te bepalen en zorgvuldig op ciclosporinegerelateerde bijwerkingen te controleren dan om de bloedspiegels te meten.

Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verlagen
Alle inductoren van CYP3A4 en/of P-gp zullen de ciclosporinespiegels naar verwachting verlagen. Voorbeelden van geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verlagen zijn:
Barbituraten, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne; nafcilline, sulfadimidine i.v.; probucol; orlistat; Hypericum perforatum (Sint-Janskruid), ticlopidine, sulfinpyrazon, terbinafine, bosentan.

Producten die *Hypericum perforatum* (Sint-Janskruid) bevatten mogen niet gelijktijdig worden gebruikt met Neoral-Sandimmun vanwege het risico op verlaagde bloedspiegels van ciclosporine en het daardoor verminderde effect (zie rubriek 4.3).

Rifampicine induceert het metabolisme van ciclosporine in de darmen en in de lever. Het kan nodig zijn om de dosis van ciclosporine met een factor 3 tot 5 te verhogen tijdens gelijktijdige toediening.

Octreotide verlaagt de orale absorptie van ciclosporine en het kan nodig zijn de dosis van ciclosporine met 50% te verhogen of over te schakelen op intraveneuze toediening.

Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verhogen
Alle remmers van CYP3A4 en/of P-gp kunnen de ciclosporinespiegels verhogen. Voorbeelden zijn:
Nicardipine, metoclopramide, orale anticonceptiva, methylprednisolon (hoge doses), allopurinol, cholinezuur en derivaten, proteaseremmers, imatinib, colchicine, nefazodon.

Macrolide-antibiotica: *Erytromycine* kan de blootstelling aan ciclosporine met een factor 4 tot 7 verhogen, wat soms leidt tot nefrotoxiciteit. Er is aangetoond dat *claritromycine* de blootstelling aan ciclosporine verdubbelt. *Azitromycine* verhoogt de ciclosporinespiegels met ongeveer 20%.

Azool antimycotica: ketoconazol, fluconazol, itraconazol en voriconazol kunnen de blootstelling aan ciclosporine meer dan verdubbelen.

Verapamil verhoogt de bloedconcentraties van ciclosporine met een factor 2 tot 3.

Gelijktijdige toediening met *telaprevir* verhoogde de voor de dosis genormaliseerde blootstelling aan ciclosporine (AUC) met ongeveer een factor

4,64.

Amiodaron verhoogt de plasmaconcentratie van ciclosporine in belangrijke mate en verhoogt tevens het serumcreatinine. Deze interactie kan optreden lang nadat amiodaron is stopgezet, door de zeer lange halfwaardetijd (ongeveer 50 dagen).

Er is aangetoond dat *danazol* de bloedconcentraties van ciclosporine met ongeveer 50% verhoogt.

Diltiazem (in een dosis van 90 mg/dag) kan de plasmaconcentratie van ciclosporine met 50% verhogen.

Imatinib kan de blootstelling aan ciclosporine en de C_{max} met ongeveer 20% verhogen.

Cannabidiol (P-gp-remmer): Er zijn meldingen gedaan van verhoogde bloedspiegels van een andere calcineurineremmer tijdens gelijktijdig gebruik met cannabidiol. Deze interactie kan optreden als gevolg van de remming van intestinale P-gp-efflux, die leidt tot een verhoogde biologische beschikbaarheid van de calcineurineremmer. Ciclosporine en cannabidiol dienen daarom met voorzichtigheid gelijktijdig te worden toegediend, waarbij nauwlettend op bijwerkingen moet worden gecontroleerd. Bij transplantatiepatiënten dienen de volbloeddalconcentraties van ciclosporine te worden gecontroleerd en moet de dosis ciclosporine indien nodig worden aangepast. Bij niet-transplantatiepatiënten dient controle van de bloedspiegels van ciclosporine, indien nodig met dosisaanpassing, te worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Levensmiddeleninteracties
Er is gemeld dat een gelijktijdige inname van grapefruit en grapefruitsap (pompelmoessap) de biologische beschikbaarheid van ciclosporine verhoogt.

Combinaties met verhoogd risico op nefrotoxiciteit
Voorzichtigheid is geboden wanneer ciclosporine gelijktijdig gebruikt wordt met geneesmiddelen met een nefrotoxische synergie zoals *aminoglycosiden (met inbegrip van gentamicine, tobramycine), amfotericine B, ciprofloxacine; vancomycine, trimethoprim (+ sulfamethoxazol); derivaten van fibrinezuur (bv. bezafibraat, fenofibraat); niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (waaronder diclofenac, naproxen, sulindac); melfalan,histamine-H_2-receptor-antagonisten (bv. cimetidine, ranitidine), methotrexaat (zie rubriek 4.4).*

Bij gelijktijdig gebruik met een geneesmiddel dat een synergetische nefrotoxische werking kan hebben, moet de nierfunctie nauwkeurig worden gecontroleerd. Als de nierfunctie in belangrijke mate daalt, moet de dosis van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel worden verlaagd of moet worden overwogen om een alternatieve behandeling te geven.

Het gelijktijdig gebruik van ciclosporine en tacrolimus moet vermeden worden vanwege het risico op nefrotoxiciteit en de farmacokinetische interactie via CYP3A4 en/of P-gp (zie rubriek 4.4).

Gevolgen van Direct Acting Antivirals (DAA)-therapie (direct werkende antivirale middelen)
Aan de verdrijving van het HCV-virus gerelateerde veranderingen in de leverfunctie tijdens DAA-therapie kunnen gevolgen hebben voor de farmacokinetiek van ciclosporine. Nauwgezette controle is geboden en het kan nodig zijn om de dosering aan te passen om ervoor te zorgen dat de werkzaamheid van ciclosporine intact blijft.

Effecten van ciclosporine op andere geneesmiddelen
Ciclosporine is een remmer van CYP3A4, de 'multidrug efflux transporter' P-gp en organisch-aniontransporteiwitten (OATP). Gelijktijdige toediening van ciclosporine en geneesmiddelen die een substraat zijn voor CYP3A4, P-gp en OATP kan de plasmaspiegels verhogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn voor dit enzym en/of transporteiwit.

Hieronder staan enkele voorbeelden daarvan:
Ciclosporine kan de klaring verlagen van *digoxine, colchicine, HMG-CoA-reductaseremmers (statines)* en etoposide. Als een van die geneesmiddelen samen met ciclosporine wordt toegediend, is nauwkeurige klinische observatie nodig om toxische verschijnselen van de geneesmiddelen vroeg te kunnen opsporen, zodat de dosering kan worden verlaagd of het middel kan worden stopgezet. Wanneer gelijktijdig toegediend met ciclosporine, moet de dosering van de statines worden verlaagd of moet het gebruik van bepaalde statines vermeden worden volgens de aanbevelingen in de productinformatie. Veranderingen in blootstelling van veelgebruikte statines met ciclosporine zijn samengevat in Tabel 1. De behandeling met statines moet tijdelijk worden onderbroken of stopgezet bij patiënten met symptomen en klachten van myopathie of met risicofactoren die predisponeren voor ernstige nierschade, waaronder nierfalen als gevolg van rabdomyolyse.

Tabel 1 Samenvatting van de blootstellingswijzigingen van vaak gebruikte statines met ciclosporine

Statine	**Beschikbare doses**	**Wijzigingsfactor in ciclosporineblootstelling**
Atorvastatine	10-80 mg	8-10
Simvastatine	10-80 mg	6-8
Fluvastatine	20-80 mg	2-4
Lovastatine	20-40 mg	5-8
Pravastatine	20-80 mg	5-10
Rosuvastatine	5-40 mg	5-10
Pitavastatine	1-4 mg	4-6

Voorzichtigheid is aanbevolen wanneer ciclosporine samen met lercanidipine wordt toegediend (zie rubriek 4.4).

Na gelijktijdige toediening van ciclosporine en *aliskiren*, een Pgp-substaat, was de C_{max} van aliskiren ongeveer 2,5 keer toegenomen en de AUC-waarde ongeveer 5 keer. Het farmacokinetisch profiel van ciclosporine was echter niet significant gewijzigd. Gelijktijdige toediening van ciclosporine en aliskiren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van dabigatranetexilaat is niet aanbevolen omwille van de P-gp-inhibitoractiviteit van ciclosporine (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van *nifedipine* en ciclosporine kan resulteren in een hoger percentage tandvleeshyperplasie in vergelijking met ciclosporine alleen.

Bij gelijktijdige toediening van *diclofenac* en ciclosporine neemt de biologische beschikbaarheid van diclofenac significant toe, met als mogelijk gevolg een omkeerbare achteruitgang van de nierfunctie. De toegenomen biologische beschikbaarheid van diclofenac wordt zeer waarschijnlijk veroorzaakt door een vermindering van het hoge "first-pass" effect. Wanneer *niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen* met een zwak first-passeffect (bv. acetylsalicylzuur) samen met ciclosporine worden toegediend, valt een toename van de biologische beschikbaarheid ervan niet te verwachten.

In studies waarbij *everolimus* of *sirolimus* in combinatie met volledige doses ciclosporine voor micro-emulsie werd gebruikt, werden verhogingen van het serumcreatinine waargenomen. Dit effect is vaak omkeerbaar wanneer de dosis van ciclosporine wordt verlaagd. Everolimus en sirolimus hadden slechts een kleine invloed op de farmacokinetiek van ciclosporine. Het gelijktijdig toedienen van ciclosporine verhoogt significant de bloedspiegels van everolimus en sirolimus.

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig toedienen van ciclosporine en *kaliumsparende geneesmiddelen (bv. kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, antagonisten van angiotensine-II-receptoren*) of *geneesmiddelen die kalium bevatten*, omdat dit kan leiden tot een significante verhoging van het serumkalium (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine kan de plasmaconcentratie van *repaglinide* verhogen en zo ook het risico op hypoglykemie.

Gelijktijdige toediening van *bosentan* en ciclosporine bij gezonde vrijwilligers verhoogt de blootstelling aan bosentan verscheidene malen en er was een 35% afname in de blootstelling aan ciclosporine. Gelijktijdige toediening van ciclosporine met bosentan wordt niet aanbevolen (zie bovenstaande deelrubriek “Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verlagen” en rubriek 4.3).

De toediening van meerdere doses *ambrisentan* en ciclosporine aan gezonde vrijwilligers resulteerde in een ongeveer 2-voudige toename van de blootstelling aan ambrisentan, terwijl de blootstelling aan ciclosporine marginaal verhoogd werd (ongeveer 10%).

Een significant verhoogde blootstelling aan *antracyclineantibiotica (bv. doxorubicine, mitoxantron, daunorubicine)* werd waargenomen bij oncologiepatiënten bij de intraveneuze gelijktijdige toediening van antracyclineantibiotica en zeer hoge doses ciclosporine.

Tijdens behandeling met ciclosporine kan vaccinatie minder werkzaam zijn en het gebruik van levende geattenueerde vaccins moet worden vermeden.

Interacties die leiden tot verlaging van de concentraties van andere geneeesmiddelen
Gelijktijdige toediening van ciclosporine en mycofenolaatnatrium of mycofenolaat-mofetil bij transplantatiepatiënten kan de gemiddelde blootstelling aan mycofenolzuur met 20-50% verminderen in vergelijking met andere immunosuppressiva. Met deze informatie moet in het bijzonder rekening worden gehouden in het geval van onderbreking van of stoppen met ciclosporinetherapie.

Het samen toedienen van een eenmalige dosis ciclosporine (200 mg of 600 mg) met een eenmalige dosis eltrombopag (50 mg) verminderde de AUCinf van eltrombopag in plasma met 18% tot 24% en de Cmax met 25% tot 39%. Het is toegestaan de dosis van eltrombopag aan te passen tijdens de behandeling op basis van het aantal plaatjes bij de patiënt. Als eltrombopag samen wordt toegediend met ciclosporine, moet het aantal plaatjes gedurende 2 tot 3 weken minimaal wekelijks worden gecontroleerd. Het kan nodig zijn de dosis eltrombopag te verhogen afhankelijk van deze plaatjesaantallen.

Pediatrische patiënten
Interactiestudies werden alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen adequate of goed gecontroleerde klinische studies bij zwangere vrouwen die ciclosporine gebruiken. Er is een matige hoeveelheid gegevens over het gebruik van ciclosporine bij zwangere patiënten uit de praktijk sinds het in de handel brengen, waaronder transplantatieregistraties en gepubliceerde literatuur waarin de meerderheid van de beschikbare gevallen afkomstig is van ontvangers van transplantaten.

Zwangere vrouwen die na transplantatie immunosuppressieve therapie krijgen, inclusief ciclosporine en ciclosporine-bevattende behandelingen, hebben een risico op voortijdige bevalling (<37 weken).

Onderzoek met ciclosporine bij ratten en konijnen naar de embryo-foetale ontwikkeling (embryo-foetal development, EFD) is embryo-foetale toxiciteit gebleken bij dosisniveaus onder de maximale aanbevolen dosis bij de mens (maximum recommended human dose, MRHD) op basis van het lichaamsoppervlak (body surface area, BSA) (zie rubriek 5.3).

Neoral-Sandimmun mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus. Het ethanolgehalte van de Neoral-Sandimmun-preparaten dient ook in overweging te worden genomen bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.4).

Gepubliceerde gegevens van de National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) beschreven zwangerschapsuitkomsten bij vrouwelijke ontvangers van nier- (482), lever- (97) en hart- (43) transplantaten die ciclosporine kregen. De gegevens duidden op succesvolle zwangerschappen met een percentage levendgeborenen van 76%, 76,9% en 64% bij ontvangers van respectievelijk nier-, lever- en harttransplantaten. Premature bevalling (< 37 weken) werd gemeld bij 52%, 35% en 35% van ontvangers van respectievelijk nier-, lever- en harttransplantaten.

Er werd gemeld dat de percentages miskramen en grote geboorteafwijkingen vergelijkbaar waren met de percentages die in de algemene bevolking worden waargenomen. Een mogelijk direct effect van ciclosporine op maternale hypertensie, pre-eclampsie, infecties of diabetes kon niet worden uitgesloten, gegeven de beperkingen die inherent zijn aan registraties en meldingen uit de praktijk na het in de handel brengen.

Er is een beperkt aantal waarnemingen beschikbaar bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan ciclosporine, tot een leeftijd van ongeveer 7 jaar. De nierfunctie en bloeddruk bij deze kinderen waren normaal.

Borstvoeding
Ciclosporine wordt overgedragen naar moedermelk. Ciclosporine komt doorgaans in kleine hoeveelheden in de moedermelk terecht, maar de melkhoeveelheid bij de moeder kan variëren. Bij normale concentraties ciclosporine in het bloed van de moeder zou een volledig met moedermelk gevoede zuigeling meestal niet meer dan ongeveer 2% van de voor het gewicht gecorrigeerde dosis van de moeder krijgen. Bij de meeste zuigelingen die borstvoeding kregen, was ciclosporine niet detecteerbaar in het bloed, maar in enkele gevallen zijn zelfs bij lage concentraties ciclosporine in de moedermelk bloedconcentraties gemeten die varieerden van detecteerbaar tot therapeutisch. Bij de follow-up van zuigelingen die borstvoeding kregen, zijn geen bijwerkingen vastgesteld. De langetermijnrisico's zijn echter zelfs van geringe blootstelling nog niet bekend.

Ciclosporine wordt niet aanbevolen tijdens de periode waarin borstvoeding wordt gegeven vanwege de mogelijke bijwerkingen bij de zuigeling.

Bij vrouwen die borstvoeding geven moet eveneens rekening worden gehouden met het ethanolgehalte van de Neoral-Sandimmun formuleringen (zie rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid
Er zijn beperkte gegevens over het effect van Neoral-Sandimmun op de vruchtbaarheid bij mensen (zie rubriek 5.3). Tot 15 mg/kg/dag (onder MRHD op basis van BSA) werden er geen ongewenste effecten waargenomen op de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Neoral-Sandimmun kan neurologische en visuele stoornissen veroorzaken (zie rubriek 4.8). Neoral-Sandimmun heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Voorzichtigheid is geboden bij het besturen van een motorvoertuig of bij het bedienen van machines.
Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de effecten van Neoral-Sandimmun op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De voornaamste bijwerkingen waargenomen in klinische studies en geassocieerd met de toediening van ciclosporine omvatten nierdisfunctie, tremor, hirsutisme, hypertensie, diarree, anorexia, misselijkheid en braken.

Veel bijwerkingen die zijn geassocieerd met ciclosporinetherapie zijn dosisafhankelijk en reageren op een verlaging van de dosis. In de verschillende indicaties is het algemene spectrum van bijwerkingen in essentie gelijk, echter met verschillen op gebied van hun incidentie en hun ernst. Gezien de hogere aanvangsdoses en de langere onderhoudsbehandeling vereist na een transplantatie, zijn de bijwerkingen meer frequent en gewoonlijk ernstiger bij transplantatiepatiënten dan bij patiënten behandeld voor andere indicaties.

Infecties en parasitaire aandoeningen
Patiënten die immunosuppressieve behandelingen krijgen, inclusief ciclosporine en ciclosporine-bevattende behandelingen, hebben een verhoogd risico op infecties (viraal, bacterieel, schimmel, parasitair) (zie rubriek 4.4). Zowel gegeneraliseerde als plaatselijke infecties kunnen voorkomen. Reeds bestaande infecties kunnen eveneens verergeren en reactivatie van polyomavirus-infecties kunnen leiden tot polyomavirus-geassocieerde nefropathie (PVAN) of tot JC virus-geassocieerde progressieve multifocale leukopathie. Ernstige en/of fatale gevallen werden gemeld.

Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)
Patiënten die immunosuppressieve behandelingen krijgen, inclusief ciclosporine en ciclosporine-bevattende behandelingen, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen of lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, vooral van de huid. Het voorkomen van maligniteiten neemt toe met de intensiteit en de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4). Sommige maligniteiten kunnen fataal zijn.

Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen uit klinische studies
Bijwerkingen uit klinische studies (Tabel 1) zijn gerangschikt volgens Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens frequentie, met de meest frequente bijwerkingen eerst. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst. Bovendien is de overeenkomstige frequentiecategorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende conventie (CIOMS III): zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1000, < 1/100); zelden (≥ 1/10000, < 1/1000) zeer zelden (< 1/10000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Bijwerkingen uit klinische studies

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	Leukopenie
Soms	Trombocytopenie, anemie
Zelden	Hemolytisch uremisch syndroom, micro-angiopathische hemolytische anemie
Niet bekend*	Trombotische microangiopathie, trombotische trombocytopenische purpura
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Hyperlipidemie
Vaak	Hyperglykemie, anorexie, hyperurikemie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Tremor, hoofdpijn
Vaak	Convulsies, paresthesie
Soms	Encefalopathie met inbegrip van Posterieur Reversibel Encefalopathiesyndroom (PRES), klachten en symptomen zoals convulsies, verwardheid, desoriëntatie, verminderde aanspreekbaarheid, agitatie, slapeloosheid, visusstoornissen, corticale blindheid, coma, parese, cerebellaire ataxie
Zelden	Motorische polyneuropathie
Zeer Zelden	Oedeem van de optische discus, waaronder papillair oedeem, gepaard gaande met eventuele visusstoornissen secundair aan benigne intracraniële hypertensie
Niet bekend *	Migraine
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Niet bekend*	Gehoorstoornissen#
Bloedvataandoeningen	
Zeer vaak	Hypertensie
Vaak	Flushing
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Misselijkheid, braken, ongemak van de buik, buikpijn, diarree, tandvleeshyperplasie, maagzweer
Zelden	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Abnormale leverfunctie (zie rubriek 4.4)

Niet bekend *	Hepatotoxiciteit en leverschade met inbegrip van cholestase, geelzucht, hepatitis en leverfalen, soms met fatale afloop (zie rubriek 4.4)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak	Hirsutisme
Vaak	Acne, hypertrichose
Soms	Allergische rash

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak	Myalgie, spierkrampen
Zelden	Spierzwakte, myopathie
Niet bekend*	Pijn in de onderste extremiteiten

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak	Verstoorde nierfunctie (zie rubriek 4.4)

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden	Menstruatiestoornissen, gynaecomastie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak	Pyrexie, vermoeidheid
Soms	Oedeem, gewichtstoename

* Bijwerkingen gemeld uit postmarketingervaring, waarbij de bijwerkingenfrequentie niet bekend is doordat de grootte van de populatie onbekend is.
# In de fase na het in de handel brengen is bij patiënten met een hoge concentratie ciclosporine in het bloed melding gemaakt van gehoorstoornissen.

Andere bijwerkingen uit postmarketingervaring
Er zijn opgevraagde en spontane postmarketingmeldingen geweest van hepatotoxiciteit en leverschade, waaronder cholestase, geelzucht, hepatitis en leverfalen bij patiënten behandeld met ciclosporine. De meeste meldingen betroffen patiënten met significante comorbiditeiten, onderliggende aandoeningen en andere complicerende factoren waaronder complicaties van infecties en bijkomende medicatie die hepatotoxisch kan zijn. In sommige gevallen, voornamelijk bij transplantatiepatiënten, werd een fatale afloop gemeld (zie rubriek 4.4).

Acute en chronische nefrotoxiciteit
Patiënten die een therapie krijgen met calcineurine-inhibitoren (CNI), met inbegrip van ciclosporine en ciclosporine-bevattende behandelingen, hebben een verhoogd risico op acute of chronische nefrotoxiciteit. Er zijn meldingen geweest in klinische studies en uit postmarketingervaring, geassocieerd met het gebruik van Neoral-Sandimmun. Gevallen van acute nefrotoxiciteit meldden verstoringen van de ion-homeostase, zoals hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie en hyperurikemie. Gevallen die chronische morfologische wijzigingen melden, omvatten arteriolaire hyalinose, tubulaire atrofie en interstitiële fibrose (zie rubriek 4.4).

Pijn in de onderste extremiteiten
Er zijn in verband met ciclosporine geïsoleerde gevallen van pijn in de onderste extremiteiten gemeld. In het kader van het calcineurineremmer-geïnduceerde pijnsyndroom (CIPS, calcineurin-inhibitor-induced pain syndrome) wordt ook melding gemaakt van pijn in de onderste extremiteiten.

Pediatrische patiënten
In klinische studies werden kinderen vanaf 1 jaar geïncludeerd, waarbij standaard ciclosporinedosering werd gebruikt met een veiligheidsprofiel vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De orale LD_{50} van ciclosporine is 2329 mg/kg bij muizen, 1480 mg/kg bij ratten en >1000 mg/kg bij konijnen. De intraveneuze LD_{50} is 148 mg/kg bij muizen, 104 mg/kg bij ratten en 46 mg/kg bij konijnen.

Symptomen
De ervaring met acute overdosering van ciclosporine is beperkt. Orale doses ciclosporine tot 10 g (ongeveer 150 mg/kg) werden verdragen met relatief geringe klinische gevolgen zoals braken, sufheid, hoofdpijn, tachycardie en bij enkele patiënten matig ernstige omkeerbare nierfunctiestoornissen. Ernstige intoxicatiesymptomen werden echter gemeld na accidentele parenterale overdosering van ciclosporine bij premature neonaten.

Behandeling
In alle gevallen van overdosering, moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen en moet symptomatische behandeling worden toegepast. Geforceerd braken en een maagspoeling kunnen nuttig zijn gedurende de eerste uren na orale inname. Ciclosporine is niet in belangrijke mate dialyseerbaar en wordt door hemoperfusie op actieve kool niet goed geëlimineerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, calcineurineremmers, ATC-code: L04AD01

Ciclosporine (ook bekend als ciclosporine A) is een uit 11 aminozuren bestaand cyclisch polypeptide. Het is een krachtig immunosuppressivum waarvan bij dieren is aangetoond dat het de overleving van allogene transplantaten van huid, hart, nier, pancreas, beenmerg, dunne darm en long verlengt. Studies duiden erop dat ciclosporine het optreden van celgemedieerde reacties remt, inclusief afstoting van allogene transplantaten, vertraagde huidovergevoeligheid, experimentele allergische encefalomyelitis, Freund-adjuvansartritis, "graft-versus-host disease" (GVHD) en ook T-celafhankelijke antilichaamvorming. Op cellulair niveau remt ciclosporine de productie en afgifte van lymfokines, inclusief van het interleukine 2 (T-celgroeifactor, TCGF). Ciclosporine lijkt de rustende lymfocyten in de fasen G_0 of G_1 van de celcyclus te blokkeren en remt de antigeengetriggerde afgifte van lymfokines door geactiveerde T-lymfocyten.

Al het beschikbare bewijs wijst erop dat ciclosporine een specifiek en omkeerbaar effect op lymfocyten heeft. In tegenstelling tot cytostatica onderdrukt ciclosporine de hematopoëse niet en heeft het geen invloed op de functie van fagocyten.

Bij de mens werden transplantaties van solide organen en beenmerg met succes uitgevoerd gebruik makend van ciclosporine om afstoting en GVHD te voorkomen en te behandelen. Ciclosporine werd met succes gebruikt bij zowel hepatitis C-virus- (HCV)- positieve als HCV-negatieve levertransplantatiepatiënten. Met ciclosporine werden ook gunstige effecten waargenomen in de behandeling van diverse aandoeningen, die van auto-immune oorsprong zijn of als dusdanig kunnen worden beschouwd.

Pediatrische patiënten
De werkzaamheid van ciclosporine bij steroïd-gevoelig nefrotisch syndroom is aangetoond.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening van Neoral-Sandimmun worden de piekbloedconcentraties van ciclosporine binnen 1-2 uur bereikt. De absolute orale biologische beschikbaarheid van ciclosporine na toediening van Neoral-Sandimmun bedraagt 20 tot 50%. Bij toediening van Neoral-Sandimmun met een vetrijke maaltijd werd een daling van de AUC en de C_{max} van ongeveer 13 en 33% waargenomen. Binnen het therapeutische doseringsbereik is er een lineair verband tussen de toegediende dosis en de blootstelling (AUC) aan ciclosporine. De inter- en intra-individuele variabiliteit voor de AUC en de C_{max} bedraagt ongeveer 10-20%. Neoral-Sandimmun-oplossing en zachte gelatinecapsules zijn bio-equivalent.

Neoral-Sandimmun-toediening resulteert in een 59% hogere C_{max} en ongeveer 29% hogere biologische beschikbaarheid dan Sandimmun-toediening. De beschikbare gegevens duiden erop dat na een 1:1-overschakeling van Sandimmun zachte gelatinecapsules naar Neoral-Sandimmun zachte gelatinecapsules de dalconcentraties in het volbloed vergelijkbaar zijn en binnen het gewenste therapeutische bereik blijven. Toediening van Neoral-Sandimmun verbetert de dosislineariteit van de blootstelling aan ciclosporine (AUC_B). Het absorptieprofiel van Neoral-Sandimmun is constanter dan dat van Sandimmun en wordt minder beïnvloed door gelijktijdige voedselinname of door het dagritme.

Distributie
Ciclosporine verdeelt zich grotendeels buiten het bloedvolume, met een gemiddeld schijnbaar distributievolume van 3,5 l/kg. In het bloed is 33 tot 47% aanwezig in het plasma, 4 tot 9% in de lymfocyten, 5 tot 12% in de granulocyten en 41 tot 58% in de erytrocyten. In het plasma is ongeveer 90% gebonden aan eiwitten, voornamelijk aan lipoproteïnen.

Biotransformatie
Ciclosporine wordt in grote mate gemetaboliseerd tot een vijftiental metabolieten. Het metabolisme vindt voornamelijk plaats in de lever via cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) en de belangrijkste metabole routes zijn mono- en dihydroxylatie en N-demethylatie op verschillende plaatsen in het molecuul. Alle metabolieten die tot dusver geïdentificeerd zijn, bevatten de intacte peptidestructuur van de moederverbinding; sommige hebben een zwakke immunosuppressieve werking (tot een tiende van die van het onveranderde geneesmiddel).

Eliminatie
Eliminatie gebeurt hoofdzakelijk via de gal, waarbij slechts 6% van de orale dosis via de urine wordt uitgescheiden. Slechts 0,1% wordt in de urine uitgescheiden in onveranderde vorm.

De gegevens betreffende de terminale halfwaardetijd van ciclosporine variëren sterk afhankelijk van de toegepaste bepalingsmethode en de onderzochte populatie. De terminale halfwaardetijd varieert van 6,3 uur bij gezonde vrijwilligers tot 20,4 uur bij patiënten met een ernstige leveraandoening (zie rubrieken 4.2 en 4.4). De terminale halfwaardetijd bij niertransplantatiepatiënten bedroeg ongeveer 11 uur, met een spreiding tussen 4 en 25 uur.

Speciale populaties
Patiënten met een nierfunctiestoornis
In een studie uitgevoerd bij patiënten met terminaal nierfalen, was de systemische klaring ongeveer twee derde van de gemiddelde systemische klaring bij patiënten met normaal functionerende nieren. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt verwijderd met dialyse.

Patiënten met een leverfunctiestoornis
Er kan een 2- tot 3-voudige verhoging van de blootstelling aan ciclosporine worden waargenomen bij patiënten met leverfunctiestoornissen. In een studie uitgevoerd bij patiënten met een ernstige leveraandoening en met door biopsie aangetoonde levercirrose, was de terminale halfwaardetijd 20,4 uur (bereik van 10,8 tot 48,0 uur) in vergelijking met 7,4 tot 11,0 uur bij gezonde personen.

Pediatrische patiënten
Farmacokinetische gegevens van pediatrische patiënten aan wie Sandimmun of Neoral-Sandimmun is toegediend zijn erg beperkt. Bij 15 niertransplantatiepatiënten in de leeftijd van 3-16 jaar, was de ciclosporine-volbloedklaring na intraveneuze toediening van Sandimmun 10,6±3,7 ml/min/kg (test: Cyclo-trac specifieke RIA). In een studie bij 7 niertransplantatiepatiënten in de leeftijd van 2-16 jaar varieerde de ciclosporineklaring van 9,8-15,5 ml/min/kg. Bij 9 levertransplantatiepatiënten in de leeftijd van 0,65-6 jaar, was de klaring 9,3±5,4 ml/min/kg (test: HPLC). In vergelijking met volwassen transplantatiepatiënten zijn de verschillen in biologische beschikbaarheid tussen Neoral-Sandimmun en Sandimmun bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met deze waargenomen bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werd voor ciclosporine geen bewijs gevonden van teratogene effecten bij ratten en konijnen met orale toediening (tot 300 mg/kg/dag). Ciclosporine was embryo- en foetotoxisch zoals aangetoond door verminderd foetusgewicht samen met gerelateerde groeivertraging van het skelet. De NOEL's liggen onder de maximale aanbevolen dosis bij de mens (maximum recommended human dose, MRHD) op basis van het lichaamsoppervlak (body surface area, BSA). Zwangere ratten, die intraveneus 6 en 12 mg/kg/dag ciclosporine kregen (onder de MRHD op basis van BSA), hadden foetussen met een verhoogde incidentie van ventriculair septumdefect.

In twee gepubliceerde onderzoeken, vertoonden konijnen die *in utero* werden blootgesteld aan ciclosporine (10 mg/kg/dag subcutaan) een verminderd aantal nefronen, nierhypertrofie, systemische hypertensie en progressieve nierinsufficiëntie tot een leeftijd van 35 weken. Deze bevindingen werden niet aangetoond bij andere species en de relevantie ervan voor mensen is niet bekend.
In een onderzoek bij ratten naar peri- en postnatale ontwikkeling verhoogde ciclosporine in de hoogste dosis van 45 mg/kg/dag pre- en post-implantatiemortaliteit van de nakomelingen en verlaagde het de gewichtstoename van de overlevende jongen. De NOEL ligt onder de MRHD op basis van BSA.

In een onderzoek bij ratten naar vruchtbaarheid werden tot een dosis van 15 mg/kg/dag (onder de MRHD op basis van BSA) bij mannelijke en vrouwelijke ratten geen ongewenste effecten waargenomen.

Ciclosporine werd onderzocht in een aantal *in vitro*- en *in vivo* testen voor genotoxiciteit en er waren geen aanwijzingen voor een klinisch relevant mutageen potentieel.

Carcinogeniciteitstudies werden uitgevoerd bij mannelijke en vrouwelijke ratten en muizen. In de 78 weken durende muizenstudie, bij doses van 1, 4 en 16 mg/kg/dag, werd bewijs gevonden van een statistisch significante tendens van lymfocytaire lymfomen bij vrouwelijke dieren en de incidentie van hepatocellulaire carcinomen bij mannelijke dieren in de middelste doseringsgroep was significant hoger dan de controlewaarde. In de 24 maanden durende rattenstudie met doses van 0,5, 2 en 8 mg/kg/dag, was het aantal adenomen van de eilandjes van Langerhans significant hoger dan de controlewaarde bij de laagste dosis. De hepatocellulaire carcinomen en de adenomen van de eilandjes van Langerhans waren niet dosisafhankelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud (10 mg)
Alfa-tocoferol
Ethanol watervrij
Propyleenglycol
Maïsolie-mono-di-triglyceriden
Macrogolglycerolhydroxystearaat/polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie.

Capsulewand (10 mg)
Titaandioxide (E 171)
Glycerol 85%
Propyleenglycol
Gelatine

Opdruk (10 mg)
Karmijnzuur (E 120)
Aluminium chloride hexahydraat
Natriumhydroxide
Propyleenglycol
Hypromellose / Hydroxypropyl methylcellulose 2910
Isopropanol / Isopropyl alcohol

Capsule-inhoud (25 mg)
Alfa-tocoferol
Ethanol watervrij
Propyleenglycol
Maïsolie-mono-di-triglyceriden
Macrogolglycerolhydroxystearaat/polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie

Capsulewand (25 mg)
Zwart ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)
Glycerol 85%
Propyleenglycol
Gelatine

Opdruk (25 mg)

Karmijnzuur (E120)
Aluminium chloride hexahydraat
Natriumhydroxide
Propyleenglycol
Hypromellose / Hydroxypropyl methylcellulose 2910
Isopropanol / Isopropyl alcohol

Capsule-inhoud (50 mg)
Alfa-tocoferol
Ethanol watervrij
Propyleenglycol
Maïsolie-mono-di-triglyceriden
Macrogolglycerolhydroxystearaat/polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie

Capsulewand (50 mg)
Titaandioxide (E171)
Glycerol 85%
Propyleenglycol
Gelatine

Opdruk (50 mg)
Karmijnzuur (E120)
Aluminium chloride hexahydraat
Natriumhydroxide
Propyleenglycol
Hypromellose / Hydroxypropyl methylcellulose 2910
Isopropanol / Isopropyl alcohol

Capsule-inhoud (100 mg)
Alfa-tocoferol
Ethanol watervrij
Propyleenglycol
Maïsolie-mono-di-triglyceriden
Macrogolglycerolhydroxystearaat/polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie

Capsulewand (100 mg)
Zwart ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E 171)
Glycerol 85%
Propyleenglycol
Gelatine

Opdruk (100 mg)
Karmijnzuur (E 120)
Aluminium chloride hexahydraat
Natriumhydroxide
Propyleenglycol
Hypromellose / Hydroxypropyl methylcellulose 2910
Isopropanol / Isopropyl alcohol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Een stijging van de temperatuur tot 30°C gedurende maximaal 3 maanden heeft geen invloed op de kwaliteit van het product. Neoral-Sandimmun-capsules moeten in de blisterverpakking worden bewaard tot ze nodig zijn voor gebruik. Wanneer een blisterverpakking wordt geopend, komt er een kenmerkende geur vrij. Dat is normaal en betekent niet dat er iets mis is met de capsule.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakkingen van dubbelzijdig aluminium bestaande uit een polyamide/aluminium/polyvinyl chloride (PA/AL/PVC) onderkant en aluminiumfolie aan de bovenkant.

Neoral-Sandimmun 10 mg, *25 mg, 50 mg en 100 mg zachte capsules*:

Verpakking met 5, 20, 30, 50, 60 & 90 zachte capsules
Verpakking met 100 & 250 zachte capsules
Verpakking met 100 (5x20), 250 (5x50), 300 (5x60) & 500 (10x50) zachte capsules

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Pharma NV/SA
Koutervеldstraat 2
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Neoral-Sandimmun 10 mg, zachte capsules: BE196953
Neoral-Sandimmun 25 mg, zachte capsules: BE170642
Neoral-Sandimmun 50 mg, zachte capsules: BE170764
Neoral-Sandimmun 100 mg, zachte capsules: BE170676

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:
21 september 1998 (10 mg)
08 Augustus 1995 (25/50/100 mg)
Datum van laatste verlenging: 28 februari 2005

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2026

Goedkeuringsdatum: 08/2026

1