

NEORAL[®]

25 mg, capsules
100 mg, capsules
100 mg/ml, drank

(ciclosporine)

Samenvatting van de Productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Neoral 25 mg, capsules
 Neoral 100 mg, capsules
 Neoral 100 mg/ml, drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Neoral bevat ciclosporine.

- Neoral capsules: 25 en 100 mg
- Neoral drank: 100 mg/ml

Neoral capsules en drank bevatten onder andere ethanol, propyleenglycol en macrogolglycerolhydroxystearaat (zie rubriek 4.4). Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, zacht

De capsules van 25 mg zijn blauwgrijze, ovale, zachte capsules met de rode opdruk "NVR 25 mg".
 De capsules van 100 mg zijn blauwgrijze, ovale, zachte capsules met de rode opdruk "NVR 100 mg".

Drank

De drank is een heldere, gele tot bruingele, olie-achtige vloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Transplantaties

- *Orgaantransplantatie*

Voorkoming van afstoting van het getransplanteerde solide orgaan. Neoral kan als monotherapie of in combinatie met lage doses corticosteroiden of andere immunosuppressiva gebruikt worden ter voorkoming van afstoting van allogene transplantaten van nier, lever, hart, hart-long, long, pancreas, resp. nier-pancreas. De behandeling van niertransplantaatafstoting bij patiënten die eerder met andere immunosuppressiva werden behandeld.

- *Beenmergtransplantatie*

De profylaxe van afstotingsreacties na beenmergtransplantaties.

De profylaxe of behandeling van "graft-versus-host" (GVH) reacties.

Psoriasis

De behandeling is voorbehouden aan patiënten met zeer ernstige vormen van psoriasis, bij wie andere therapie niet effectief of geëigend is.

Atopische dermatitis

Ernstige, therapie-resistente vormen van atopische dermatitis bij volwassenen.

Nefrotisch syndroom

Steroïd-resistent nefrotisch syndroom bij volwassenen en kinderen, ten gevolge van glomerulaire pathologie zoals 'minimal change' nefropathie en focale en segmentale glomerulosclerose.

Neoral kan worden toegepast om remissie te induceren en om deze te handhaven.

Reumatoïde arthritis

Ernstige, actieve reumatoïde arthritis bij volwassenen bij wie behandeling met de aanbevolen doseringen van conventionele prostaglandinesynthetaseremmers onvoldoende effectief is en bij wie behandeling met de

klassieke langzaamwerkende antireumatische middelen, zoals methotrexaat en goud, onvoldoende effectief bleek, gecontraïndiceerd is of niet werd verdragen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De hieronder gegeven doseringsadviezen zijn slechts bedoeld als richtlijn.

Dosering

De dagelijkse dosering van Neoral dient altijd in twee verdeelde doses te worden gegeven.

Transplantatie

Het routinematig controleren van de ciclosporinebloedspiegels is noodzakelijk. De verkregen resultaten dienen als richtlijn voor het bepalen van de dosering die nodig is om de gewenste concentratie te bereiken (zie rubriek 4.4).

- *Orgaantransplantatie*

De behandeling met Neoral moet worden gestart binnen 12 uur voor de transplantatie met een dosering van 10 tot 15 mg/kg verdeeld over twee doses. Deze dosering wordt gedurende 1 à 2 weken postoperatief gehandhaafd, waarna deze geleidelijk kan worden teruggebracht tot een onderhoudsdosering is bereikt van ca. 2 tot 6 mg/kg/dag, verdeeld over twee doses. Wanneer Neoral gelijktijdig wordt gegeven met andere immunosuppressiva (b.v. met corticosteroiden of als onderdeel van drie- of viervoudige therapie) kunnen lagere doseringen (b.v. initieel 3 tot 6 mg/kg Neoral verdeeld over twee doses) worden gegeven.

- *Beenmergtransplantatie*

De initiële dosis dient op de dag vóór de transplantatie te worden gegeven. Meestal verdient een aanvangsbehandeling met Sandimmune concentraat voor infusievloeistof de voorkeur. Indien de behandeling wordt begonnen met orale toediening, bedraagt de aanbevolen dosering van Neoral 12,5 tot 15 mg/kg/dag verdeeld over twee doses. De onderhoudsbehandeling dient ten minste 3 maanden te worden voortgezet (bij voorkeur 6 maanden) waarna de dosering geleidelijk kan worden teruggebracht tot nihil 1 jaar na transplantatie. Hogere orale doses of intraveneuze behandeling kunnen noodzakelijk zijn in geval van gastrointestinale afwijkingen die de absorptie kunnen verminderen.

Bij sommige patiënten treedt “graft-versus-host-disease” op na het stoppen met Neoral. Deze aandoening reageert gewoonlijk gunstig op het opnieuw behandelen met Neoral. De aanbevolen dosering is zoals bij beenmergtransplantatie genoemd. Voor de behandeling van lichte, chronische “graft-versus-host-disease” dienen lage doses Neoral te worden gebruikt.

Psoriasis

Vanwege de variabele aard van het ziektebeeld moet de behandeling individueel worden ingesteld.

De aanbevolen initiële dosering voor het *induceren van remissie* is 2,5 mg/kg/dag Neoral, verdeeld over twee doses. Indien na 1 maand nog geen verbetering is opgetreden, kan de dosering geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 5 mg/kg/dag oraal. De behandeling dient te worden gestopt bij patiënten bij wie binnen 6 weken geen voldoende effect op de laesies kan worden bereikt met een dosering van 5 mg/kg/dag oraal en bij patiënten bij wie de effectieve dosering niet in overeenstemming is met de gegeven veiligheidsvoorschriften (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten bij wie een snelle verbetering van het klinisch beeld noodzakelijk is, is een aanvangsdosering van 5 mg/kg/dag oraal, verdeeld over twee doses, gerechtvaardigd. Als een bevredigend resultaat is bereikt, kan de behandeling met Neoral worden uitgesloten met stappen van 0,5 tot 1 mg/kg lichaamsgewicht. Wanneer klinische verbetering blijft bestaan, dient de behandeling met Neoral te worden gestopt.

Bij een eventuele terugval kan opnieuw met Neoral worden gestart in de voordien effectieve dosering. Bij sommige patiënten zal een onderhoudsbehandeling noodzakelijk zijn.

De dosering bij *onderhoudsbehandeling* dient individueel te worden vastgesteld op de laagst mogelijk effectieve dosis en behoort niet hoger te zijn dan 5 mg/kg/dag oraal, verdeeld over twee doses.

Atopische dermatitis

Vanwege de variabele aard van het ziektebeeld moet de behandeling individueel worden ingesteld. De aanbevolen dosering varieert van 2,5 tot 5 mg/kg/dag verdeeld over twee orale doses. Indien een initiële

dosering van 2,5 mg/kg/dag niet binnen 2 weken tot een bevredigend resultaat leidt, mag de dosering snel worden verhoogd tot maximaal 5 mg/kg/dag. Het is aannemelijk dat in zeer ernstige gevallen een snelle en adequate controle van de klachten zal plaatsvinden wanneer gestart wordt met een dosering van 5 mg/kg/dag. Als eenmaal een bevredigend resultaat is bereikt, moet de dosering stapsgewijs worden verlaagd en waar mogelijk moet de behandeling met Neoral worden gestopt. Een eventuele terugval kan met een nieuwe kuur worden behandeld.

Hoewel een kuur van 8 weken voldoende kan zijn om de patiënt klachtenvrij te krijgen, bleek behandeling gedurende een periode tot een jaar effectief te zijn en goed verdragen te worden, mits de aanbevolen controles in acht worden genomen.

Nefrotisch syndroom

De aanbevolen dagelijkse dosering Neoral, verdeeld over twee doses, voor het *induceren van remissie* bedraagt voor volwassenen 5 mg/kg en voor kinderen 6 mg/kg, wanneer de nierfunctie, met uitzondering van proteïnurie, normaal is. Bij patiënten met een gestoorde nierfunctie dient de initiële dosering niet groter te zijn dan 2,5 mg/kg/dag oraal.

Wanneer het gewenste resultaat met Neoral alleen niet kan worden bereikt, wordt aanbevolen om Neoral te combineren met lage doses orale corticosteroiden. Als na 3 maanden nog niet voldoende effect is opgetreden dient de behandeling met Neoral te worden beëindigd.

De dosering dient individueel te worden aangepast op geleide van de effectiviteit (proteïnurie) en veiligheid (voornamelijk serumcreatinine), doch dient niet hoger te zijn dan 5 mg/kg/dag oraal bij volwassenen en 6 mg/kg/dag oraal bij kinderen.

Voor de *onderhoudsbehandeling* dient de dosering te worden teruggebracht tot het laagste, nog effectieve niveau.

Reumatoïde artritis

Gedurende de eerste 6 weken van de behandeling is de aanbevolen dosering 2,5 mg/kg/dag oraal, verdeeld over twee doses. Bij onvoldoende klinisch effect kan de dosering aan de hand van de verdraagbaarheid geleidelijk worden verhoogd.

Voor de *onderhoudsbehandeling* behoort individueel tot de laagst mogelijke effectieve dosis te worden getitreerd. In het algemeen zal de onderhoudsdosering 3-4 mg/kg/dag bedragen.

De *maximale dosering* is 5 mg/kg/dag, maar de ervaring met doseringen van meer dan 4 mg/kg/dag is beperkt.

Neoral kan worden toegediend in combinatie met lage doses corticosteroiden en/of niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (zie rubriek 4.4).

Indien na 3 maanden geen duidelijke verbetering wordt gezien, dient de behandeling met Neoral te worden beëindigd.

Wijze van toediening

De totale dagdosis Neoral dient *altijd over twee doses* te worden verdeeld.

Vanwege mogelijke interferentie met het P450-systeem mogen de capsules en de drank niet met grapefruitsap worden ingenomen.

Capsules

De capsules dienen in hun geheel te worden ingeslikt.

Drank

Neoral drank wordt geleverd met twee doseerspuiten voor het afmeten van de dosering. De 1 ml-doseerspuit dient te worden gebruikt voor het afmeten van doses kleiner of gelijk aan 1 ml (elke maatstreep van 0,05 ml komt overeen met 5 mg ciclosporine). De 4 ml-doseerspuit dient te worden gebruikt voor het afmeten van doses groter dan 1 ml tot hoogstens 4 ml (elke maatstreep van 0,1 ml komt overeen met 10 mg ciclosporine).

Eerste gebruik:

1. Breek het plastic kapje open en buig dit naar achteren.
2. Trek het kapje met de sluitingsring volledig van de fles.
3. Verwijder de zwarte stop en gooi deze weg.
4. Druk het dunne buisje met de witte stop (=doseerhulpmiddel) stevig in de hals van de fles.

5. Sluit de doseerspuit aan op de witte stop.
6. Zuig het voorgeschreven volume drank op in de doseerspuit.
7. Verwijder eventuele *grote* luchtbellens door de zuiger enige malen op en neer te bewegen voordat de doseerspuit met de voorgeschreven dosis van de fles wordt afgehaald. De aanwezigheid van enkele kleine luchtbelletjes is niet van belang en zal de afgemeten dosis niet beïnvloeden.
8. Druk het geneesmiddel uit de doseerspuit in een klein glas (niet in een plastic beker) gevuld met bij voorkeur sinaasappel- of appelsap; afhankelijk van de individuele smaak van de patiënt kunnen echter ook frisdranken of andere dranken gebruikt worden, maar geen grapefruitsap. Na verdunning moet de drank goed worden geroerd en direct daarna geheel worden opgedronken. Daarna dient het glas nog eens met wat vloeistof nagespoeld te worden, wat vervolgens opgedronken moet worden, zodat de gehele dosis wordt ingenomen.
9. De doseerspuit mag niet in aanraking komen met de verdunningsvloeistof en mag na gebruik niet worden gespoeld. Veeg de doseerspuit na gebruik *alleen aan de buitenkant* af met een *droge* tissue en stop hem terug in de houder. Laat het doseerhulpmiddel in de fles zitten en sluit deze af met de bijgeleverde schroefdop.

Ieder volgend gebruik: begin bij punt 5.

Kinderen

De ervaring met Neoral bij jonge kinderen is nog beperkt (zie ook rubriek 4.4).

Ouderen

De ervaring met het gebruik van Neoral bij ouderen is eveneens beperkt; bij deze groep zijn voornamelijk geen specifieke problemen gemeld bij gebruik in de aanbevolen dosering (zie ook rubriek 4.4).

Bij klinische studies bij patiënten met reumatoïde artritis die behandeld werden met ciclosporine, was 17,5% van de patiënten 65 jaar of ouder. Bij deze patiënten was het meer waarschijnlijk dat ze systolische hypertensie ontwikkelden tijdens de therapie en was het meer waarschijnlijk dat ze een serumcreatininestijging van meer dan 50% lieten zien na 3 tot 4 maanden van therapie. Aan klinische studies met Neoral bij transplantatie- en psoriasispatiënten deden niet genoeg personen van 65 jaar of ouder mee om vast te kunnen stellen of zij anders reageerden dan jongere personen. Andere gepubliceerde klinische ervaringen hebben geen verschillen in respons tussen oudere en jongere patiënten geïdentificeerd. In het algemeen moet de dosisselectie bij een oudere patiënt met voorzichtigheid gebeuren, waarbij doorgaans laag in de doseringsreeks begonnen wordt om zo rekening te houden met de grotere frequentie van verminderde lever-, nier- of hartfunctie en bijkomende ziekten of andere geneesmiddeltherapie.

4.3 Contra-indicaties

Algemeen:

- Bekende overgevoeligheid voor ciclosporine of voor een van de hulpstoffen.
- Ciclosporine moet niet gelijktijdig worden gebruikt met lercanidipine (zie rubriek 4.5).
- Fytotherapeutica die Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten mogen niet worden gebruikt tijdens de behandeling met Neoral, omdat dit kan leiden tot verlaagde plasmaconcentraties en een verminderde werkzaamheid van Neoral (zie rubriek 4.5).

Bij psoriasis, reumatoïde artritis en atopische dermatitis tevens:

(Lees eerst de algemene contra-indicaties).

- Gestoorde nierfunctie, manifeste hypertensie, manifeste infecties of een maligniteit.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Neoral behoort slechts te worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met immunosuppressieve therapie en die bovendien voor adequate follow-up, waaronder regelmatig compleet lichamelijk onderzoek, bloeddrukmeting en bepaling van belangrijke laboratoriumwaarden kunnen zorgen. Transplantatiepatiënten die Neoral krijgen, dienen behandeld te worden in klinieken waar een beroep kan worden gedaan op een

adequaat laboratorium met ervaren medewerkers en ondersteunende medische disciplines. De arts die verantwoordelijk is voor de voortzetting van de therapie dient volledige informatie voor de follow-up van de patiënt te krijgen.

Ciclosporine verhoogt, net als andere immunosuppressieve middelen, de kans op het ontstaan van lymfoproliferatieve afwijkingen en maligniteiten, met name van de huid. Het toegenomen risico schijnt eerder samen te hangen met de mate en de duur van immunosuppressie, dan met het gebruik van een specifiek middel. Vandaar dat een behandeling met meerdere immunosuppressieve middelen (waaronder ciclosporine) met voorzichtigheid moet worden toegepast, omdat dit kan leiden tot lymfoproliferatieve afwijkingen en solide orgaan tumoren, soms met dodelijke afloop. Gezien het mogelijke risico op huidkanker dienen patiënten die behandeld worden met Neoral te worden gewaarschuwd om overmatige blootstelling aan ultravioletlicht te voorkomen.

Ciclosporine maakt, net als andere immunosuppressieve middelen, patiënten vatbaar voor bacteriële, schimmel-, parasitaire en virale infecties, vaak met opportunistische ziekteverwekkers. Activatie van latente polyomavirus-infecties die kunnen leiden tot met polyomavirus geassocieerde nefropathie (PVAN), in het bijzonder tot nefropathie ten gevolge van BK-virus (BKVN) of tot met JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), is waargenomen bij patiënten behandeld met ciclosporine. Deze aandoeningen zijn vaak gerelateerd aan een hoge totale immunosuppressieve belasting en dienen te worden overwogen bij de differentiële diagnose van patiënten onder immunosuppressie met een verslechterende nierfunctie of neurologische symptomen. Gevallen met een ernstige en/of fatale afloop zijn gemeld. Effectieve preventieve en therapeutische strategieën moeten toegepast worden, vooral bij patiënten die een veelsoortige, langdurige immunosuppressieve therapie ondergaan.

Een frequent optredende en potentieel ernstige complicatie, een stijging van de creatinine- en ureumspiegels in het serum, kan gedurende de eerste weken van de behandeling met Neoral optreden. Deze functionele veranderingen zijn dosisafhankelijk en reversibel en reageren gewoonlijk op verlaging van de dosis. Tijdens langer durende behandeling kunnen sommige patiënten structurele veranderingen aan de nieren (b.v. interstitiële fibrose) ontwikkelen. Bij niertransplantatiepatiënten moeten deze veranderingen worden onderscheiden van die, welke bij chronische afstoting ontstaan. Neoral kan ook een dosisafhankelijke en reversibele toename veroorzaken van het serumbilirubine en in sommige gevallen van leverenzymen (zie rubriek 4.8). Er zijn opgevraagde en spontane postmarketing meldingen geweest van hepatotoxiciteit en leverschade, waaronder cholestase, geelzucht, hepatitis en leverfalen, bij patiënten behandeld met ciclosporine. De meeste meldingen omvatten patiënten met significante comorbiditeiten, onderliggende aandoeningen en andere complicerende factoren, inclusief infectieuze complicaties en co-medicaties met hepatotoxisch potentieel. In sommige gevallen, voornamelijk bij transplantatiepatiënten, is een fatale afloop gemeld (zie rubriek 4.8). Het nauwkeurig herhaald meten van parameters ter bepaling van nier- en leverfunctie is derhalve noodzakelijk. Afwijkende waarden kunnen een verlaging van de dosis noodzakelijk maken.

Bij oudere patiënten dient de nierfunctie extra zorgvuldig te worden bewaakt.

Het is noodzakelijk om regelmatig de bloeddruk te controleren; als hypertensie ontstaat behoort deze op de geëigende wijze te worden behandeld.

Neoral verhoogt de kans op hyperkaliëmie, met name bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Voorzichtigheid is eveneens geboden wanneer Neoral gelijktijdig wordt gegeven met kaliumsparende geneesmiddelen (b.v. kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine-II-receptor-antagonisten), kaliumbevattende geneesmiddelen en bij patiënten die een kaliumrijk dieet krijgen (zie ook rubriek 4.5). Controle van de kaliumspiegel wordt in deze situaties aanbevolen.

Neoral verhoogt de klaring van magnesium. Dit kan leiden tot het optreden van symptomatische hypomagnesiëmie, met name in de peri-transplantatie periode. Controle van de magnesiumspiegel in de peri-transplantatie periode wordt daarom aanbevolen, met name wanneer neurologische symptomen/tekenen optreden. Zo nodig dient magnesiumsuppletie te worden verstrekt.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hyperurikemie. Hyperurikemie kan tot jicht leiden.

Tijdens de behandeling met ciclosporine kan vaccinatie minder effectief zijn en dient het gebruik van verzwakte levende vaccins te worden vermeden.

Ciclosporine kan de bloedspiegels verhogen van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die substraat zijn van P-glycoproteïne (Pgp) zoals aliskiren (zie rubriek 4.5).

Het optreden van een niet-cardiogeen pulmonair oedeem als gevolg van het capillairleksyndroom is mogelijk.

Ciclosporine kan het risico op benigne verhoogde intracraniale druk doen toenemen. In geval van benigne verhoogde intracraniale druk dient ciclosporine toediening te worden gestaakt in verband met een mogelijk risico op permanent verlies van het gezichtsvermogen.

In zeldzame gevallen is melding gemaakt van een lichte en reversibele stijging van plasmalipiden. Het wordt daarom aangeraden om vóór het begin van de behandeling en na de eerste maand de lipiden te meten. Als verhoogde spiegels worden gemeten, behoort dosisreductie of een beperking van vet in het voedsel te worden overwogen.

Er zijn talrijke methoden ontworpen om spiegels van ciclosporine te meten. Het vergelijken van in de literatuur genoemde spiegels met bij de patiënt (met mogelijk vernieuwde bepalingsmethoden) verkregen waarden, dient alleen te geschieden met nauwkeurige informatie over de gebruikte bepalingsmethoden. Er bestaan bepalingsmethoden waarmee onveranderd ciclosporine gemeten kan worden (HPLC, monoclonale specifieke radio-immunoassays) en niet-specifieke methoden waarmee ook diverse metabolieten worden gemeten. De resultaten van de diverse bepalingsmethoden zijn niet onderling uitwisselbaar. Gebruik van een methode dient te geschieden aan de hand van de gebruiksaanwijzing daarvan.

Als plasma wordt gebruikt, zullen de spiegels afhankelijk zijn van de temperatuur tijdens de separatie van volbloed. Plasmaspiegels kunnen variëren van een vijfde tot de helft van spiegels in volbloed.

Het is goed zich bewust te zijn dat de concentratie van ciclosporine in bloed, serum of plasma, slechts één van de vele factoren is die het klinische beeld van de patiënt bepaalt. De metingen dienen dan ook slechts als leidraad bij de behandeling, in combinatie met andere laboratoriumbepalingen en klinische parameters.

Additionele voorzorgen bij transplantatie indicaties

Indien bij niertransplantatiepatiënten de nierfunctieparameters in aanwezigheid van buitensporig hoge bloedspiegels progressief verslechteren en niet adequaat op dosisverlaging reageren, dient nadere diagnostiek te worden verricht, waarbij nierbiopsie één van de diagnostische middelen is.

Antihypertensieve therapie kan vooral bij harttransplantatiepatiënten op den duur noodzakelijk worden.

Bij beenmergtransplantatie moet de patiënt tijdens de therapie met Neoral voortdurend worden gecontroleerd op verschijnselen van “graft-versus-host-disease”. Indien zich ernstige verschijnselen voordoen, dient tijdige overschakeling op alternatieve immunosuppressiva te worden overwogen. Bij afstotingsreacties na orgaantransplantaties dienen b.v. stootdoses corticosteroiden te worden gebruikt.

Additionele voorzorgen bij non-transplantatie indicaties

Patiënten met een verminderde nierfunctie (behalve patiënten met nefrotisch syndroom, met een toelaatbare mate van nierinsufficiëntie), met hypertensie of infecties die niet onder controle te krijgen zijn en patiënten met enige vorm van maligniteit dienen geen ciclosporine te krijgen.

Additionele voorzorgen bij psoriasis

(Lees eerst het algemene deel van rubriek 4.4).

Gezien de ernst van de gerapporteerde en de potentiële bijwerkingen, dient langdurige toepassing van Neoral voor de indicatie psoriasis te worden vermeden.

Omdat Neoral de nierfunctie kan verminderen moet een betrouwbare uitgangswaarde van het serumcreatinine worden vastgesteld door minstens twee metingen vóór de behandeling. Gedurende de eerste drie maanden van de behandeling moet elke twee weken het serumcreatinine worden bepaald. Nadien, indien het serumcreatinine stabiel blijft, behoren deze bepalingen maandelijks te worden uitgevoerd. De dosering dient met 25 tot 50% te worden verlaagd als de waarde van het serumcreatinine meer dan 30% boven de uitgangswaarde stijgt en bij meer dan één bepaling op dit niveau blijft, zelfs als deze waarden nog als normaal gelden. Mocht dosisverlaging niet binnen 1 maand tot het gewenste effect leiden, dan dient de behandeling met Neoral te worden gestaakt.

Beëindiging van de behandeling met Neoral wordt ook aanbevolen indien tijdens de behandeling hypertensie optreedt die niet met de gebruikelijke therapie kan worden gecontroleerd.

Oudere patiënten dienen alleen met Neoral behandeld te worden in geval van invaliderende psoriasis.

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van Neoral bij kinderen met psoriasis.

Het ontstaan van maligniteiten (met name in de huid) is gemeld bij psoriasispatiënten die met ciclosporine werden behandeld, evenals bij hen die met conventionele immunosuppressiva werden behandeld. Regelmatige inspectie van de huid en histologisch onderzoek van verdachte laesies wordt sterk aanbevolen. Huidafwijkingen die niet typerend zijn voor psoriasis maar waarvan de maligniteit of premaligniteit vermoed wordt, dienen vóór de behandeling met Neoral te worden gebiopteerd en histologisch te worden onderzocht.

Bij enkele psoriatische patiënten die met ciclosporine werden behandeld zijn lymfoproliferatieve afwijkingen opgetreden. Deze reageerden goed op het onmiddellijk staken van het geneesmiddelgebruik.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij de behandeling met immunosuppressiva van patiënten die in het verleden langdurig zijn behandeld met PUVA- of UVB-lichttherapie, omdat de al vergrote kans op huidmaligniteiten bij deze patiënten hierdoor nog groter wordt. Patiënten die met Neoral worden behandeld dienen niet met PUVA- of UVB-licht te worden behandeld. Na het beëindigen van de behandeling met Neoral dient een behandelingsvrije periode van 2 tot 3 dagen in acht genomen te worden, alvorens te starten met PUVA of UVB-fototherapie.

Bij de behandeling van psoriasis bestaat er geen sterke correlatie tussen ciclosporinespiegels en het resultaat van de behandeling. De dosering van Neoral dient derhalve plaats te vinden op geleide van klinische en laboratoriumparameters voor effectiviteit en veiligheid. Spiegelbepalingen zijn zinvol in geval van onverklaarde ineffectiviteit om therapie-ontrouw aan te tonen en bij onverwachte bijwerkingen.

Additionele voorzorgen bij atopische dermatitis

(Lees eerst het algemene deel van rubriek 4.4).

Omdat Neoral de nierfunctie kan verminderen moet een betrouwbare uitgangswaarde van het serumcreatinine worden vastgesteld door minstens twee metingen vóór de behandeling. Gedurende de eerste drie maanden van de behandeling moet elke twee weken het serumcreatinine worden bepaald. Indien het serumcreatinine stabiel blijft, behoren deze bepalingen daarna maandelijks te worden uitgevoerd. De dosering dient met 25 tot 50% te worden verlaagd als de hoogte van het serumcreatinine meer dan 30% boven de uitgangswaarde stijgt en bij meer dan één bepaling op dit niveau blijft, zelfs als deze waarden als normaal gelden. Mocht dosisverlaging niet binnen 1 maand tot het gewenste effect leiden, dan dient de behandeling met Neoral te worden gestaakt.

Beëindiging van de behandeling met Neoral wordt ook aanbevolen indien tijdens de behandeling hypertensie optreedt die niet met de gebruikelijke therapie kan worden gecontroleerd.

De ervaring met Neoral bij kinderen met atopische dermatitis is beperkt.

Oudere patiënten dienen alleen met Neoral behandeld te worden in geval van invaliderende atopische dermatitis.

Benigne lymfadenopathie wordt algemeen geassocieerd met exacerbaties van atopische dermatitis en verdwijnt altijd spontaan of indien de aandoening minder ernstig wordt. Lymfadenopathie optredend tijdens behandeling met ciclosporine moet regelmatig worden gecontroleerd. Indien de lymfadenopathie niet verdwijnt ondanks het feit dat de aandoening minder ernstig wordt, moet als voorzorgsmaatregel een biopsie plaatsvinden om een lymfoom uit te sluiten.

Voordat met de behandeling met Neoral wordt begonnen, moeten actieve herpes simplex infecties genezen zijn. Het optreden van deze infecties tijdens de behandeling met Neoral is niet noodzakelijkerwijs een reden om de behandeling te stoppen, tenzij het een ernstige infectie betreft.

Huidinfecties met *Staphylococcus aureus* zijn geen absolute contra-indicatie voor behandeling met Neoral, maar moeten wel met de geëigende antibacteriële middelen worden behandeld. Oraal erytromycine dient daarbij te worden vermeden omdat het de plasmaconcentratie van ciclosporine kan verhogen (zie rubriek 4.5). Indien er geen alternatief is, wordt aanbevolen de plasmaspiegels van ciclosporine en de nierfunctie zorgvuldig te bewaken en te letten op bijwerkingen van ciclosporine.

Gezien het mogelijke risico op huidkanker dienen patiënten die behandeld worden met Neoral niet gelijktijdig behandeld te worden met PUVA- of UVB-lichttherapie. Na het beëindigen van de behandeling met Neoral dient een behandelingsvrije periode van 2 tot 3 dagen in acht genomen te worden, alvorens te starten met PUVA of UVB-fototherapie.

Alvorens de behandeling met Neoral wordt gestart, dienen er biopten te worden genomen van huidlaesies die niet typisch voor de onderliggende aandoening zijn en die mogelijk maligne of premaligne zijn. Patiënten met maligne of premaligne veranderingen van de huid dienen slechts behandeld te worden met Neoral na een adequate behandeling van deze laesies en pas wanneer er geen andere optie voor een succesvolle therapie bestaat.

Additionele voorzorgen bij nefrotisch syndroom

(Lees eerst het algemene deel van rubriek 4.4).

Omdat Neoral de nierfunctie kan verminderen, is het noodzakelijk om regelmatig de nierfunctie te controleren en om de dosering met 25 tot 50% te verlagen als de hoogte van het serumcreatinine meer dan 30% boven de uitgangswaarde stijgt en bij meer dan één bepaling op dit niveau blijft. Patiënten bij wie de nierfunctie voor de behandeling reeds gestoord is, behoren initieel te worden behandeld met 2,5 mg/kg/dag en moeten nauwgezet worden gecontroleerd.

Bij sommige patiënten kan het moeilijk zijn om nierfunctiestoornissen geïnduceerd door Neoral te constateren vanwege veranderingen in de nierfunctie die gerelateerd zijn aan het nefrotisch syndroom zelf. Dit verklaart waarom in zeldzame gevallen bij gebruik van ciclosporine structurele veranderingen aan de nieren zijn waargenomen zonder dat het serumcreatinine verhoogd was. Om deze reden wordt bij patiënten met steroid-afhankelijk nefrotisch syndroom nierbiopsie aanbevolen als de therapie met Neoral langer dan 1 jaar is voortgezet. Als relevante vasculo-interstitiële laesies worden aangetroffen, wordt voortzetting van de behandeling met Neoral alleen aanbevolen als het klinisch voordeel daarvan aanzienlijk is en met andere therapie niet bereikbaar is.

In sommige gevallen is bij patiënten met het nefrotisch syndroom die werden behandeld met immunosuppressiva (waaronder ciclosporine), het optreden van maligniteiten (waaronder Hodgkin-lymfoom) gemeld.

Additionele voorzorgen bij reumatoïde arthritis

(Lees eerst het algemene deel van rubriek 4.4).

Omdat Neoral de nierfunctie kan verminderen moet vóór begin van de behandeling door minstens twee metingen een betrouwbare uitgangswaarde van het serumcreatinine worden vastgesteld. Tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling moet het serumcreatinine elke 2 weken worden gecontroleerd en daarna maandelijks. Indien het serumcreatinine op een aanvaardbaar niveau is en stabiel blijft, kan de controle nadien minder vaak plaatsvinden, doch minimaal eenmaal per 4-8 weken afhankelijk van de stabiliteit van de ziekte, co-medicatie en gelijktijdig optredende ziektes. Meer frequente controles zijn nodig als de dosering van Neoral wordt verhoogd of als gelijktijdig gebruik van een niet-steroïdaal anti-inflammatoir middel (NSAID) wordt voorgeschreven of de dosering daarvan wordt verhoogd.

Indien het serumcreatinine bij herhaalde bepaling meer dan 30% hoger is dan de uitgangswaarde en bij meer dan één bepaling op dit niveau blijft, dient de dosering van Neoral met 25 tot 50% te worden verlaagd. Als het serumcreatinine met meer dan 50% stijgt, is minimaal halvering van de dosering van Neoral noodzakelijk. Deze aanbevelingen gelden ook indien de waarden zich nog binnen de normale grenzen bevinden. Als dosisreductie niet binnen een maand leidt tot verlaging van de creatininespiegel, dient de behandeling met Neoral te worden beëindigd.

Stopzetten van de behandeling kan ook noodzakelijk worden bij het ontstaan van hypertensie die niet met de gebruikelijke middelen kan worden beheerst.

Zoals bij alle langdurige immunosuppressieve behandelingen (waaronder ciclosporine) moet rekening worden gehouden met een verhoogde kans op het ontstaan van lymfoproliferatieve afwijkingen. Extra voorzichtigheid moet worden betracht wanneer Neoral wordt gebruikt in combinatie met methotrexaat (zie rubriek 4.5).

Additionele waarschuwingen met betrekking tot de hulpstoffen

Neoral capsules en Neoral drank bevatten 11,9 vol % ethanol, dat wil zeggen maximaal 100 mg per Neoral 100 mg capsule en per ml Neoral drank. Schadelijk bij alcoholisme. Voorzichtigheid is geboden bij zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, kinderen en groepen met verhoogd risico, zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie.

Neoral capsules en Neoral drank bevatten propyleenglycol. Propyleenglycol kan vergelijkbare symptomen als alcohol veroorzaken.

Neoral capsules en Neoral drank bevatten macrogolglycerolhydroxystearaat. Macrogolglycerolhydroxystearaat kan maagklachten en diarree veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties met voedsel

Er is gemeld dat de biologische beschikbaarheid van ciclosporine toeneemt bij gelijktijdige inname van grapefruitsap.

Interacties met geneesmiddelen

Van de vele geneesmiddelen waarvan gemeld is dat ze een interactie hebben met ciclosporine, zijn degene waarvan de interactie afdoende bewezen is en waarvan verondersteld wordt dat ze klinische implicaties hebben, hieronder opgesomd.

Ciclosporine en lercanidipine moeten niet gelijktijdig worden gebruikt (zie rubriek 4.3). Na gelijktijdige toediening van ciclosporine en lercanidipine werden voor beide verhoogde plasmaspiegels waargenomen. Uit een studie in gezonde jonge vrijwilligers bleek dat wanneer ciclosporine 3 uur na inname van lercanidipine toegediend was, de plasmaspiegels van lercanidipine niet veranderden, terwijl de AUC van ciclosporine toenam met 27%. Gebaseerd op deze resultaten kunnen ciclosporine en lercanidipine met tussenpozen van 3 uur toegediend worden onder controle van de ciclosporineconcentratie in het bloed.

Van diverse middelen is bekend dat zij de concentratie van ciclosporine in plasma of volbloed verhogen of verlagen door competitieve remming of inductie van leverenzymen die betrokken zijn bij het metabolisme en de excretie van ciclosporine, met name cytochroom P450 CYP3A.

Ciclosporine is een potente remmer van verscheidene drug transport eiwitten waaronder P-glycoproteïne (Pgp), BCRP, MRP-2 en OATP1B. Ciclosporine is een substraat/remmer van CYP3A4 en kan de plasmaspiegels van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, die een substraat zijn van dit enzym en/of transporter eiwitten, verhogen.

Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verlagen:

Barbituraten, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, nafcilline, sulfadimidine (intraveneuze toediening), rifampicine, octreotide, probucol, orlistat, *Hypericum perforatum* (Sint Janskruid), ticlopidine, terbinafine, sulfinpyrazon, bosentan.

Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verhogen:

Stoffen waarvan bekend is dat zij de concentratie van ciclosporine in plasma of volbloed verhogen zijn onder meer macrolide antibiotica (waaronder erytromycine, azitromycine, claritromycine en josamycine); ketoconazol, metronidazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol; diltiazem, nicardipine, verapamil; metoclopramide; orale anticonceptiva; danazol; methylprednisolon (hoge doses); allopurinol; amiodaron; cholinezuur en derivaten; proteaseremmers, imatinib, colchicine; nefazodon.

De invloed van carvedilol op de ciclosporineconcentraties vertoont een interindividuele variabiliteit.

Hierdoor kunnen verhoogde ciclosporinespiegels optreden. Daarom wordt aangeraden de ciclosporineconcentraties goed te controleren na de start van carvediloltherapie en de dosis van ciclosporine zo nodig aan te passen.

Andere relevante geneesmiddelinteracties

Voorzichtigheid dient te worden betracht bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine en stoffen waarvan eveneens nefrotoxische effecten bekend zijn, zoals aminoglycosiden (inclusief gentamicine en tobramycine), amfotericine B, ciprofloxacin, vancomycine, trimethoprim (+ sulfamethoxazol); niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (inclusief diclofenac, naproxen, sulindac); melfalan, histamine-H₂-receptorantagonisten (b.v. cimetidine, ranitidine), methotrexaat (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik met tacrolimus moet worden vermeden als gevolg van de toegenomen kans op nefrotoxiciteit.

De gelijktijdige toediening van nifedipine met ciclosporine kan leiden tot het versneld optreden van tandvleeshyperplasie in vergelijking met toepassing van ciclosporine alleen.

Ciclosporine is een zeer potente Pgp-remmer en kan de bloedspiegels verhogen van gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die substraat zijn van Pgp zoals aliskiren. Na gelijktijdige toediening van ciclosporine en aliskiren was de C_{max} van aliskiren ongeveer 2,5-maal verhoogd en de AUC ongeveer 5-maal verhoogd. Het farmacokinetisch profiel van ciclosporine was echter niet significant veranderd. Voorzichtigheid is aanbevolen bij gelijktijdige toediening van ciclosporine met aliskiren (zie rubriek 4.4).

De biologische beschikbaarheid van diclofenac neemt toe bij een gelijktijdig gebruik van diclofenac en ciclosporine, met als mogelijk gevolg een reversibele nierfunctiebeschadiging. De verhoging van de biologische beschikbaarheid van diclofenac wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een reductie van diens hoge first-pass effect. Indien niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) met een laag first-pass effect (zoals acetylsalicylzuur) worden gegeven samen met ciclosporine, valt een verhoging van de biologische beschikbaarheid hiervan niet te verwachten.

Ciclosporine kan de klaring van digoxine, colchicine, prednisolon, HMG-CoA-reductaseremmers (statines) en etoposide verminderen.

Bij patiënten die digoxine gebruiken is ernstige digitalistoxiciteit gezien binnen enkele dagen nadat gestart is met ciclosporine. Er zijn ook rapporten over de mogelijkheid van ciclosporine om de toxische effecten van

colchicine zoals myopathie en neuropathie te versterken in het bijzonder bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Als digoxine en colchicine tegelijk met ciclosporine gebruikt worden, is zorgvuldig medisch toezicht noodzakelijk om toxische verschijnselen van digoxine en colchicine in een vroeg stadium te kunnen ontdekken, waarna de dosering verlaagd kan worden of de behandeling stopgezet.

Literatuur en postmarketing gevallen van spiertoxiciteit, inclusief spierpijn en spierzwakte, myositis en rhabdomyolyse zijn gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine met lovastatine, simvastatine, atorvastatine, pravastatine en zelden fluvastatine. De dosering van deze statines moet verlaagd worden in overeenstemming met de aanbevelingen in de Samenvatting van de Productkenmerken als ze tegelijkertijd met ciclosporine gebruikt worden. Het is nodig om de statinetherapie tijdelijk te onderbreken of stop te zetten bij patiënten met tekenen of symptomen van myopathie of bij degene met risicofactoren op ernstig nierletsel, waaronder nierfalen als gevolg van rhabdomyolyse.

Verhogingen in serumcreatinine zijn waargenomen bij studies waarbij everolimus of sirolimus in combinatie met een volledige dosering ciclosporine gebruikt wordt. Dit effect is vaak reversibel met een dosisreductie van ciclosporine. Everolimus en sirolimus hebben maar een kleine invloed op de farmacokinetiek van ciclosporine. Gelijktijdige toediening van ciclosporine verhoogt significant de bloedspiegels van everolimus en sirolimus.

Voorzichtigheid is geboden wanneer Neoral samen wordt gegeven met kaliumsparende geneesmiddelen (b.v. kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten) of kaliumbevattende geneesmiddelen, omdat dit mogelijk leidt tot significante verhogingen van serumkalium (zie ook rubriek 4.4).

Ciclosporine kan de plasmaconcentraties van repaglinide verhogen en daardoor het risico op hypoglykemie verhogen.

ATG-F (anti-thymocytenglobuline-F) kan mogelijk de gevoeligheid voor ciclosporine vergroten bij gebruik in gecombineerde immunosuppressieve therapie (synergetische capaciteit). Dit zou patiënten vatbaarder kunnen maken voor over-immuunsuppressie.

De farmacokinetiek van ciclosporine wordt niet beïnvloed door mycofenolaat mofetil. Als de gelijktijdige behandeling met ciclosporine wordt beëindigd, dient daarentegen rekening te worden gehouden met een toename in MPA (mycofenolzuur) AUC van ongeveer 30%.

Een beperkt aantal interacties met enkele kruidenpreparaten is gemeld die verhoogde of verlaagde ciclosporinespiegels opleverde. Het exacte mechanisme voor deze interacties is niet geïdentificeerd.

Aanbevelingen

Als het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze interactie vertonen met ciclosporine niet vermeden kan worden, dan moeten de volgende basis aanbevelingen betracht worden:

Tijdens het gelijktijdig gebruik van *geneesmiddelen waarvan eveneens nefrotoxische effecten bekend zijn* moet de nierfunctie (met name het serumcreatinine) nauwgezet worden gecontroleerd. Bij een significante stoornis in de nierfunctie moet de dosering van het tegelijk gebruikte geneesmiddel worden verlaagd of moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Er zijn geïsoleerde rapporten van patiënten die een orgaantransplantaat ontvangen hebben, waarbij een behoorlijke maar reversibele beschadiging van de nierfunctie (met corresponderende toename van serumcreatinine) optrad, volgend op gelijktijdige toediening van fibrinezuurderivaten (b.v. bezafibraat en fenofibraat). De nierfunctie moet nauwkeurig worden gecontroleerd bij deze patiënten. In geval van significante beschadiging van de nierfunctie moet de co-medicatie worden stopgezet.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de biologische beschikbaarheid van ciclosporine verhogen of verlagen: in *transplantatiepatiënten* is zorgvuldige controle van de ciclosporinespiegels en, zonodig,

aanpassing van de dosering van ciclosporine vereist, vooral tijdens het initiëren of discontinueren van de co-medicatie. In *niet-transplantatiepatiënten* is de waarde van het controleren van de ciclosporinespiegels in het bloed twijfelachtig, omdat in deze patiënten het verband tussen de bloedspiegels en de klinische effecten minder goed is vastgesteld. Als gelijktijdig geneesmiddelen worden gegeven waarvan bekend is dat ze de ciclosporinespiegels verhogen, is een regelmatige beoordeling van de nierfunctie en een zorgvuldige controle van de aan ciclosporine gerelateerde bijwerkingen meer gepast dan het bepalen van de bloedspiegels.

Gelijktijdig gebruik van Sint Janskruid (*Hypericum perforatum*) kan leiden tot een vermindering van het gehalte van ciclosporine in plasma of bloed als gevolg van (lever)enzyminductie door Sint Janskruid. Fytotherapeutica die Sint Janskruid bevatten moeten dus niet in combinatie met Neoral worden gebruikt. Het inductieve effect kan nog ten minste twee weken voortduren nadat de behandeling met Sint Janskruid is gestaakt. Wanneer een patiënt al Sint Janskruid gebruikt, moet de bloedspiegel van ciclosporine worden bepaald en het gebruik van Sint Janskruid worden gestaakt. Ciclosporineconcentraties kunnen stijgen nadat het gebruik van Sint Janskruid is gestaakt. Het kan nodig zijn de dosering van ciclosporine aan te passen.

Bij patiënten die tandvleeshyperplasie ontwikkelen als een bijwerking van Neoral moet gelijktijdig gebruik van nifedipine worden vermeden.

Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) die een hoog first-pass metabolisme vertonen, zoals diclofenac, dienen in een lagere dosering te worden gegeven dan voorgeschreven zou worden aan patiënten die geen ciclosporine gebruiken.

Als digoxine, colchicine of HMG-CoA-reductaseremmers (statines) gelijktijdig met ciclosporine worden gebruikt, is zorgvuldig medisch toezicht noodzakelijk om toxische verschijnselen van de geneesmiddelen in een vroeg stadium te ontdekken, waarna de dosering kan worden verlaagd of de behandeling stopgezet.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Beperkte ervaring met ciclosporine bij zwangere vrouwen wijst niet op een vergrote kans op aangeboren afwijkingen. Dierstudies hebben reproductietoxiciteit bij ratten en konijnen aangetoond (zie rubriek 5.3). Ciclosporine passeert de placenta.

Bij transplantatiepatiënten die met immunosuppressiva, waaronder ciclosporine, worden behandeld is de kans op premature geboortes (< 37 weken) en laag geboortegewicht vergroot.

Neoral dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij dit strikt noodzakelijk is.

Borstvoeding

Ciclosporine gaat over in de moedermelk. Vanwege de mogelijke nadelige gevolgen voor het immuunsysteem van het kind dienen moeders die met Neoral behandeld worden geen borstvoeding te geven.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Veel bijwerkingen die samenhangen met ciclosporinetherapie zijn dosis-afhankelijk en reageren op een verlaging van de dosering. In de verschillende indicaties is het algemene spectrum van bijwerkingen in essentie gelijk; er zijn echter verschillen in incidentie en ernst. Als gevolg van de hogere aanvangsdoseringen en langdurigere onderhoudstherapie benodigd na transplantatie, treden er vaker en gewoonlijk ernstigere bijwerkingen op bij transplantatiepatiënten dan bij patiënten behandeld voor andere indicaties.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Patiënten die behandeld worden met immunosuppressieve middelen, waaronder ciclosporine, hebben een verhoogd risico op virale, bacteriële, schimmel- en/of parasitaire infecties (zie rubriek 4.4). Zowel

gegeneraliseerde als plaatselijke infecties kunnen optreden. Reeds bestaande infecties kunnen erger worden en reactivatie van polyomavirus-infecties kunnen leiden tot met polyomavirus geassocieerde nefropathie (PVAN) of tot met JC-virus geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Er zijn gevallen gerapporteerd met een ernstige en/of dodelijke afloop.

Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)

Patiënten die met immunosuppressieve middelen behandeld worden, waaronder ciclosporine, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van lymfomen of lymfoproliferatieve afwijkingen en andere maligniteiten, met name van de huid. De frequentie van maligniteiten neemt toe met de intensiteit en duur van de behandeling (zie rubriek 4.4). Sommige maligniteiten kunnen een fatale afloop hebben.

Samenvatting van de bijwerkingen

Bijwerkingen worden gerangschikt in volgorde van frequentie, de meest frequente eerst, gebruikmakend van de volgende overeenkomst: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer vaak: Hypertensie.
 Soms: Anemie, trombocytopenie.
 Zelden: Micro-angiopathische hemolytische anemie, hemolytisch uremisch syndroom.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zeer vaak: Hyperlipidemie.
 Vaak: Anorexia, hyperurikemie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie.
 Zelden: Hyperglykemie.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Tremor en hoofdpijn inclusief migraine.
 Vaak: Paresthesie.
 Soms: Tekenen van encefalopathie zoals convulsies, verwardheid, desoriëntatie, verlaagd bewustzijn, agitatie, slapeloosheid, storingen in het gezichtsvermogen, corticale blindheid, coma, parese, cerebellaire ataxie, perceptiedoofheid.
 Zelden: Motorische polyneuropathie.
 Zeer zelden: Optische schijf oedeem, waaronder papiloedeem met mogelijk risico op permanent verlies van het gezichtsvermogen als gevolg van benigne verhoogde intracraniale druk.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: Acute respiratoire nood, dyspnoe en “wheezing” als gevolg van het capillairleksyndroom.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid, braken, abnormale pijn, diarree, tandvleeshyperplasie.
 Zelden: Pancreatitis.

Lever- en galaandoeningen

Vaak: Afwijkende leverfunctie (zie rubriek 4.4), verhoging van serumbilirubine en leverenzymen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: Hypertrichose.
Soms: Allergische huiduitslag.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Vaak: Spierkrampen, myalgie, botpijn.
Zelden: Spierzwakte, myopathie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer vaak: Verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4).

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Zelden: Menstruatiestoornissen, gynaecomastie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Moeheid.
Soms: Oedeem, gewichtstoename.

Andere bijwerkingen uit postmarketing ervaring

Er zijn opgevraagde en spontane postmarketing meldingen geweest van hepatotoxiciteit en leverschade, waaronder cholestase, geelzucht, hepatitis en leverfalen, bij patiënten behandeld met ciclosporine. De meeste meldingen omvatten patiënten met significante comorbiditeiten, onderliggende aandoeningen en andere complicerende factoren, inclusief infectieuze complicaties en co-medicaties met hepatotoxisch potentieel. In sommige gevallen, voornamelijk bij transplantatiepatiënten, is een fatale afloop gemeld (zie rubriek 4.4).

4.9 Overdosering

Symptomen: Er is weinig ervaring opgedaan met acute overdosering. Orale doses van ciclosporine tot 10 g (circa 150 mg/kg) werden goed verdragen met relatief geringe klinische gevolgen zoals braken, slaperigheid, hoofdpijn, tachycardie en bij enkele patiënten matig ernstige, reversibele nierfunctiestoornis en (intracranïële) hypertensie. Bij premature neonaten zijn echter ernstige symptomen gezien na accidentele parenterale overdoseringen.

Behandeling: In alle gevallen van overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden toegepast. Binnen de eerste uren na orale inname kan het van nut zijn om de patiënt te laten braken of de maag te spoelen. Ciclosporine kan niet goed door dialyse of hemoperfusie over geactiveerde kool worden verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: immunosuppressieve middelen, calcineurine remmers, ATC-code: L04AD01.

Ciclosporine (ook bekend als cyclosporine A) is een uit 11 aminozuren bestaand cyclisch polypeptide. Het is een krachtig immunosuppressivum waarvan bij dieren is aangetoond, dat het de overlevingskans van verscheidene allogene transplantaten vergroot.

Uit preklinische studies kan worden afgeleid, dat ciclosporine de ontwikkeling van celgebonden reacties remt, inclusief de afstoting van allogene transplantaten, huidovergevoeligheid van het vertraagde type, experimentele allergische encefalomyelitis, Freund's adjuvans arthritis, "graft-versus-host" reacties en ook T-cel afhankelijke antilichaamvorming. Op cellulair niveau remt ciclosporine de lymfokineproductie en -vrijmaking, inclusief interleukine-2 (T-cel groeifactor, TCGF). Het blijkt dat ciclosporine de rustende lymfocyten in de G₀- of G₁-fase van de celcyclus blokkeert en het door antigeen veroorzaakte vrijkomen van lymfokines uit geactiveerde T-cellen remt.

Alle beschikbare gegevens suggereren dat ciclosporine een specifiek en reversibel effect op lymfocyten heeft. In tegenstelling tot cytostatica heeft ciclosporine geen klinisch relevant effect op de hematopoëse. Bij de mens zijn met succes transplantaties van solide organen en beenmerg uitgevoerd, waarbij Neoral werd gebruikt om afstoting te voorkomen en om "graft-versus-host-disease" en afstoting te behandelen. Ook bij enige andere aandoeningen, waarbij immunologische mechanismen een rol spelen, is behandeling met Neoral zinvol gebleken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Neoral is een orale farmaceutische vorm van het werkzaam bestanddeel ciclosporine, gebaseerd op het micro-emulsie principe. De formulering is een pre-concentraat voor een micro-emulsie; de micro-emulsie zelf wordt pas gevormd in de aanwezigheid van water, hetzij in de vorm van een frisdrank als verdunningsvloeistof bij de drank, hetzij in de vorm van maagsap na inname van de capsules. Vergeleken met Sandimmune geeft Neoral een lagere intra-patiënt variabiliteit in de farmacokinetiek van ciclosporine en een betere correlatie tussen dalspiegels en totale hoeveelheid geabsorbeerd ciclosporine (AUC_b). Het routinematig controleren van de ciclosporinebloeds piegels blijft echter noodzakelijk bij Neoral. Bij het tijdschema voor toediening van Neoral hoeft geen rekening te worden gehouden met het gebruik van maaltijden. Neoral laat bij de klinisch relevante doseringen een lineair verband zien tussen dosis en totale hoeveelheid geabsorbeerd ciclosporine (AUC_b). De hoeveelheid ciclosporine die wordt opgenomen gedurende de dag vertoont een relatief geringe variabiliteit; dit geldt bij onderhoudstherapie tevens bij vergelijking van de van dag tot dag opgenomen hoeveelheid.

De resultaten van verschillende studies hebben aangetoond dat het monitoren van het ciclosporine oppervlak onder de tijd-concentratie curve gedurende de eerste 4 uur na toediening van de dosis (AUC₀₋₄) tot een meer accurate voorspelling van de hoeveelheid geabsorbeerd ciclosporine leidt dan met behulp van de niveau (C₀) monitoring.

De resultaten van aanvullende studies geven aan dat het enkele monsterafname punt op 2 uur na dosering (C₂) goed correleert met (AUC₀₋₄) in ontvangers van transplantaten.

Daarom kan het monitoren van ciclosporine (C₂) niveaus gebruikt worden voor het aanpassen van de dosis Neoral bij individuele transplantatiepatiënten.

Neoral capsules en Neoral drank zijn bioequivalent. Neoral wordt snel geabsorbeerd: de gemiddelde t_{max} bedraagt 1,2 uur. Bij stabiele niertransplantatie-patiënten die behandeld worden in de gebruikelijke dosering bedraagt de gemiddelde C_{max} 968 ng/ml en de gemiddelde AUC_b 3343 ng·h/ml.

Distributie

Er vindt in hoge mate een verdeling van ciclosporine buiten het bloed plaats, met een ogenschijnlijk gemiddeld distributievolume van 3,5 l/kg. In het bloed is de distributie concentratieafhankelijk en komt 33 tot 47% in het plasma voor, 4 tot 9% in lymfocyten, 5 tot 12% in granulocyten en 41 tot 58% in erythrocyten. Bij hoge concentraties vindt saturatie plaats van de opname door leukocyten en erythrocyten. De plasma-eiwitbinding, hoofdzakelijk aan lipoproteïnen, bedraagt circa 90%. De distributie van ciclosporine in bloed kan veranderen door het hematocriet en lipoproteïne profiel in patiënten.

Biotransformatie en eliminatie

De uitgebreide biotransformatie van ciclosporine leidt tot ongeveer 15 metabolieten. Biotransformatie vindt voornamelijk plaats door middel van het cytochroom P450 afhankelijke mono-oxygenase systeem in de lever. De belangrijkste wijze van biotransformatie bestaat uit de mono- en dihydroxylering en N-

demethylering op verscheidene posities van het molecuul. Geneesmiddelen, waarvan bekend is dat deze het cytochroom P-450 afhankelijke systeem remmen of induceren, verhogen of verlagen ciclosporinespiegels. De tot nu toe geïdentificeerde metabolieten bevatten de intacte eiwitstructuur van de oorspronkelijke stof; sommige bezitten een zwakke immunosuppressieve werking (tot een tiende van de onveranderde stof). De uitscheiding vindt hoofdzakelijk via de gal plaats, terwijl slechts 6% van de orale dosis via de urine wordt uitgescheiden; slechts 0,1% van de oorspronkelijke stof wordt onveranderd via de urine uitgescheiden. De eliminatiekinetiek van ciclosporine is doorgaans variabel en gerelateerd aan het ziekteproces, het type van transplantatie-orgaan en de co-medicatie. Het dient daarom te worden aanbevolen de bloedspiegels regelmatig te bepalen.

De gerapporteerde gegevens over de terminale eliminatie-halfwaardetijd van ciclosporine vertonen een grote variabiliteit, afhankelijk van de toegepaste bepalingmethode en van de onderzochte populatie. De terminale eliminatie-halfwaardetijd loopt uiteen van 6,3 uur bij gezonde vrijwilligers tot 20,4 uur bij patiënten met ernstige leverziekte.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Resultaten van genotoxiciteitsstudies duiden niet op voor de mens relevante genotoxiciteit. In een carcinogeniteitsstudie met muizen nam de incidentie van maligne lymfomen toe.

Orale toediening van ciclosporine verminderde de vruchtbaarheid van mannetjes ratten. Na orale toediening in ratten en konijnen was ciclosporine niet teratogeen, maar wel foetotoxisch bij doseringen die ook maternale toxiciteit veroorzaakten. Nakomelingen van subcutaan behandelde ratten vertoonden een verminderd aantal nefronen, renale hypertrofie, systemische hypertensie en progressieve nierinsufficiëntie. Na intraveneuze toediening hadden foetussen een toegenomen incidentie van ventraal septum defecten. Wanneer ratten gedurende de zwangerschap of tijdens het zogen werden behandeld met ciclosporine, traden in de nakomelingen verstoringen in het immuunsysteem op. De relevantie van deze bevindingen voor de mens is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsules 25 mg en 100 mg:

Capsule inhoud:

RRR-alfa-tocoferol (E307)

ethanol

propyleenglycol (E1520)

maïsolie-mono-di-triglyceriden

macrogolglycerolhydroxystearaat.

Capsulewand:

zwart ijzeroxide (E172)

titaandioxide (E171)

glycerol (E422)

propyleenglycol (E1520)

gelatine

rode inkt bevattende aluminiumchloride, natriumhydroxide (E524), hypromellose (E464) en karmijn (E120)

Drank:

RRR-alfa-tocoferol (E307)

ethanol

propyleenglycol (E1520)

maïsolie-mono-di-triglyceriden

macrogolglycerolhydroxystearaat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Capsules: 3 jaar.

Drank: 3 jaar.

Na opening: 2 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Capsules:

Bewaren beneden 25°C.

De capsules mogen pas vlak voor het gebruik uit de strip worden gehaald. Bij gebruik van de capsules ruikt men de karakteristieke geur van Neoral. Dit is normaal en het betekent niet dat er met de capsule iets mis zou zijn.

Drank:

Bewaren beneden 30°C, zowel de ongeopende fles als na het openen van de fles.

Het verdient de voorkeur de drank niet langdurig beneden 20°C te bewaren; de drank bevat namelijk olieachtige bestanddelen van natuurlijke herkomst die bij lage temperaturen de neiging hebben om in vaste vorm over te gaan. Beneden 20°C kan gelvorming optreden, die echter weer verdwijnt bij temperaturen tot 30°C. Soms ontstaat lichte vlokvorming of een weinig neerslag, die bij hogere temperaturen kan blijven bestaan. Deze verschijnselen hebben echter geen invloed op de werkzaamheid en veiligheid van het produkt. Ook blijft de dosering met de doseerspuit voldoende nauwkeurig.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Capsules:

Neoral capsules à 25 mg: 30 stuks in Al/Al-blisterverpakking

Neoral capsules à 100 mg: 30 stuks in Al/Al-blisterverpakking

Drank:

Neoral drank (100 mg/ml): 50 ml bruin glazen fles

Ongeopend: bruin glazen fles met chlorobutylrubber stop en Al-dop.

Tijdens gebruik: bruin glazen fles met PE/PP-doseerhulpmiddel en PP-schroefdop.

Neoral drank wordt geleverd met twee doseerspuiten voor het afmeten van de dosering; een 1 ml-doseerspuit voor het afmeten van doses kleiner of gelijk aan 1 ml en een 4 ml-doseerspuit voor het afmeten van doses groter dan 1 ml tot hoogstens 4 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Novartis Pharma B.V.

Raapopseweg 1

6824 DP Arnhem

Telefoon: 026 - 37 82 111

E-mail: mid.phnlar@novartis.com

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

In het Register van geneesmiddelen ingeschreven onder:

Neoral 25 mg, capsules RVG 17495

Neoral 100 mg, capsules RVG 17496

Neoral 100 mg/ml, drank

RVG 17497

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

9 november 1994

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4, 4.5 en 4.8: 18 oktober 2011.