

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sandimmune, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie 50 mg/ml

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het concentraat voor oplossing voor infusie bevat 50 mg/ml. Elke ampul van 1 ml bevat 50 mg ciclosporine. Elke ampul van 5 ml bevat 250 mg ciclosporine.

#### Hulpstoffen met bekend effect:

Ethanol: 278 mg/ml. Sandimmune 50 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat ongeveer 34% v/v ethanol (27,8% m/v ethanol).

Macrogolglycerolricinoleaat/Polyoxyl-35-ricinusolie: 650 mg/ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie

Helder, bruingeel, olieachtig concentraat.

### 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).

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

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

Sandimmune 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 aanbevolen dosering van Sandimmune concentraat voor oplossing voor infusie bedraagt ongeveer een derde van de overeenstemmende orale dosering en het wordt aanbevolen om de patiënten zo snel mogelijk over te schakelen op een orale behandeling.

Ter referentie is de initiële orale dosering van Sandimmune of Neoral 10 tot 15 mg/kg verdeeld over 2 doses, waarbij de behandeling moet worden gestart binnen 12 uur vóór de chirurgische ingreep. 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 verdeeld over 2 doses.

Wanneer oraal Sandimmune of Neoral wordt gebruikt samen met andere immunosuppressiva (bv. met corticosteroiden of als onderdeel van een drie- of viervoudige geneesmiddelentherapie), kunnen lagere doses gebruikt worden (bv. 3 tot 6 mg/kg verdeeld over 2 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 Sandimmune 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 Sandimmune of Neoral in een dagelijkse orale dosis van ongeveer 12,5 mg/kg verdeeld over 2 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 oraal Sandimmune of Neoral gebruikt wordt om de behandeling te initiëren, is de aanbevolen dagelijkse dosis 12,5 tot 15 mg/kg verdeeld over 2 doses, te starten op de dag voor de transplantatie.

Hogere doses van oraal Sandimmune of Neoral, of toepassing van Sandimmune 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 Sandimmune te worden toegediend.

#### *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).

##### *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.

##### *Pediatrie patiënten*

In klinische studies werden kinderen vanaf 1 jaar geïnccludeerd. In verschillende studies hadden pediatrie patiënten hogere doses per kg lichaamsgewicht nodig dan volwassenen en tolereerden ze dit ook.

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

#### *Ouderen (leeftijd 65 jaar en ouder)*

Ervaring met Sandimmune bij ouderen is beperkt.

In klinische studies met ciclosporine voor reumatoïde artritis ontwikkelden patiënten van 65 jaar of ouder vaker systolische hypertensie gedurende de behandeling en vertoonden vaker een toename van serumcreatinine  $\geq 50\%$  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

Intraveneuze toediening.

De soorten containers die geschikt zijn voor de infuusoplossing worden vermeld in rubriek 6.2.

Gezien het risico op anafylaxie (zie rubriek 4.4) moet het gebruik van Sandimmune concentraat voor oplossing voor infusie worden voorbehouden voor patiënten met een orgaantransplantaat die niet in staat zijn het geneesmiddel oraal in te nemen (bijv. kort na een operatie) of bij wie de absorptie van de orale vormen verstoord zou kunnen zijn tijdens perioden van maag-darmaandoeningen. In dergelijke gevallen wordt aanbevolen om zo snel mogelijk als haalbaar is over te schakelen op orale toediening. Een ander goed onderbouwd gebruik van het concentraat voor oplossing voor infusie is de initiële behandeling van patiënten die een beenmergtransplantatie ondergaan.

Het concentraat voor oplossing voor infusie moet worden verdund in een verhouding 1:20 tot 1:100 met fysiologische zoutoplossing of 5% glucose en moet als een langzame intraveneuze infusie worden toegediend in 2 tot 6 uur.

Zodra een ampul geopend is, moet de inhoud onmiddellijk worden gebruikt. Verdunde infuusoplossingen moeten na 24 uur worden weggegooid.

#### *Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel*

Voor instructies voor verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **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 en 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

Sandimmune 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.

#### Polyoxylricinusolie en anafylactoïde reacties

Sandimmune concentraat voor oplossing voor infusie bevat polyoxylricinusolie waarvan bekend is dat het anafylactoïde reacties kan veroorzaken na intraveneuze toediening. Deze reacties kunnen bestaan uit blozen van het gezicht en het bovenste deel van de borstkas en niet-cardiogeen longoedeem met acute ademhalingsnood, dyspneu, piepende ademhaling, veranderingen van de bloeddruk en tachycardie. Daarom is bijzondere voorzichtigheid geboden bij patiënten die in het verleden via intraveneuze injectie of infusie behandeld werden met preparaten die polyoxylricinusolie bevatten (bijv. een preparaat dat Cremophor® EL bevat), en bij patiënten met een allergische aanleg. Patiënten die Sandimmune concentraat voor oplossing voor infusie krijgen, moeten dus continu worden geobserveerd gedurende minstens 30 minuten na de start van het infuus en frequent daarna. Als anafylaxie optreedt, moet het infuus worden stopgezet. Er moeten een waterige oplossing van adrenaline 1:1000 en een zuurstofbron klaarstaan bij het bed. Profylactische toediening van een antihistaminicum (H<sub>1</sub>- + H<sub>2</sub>-antagonist) vóór Sandimmune concentraat voor oplossing voor infusie werd met succes toegepast om het optreden van anafylactoïde reacties te voorkomen.

#### 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 stoornissen 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 Sandimmune 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), in het bijzonder tot BK-virusnefropathie of tot JC-virus-geassocieerde progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), werden 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 immunogesupprimeerde 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 Sandimmune 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

Sandimmune 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 Sandimmune 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.

### Hypertensie

Tijdens de behandeling met Sandimmune 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 Sandimmune 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, antagonist 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-glycoproteïne (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).

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-glycoproteïne 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 rhabdomyolyse (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.

#### Speciale hulpstoffen: polyoxyl-35-ricinusolie

Sandimmune bevat polyoxyl-35-ricinusolie die maagklachten en diarree kan veroorzaken.

#### Speciale hulpstoffen: ethanol

Sandimmune bevat ongeveer 34,4% vol. ethanol. Een dosis van 100 mg Sandimmune bevat 556 mg ethanol dat overeenkomt met bijna 15 ml bier of 5 ml wijn. Dit kan schadelijk zijn bij alcoholverslaafde patiënten en er moet rekening mee worden gehouden bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, bij patiënten met een leveraandoening of epilepsie of wanneer het geneesmiddel wordt toegediend aan een kind.

#### Pediatrisch gebruik bij niet-transplantatie-indicaties

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

### **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-glycoproteïne 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 ciclosporine gerelateerde bijwerkingen te controleren dan om de bloedspiegels te meten.

#### Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verlagen

Alle inductoren van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne 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, sulfapyrazon, terbinafine, bosentan.*

Producten die *Hypericum perforatum* (Sint-Janskruid) bevatten mogen niet gelijktijdig worden gebruikt met Sandimmune 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-glycoproteïne 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%.

*Azoolantimycotica: 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.

#### 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<sub>2</sub>-receptorantagonisten* (bv. *cimetidine*, *ranitidine*), *methotrexaat* (zie rubriek 4.4); *tacrolimus*.

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).

#### Impact van DAA-therapie

De farmacokinetiek van ciclosporine kan worden beïnvloed door veranderingen in leverfunctie tijdens DAA-therapie, gerelateerd aan de klaring van HCV-virus. Een nauwkeurige monitoring en mogelijke dosisaanpassing van ciclosporine is aanbevolen om voortdurende werkzaamheid te garanderen.

#### Effecten van ciclosporine op andere geneesmiddelen

Ciclosporine is een remmer van CYP3A4, de ‘multidrug efflux transporter’ P-glycoproteïne (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 rhabdomyolyse.

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-substraat, 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 *anthracyclineantibiotica* (bv. *doxorubicine*, *mitoxantron*, *daunorubicine*) werd waargenomen bij oncologie-patiënten bij de intraveneuze gelijktijdige toediening van anthracyclineantibiotica en zeer hoge doses ciclosporine.

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

#### Pediatrische patiënten

Interactiestudies werden alleen uitgevoerd bij volwassenen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij ratten en konijnen.

Ervaring met Sandimmune bij zwangere vrouwen is beperkt. Zwangere vrouwen die na transplantatie immunosuppressieve therapie krijgen, inclusief ciclosporine en ciclosporine-bevattende behandelingen, hebben een risico op voortijdige bevalling (<37 weken).

Er zijn beperkte waarnemingen beschikbaar van kinderen die *in utero* blootgesteld werden aan ciclosporine, tot de leeftijd van ongeveer 7 jaar. De nierfunctie en de bloeddruk bij deze kinderen waren normaal. Er zijn echter geen adequate en goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen. Daarom mag Sandimmune 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 Sandimmune-preparaten dient ook in overweging te worden genomen bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.4).

#### Borstvoeding

Ciclosporine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het ethanolgehalte van de Sandimmune-preparaten moet ook in overweging genomen worden bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.4). Moeders die een behandeling krijgen met Sandimmune dienen geen borstvoeding te geven vanwege het potentieel van Sandimmune om ernstige bijwerkingen te veroorzaken bij pasgeborenen/kinderen die borstvoeding krijgen. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met het geneesmiddel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn beperkte gegevens over het effect van Sandimmune op de vruchtbaarheid bij mensen (zie rubriek 5.3).

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

Er zijn geen gegevens met betrekking tot de effecten van Sandimmune op de rijvaardigheid en op 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.

Anafylactoïde reacties zijn waargenomen na intraveneuze toediening (zie rubriek 4.4).

#### 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 frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende conventie (CIOMS III): 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).

### **Tabel 1: 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 gezichtsstoornissen secundair aan benigne intracraniale hypertensie
Niet bekend *	Migraine

#### **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 aan onderste ledematen

### **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.

### 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 Sandimmune. 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 aan onderste ledematen

Incidentele gevallen van pijn aan de onderste ledematen zijn gemeld in relatie met ciclosporine. Pijn aan de onderste ledematen is ook waargenomen als onderdeel van het pijnsyndroom geïnduceerd door calcineurine-inhibitoren (*Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*, CIPS).

### Pediatrische patiënten

In klinische studies werden kinderen vanaf 1 jaar geïnccludeerd, 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

De orale LD<sub>50</sub> van ciclosporine is 2329 mg/kg bij muizen, 1480 mg/kg bij ratten en >1000 mg/kg bij konijnen. De intraveneuze LD<sub>50</sub> 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-adjuvans artritis, "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-celgroefactor, TCGF). Ciclosporine lijkt de rustende lymfocyten in de fasen G<sub>0</sub> of G<sub>1</sub> 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**

#### 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 erythrocyten. 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

De gerapporteerde gegevens over de terminale eliminatiehalfwaardetijd van ciclosporine variëren sterk afhankelijk van de gebruikte test en de doelpopulatie. De terminale halfwaardetijd varieerde van 6,3 uur bij gezonde vrijwilligers tot 20,4 uur bij patiënten met een ernstige leverziekte. De eliminatie gebeurt vooral via de gal; slechts 6% van een orale dosis wordt in de urine uitgescheiden, waarvan minder dan 1% in onveranderde vorm (zie rubrieken 4.2 en 4.4). De eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met een niertransplantaat was ongeveer 11 uur, met een spreiding 4 tot 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 Neoral of Sandimmune is toegediend zijn erg beperkt. Bij 15 niertransplantatiepatiënten in de leeftijd van 3-16 jaar, was de ciclosporine-volbloedklaring na intraveneuze toediening van Sandimmune  $10,6 \pm 3,7$  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 0,6-5,6 jaar, was de klaring  $9,3 \pm 5,4$  ml/min/kg (test: HPLC). In vergelijking met volwassen transplantatiepatiënten zijn de verschillen in biologische beschikbaarheid tussen Neoral en Sandimmune bij pediatriche patiënten vergelijkbaar met deze waargenomen bij volwassenen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er werd voor ciclosporine geen bewijs gevonden van mutagene of teratogene effecten bij standaard testsystemen met orale toediening (tot 17 mg/kg/dag oraal bij ratten en tot 30 mg/kg/dag oraal bij konijnen). Bij toxische doses (30 mg/kg/dag oraal bij ratten en 100 mg/kg/dag oraal bij konijnen) was ciclosporine embryo- en foetotoxisch zoals aangetoond door verhoogde prenatale en postnatale sterfte en verminderd foetusgewicht samen met gerelateerde groeivertraging van het skelet.

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 nierinsufficiënte tot een leeftijd van 35 weken. Zwangere ratten die 12 mg/kg/dag intraveneus ciclosporine kregen (tweemaal de aanbevolen intraveneuze dosis voor mensen) hadden foetussen met een verhoogde incidentie van ventriculair septumdefect. Deze bevindingen werden niet aangetoond bij andere species en de relevantie ervan voor mensen is niet

bekend. Er werd geen afname van de vruchtbaarheid aangetoond in studies bij mannelijke en vrouwelijke ratten.

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.

Carcinogeniciteitsstudies 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 lymfocyttaire 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**

Ethanol watervrij  
Macrogolglycerolricinoleaat/polyoxyl-35-ricinusolie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Sandimmune concentraat voor oplossing voor infusie bevat macrogolglycerolricinoleaat/polyoxyl-35-ricinusolie wat ftalaten kan losweken uit polyvinylchloride. Indien beschikbaar, moeten glazen containers worden gebruikt voor infusie. Plastic flessen mogen alleen worden gebruikt als ze voldoen aan de vereisten voor “Steriele plastic containers voor humaan bloed en bloedcomponenten” of “Lege steriele containers van geplastificeerd polyvinylchloride voor humaan bloed en bloedcomponenten” van de huidige Europese Farmacopee. Containers en stoppen mogen geen siliconenolie of vetstoffen bevatten.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Zodra een ampul geopend is, moet de inhoud onmiddellijk worden gebruikt. Na verdunning moet de oplossing onmiddellijk worden gebruikt. Als ze niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaarcondities en de duur van bewaring onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mag de bewaartijd niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ampul van kleurloos glas (type I).

Een verpakking bevat 10 ampullen à 1 ml (= 50 mg).  
Een verpakking bevat 10 ampullen à 5 ml (= 250 mg).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Het concentraat moet worden verdund in een verhouding 1:20 tot 1:100 met fysiologische zoutoplossing of 5% glucose en moet worden toegediend als een langzame intraveneuze infusie over ongeveer 2 tot 6 uur. Verdunde infuusoplossingen moeten na 24 uur worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Novartis Pharma B.V.  
Haaksbergweg 16  
1101 BX Amsterdam

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

Sandimmune, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie 50 mg/ml RVG 09846

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 september 1983

Datum van laatste verlenging: 22 september 2013

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.5: 27 februari 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.