

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

**SANDIMMUN® Concentrate for Infusion לאינפוזיה**  
[042-39-22691]

אנו מבקשים להודיעך כי העלונים לרופא ולצרכן של התכשיר בנדון עודכנו בפברואר 2023.

התכשיר מתווה בישראל להתווית כדלקמן:

Prophylaxis of organ rejection in kidney, liver, heart allogenic transplants in conjunction with corticosteroids.  
May also be used in the treatment of chronic rejection in patients previously treated with other immunosuppressive agents.

**מרכיב פעיל:** ciclosporin**צורות מינון:** Solution for infusion

בעמוד העוקב מצויינים סעיפים בהם נעשה שינוי אשר מהווה החמרה או שינוי משמעותי. למידע נוסף, יש לעיין בעלונים לצרכן ולרופא המצורפים כפי שאושרו על ידי משרד הבריאות.

העלון המעודכן נשלח לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://data.health.gov.il/drugs/index.html#!/byDrug>

ניתן לקבלו מודפס על ידי פניה לחברת נוברטיס ישראל בע"מ, תוצרת הארץ 6, ת.ד. 7126, תל אביב  
טל: 03-9201111, פקס: 03-9229230

בברכה,

ברוך גבריאלי  
רוקח ממונה  
נוברטיס ישראל בע"מ

להלן פירוט השינויים העיקריים (טקסט שנוסף מסומן בכחול, טקסט שהושמט מסומן כטקסט אדום עם קו חוצה:)

בעלון לרופא:

#### 4.8 Undesirable effects

Table 2: Adverse drug reactions from clinical trials

Ear and labyrinth disorders

Not known\*

Hearing impairment<sup>#</sup>

\*Adverse events reported from post marketing experience where the ADR frequency is not known due to the lack of a real denominator.

<sup>#</sup>Hearing impairment has been reported in the post-marketing phase in patients with high levels of ciclosporin.

בעלון לצרכן:

#### 4. תופעות לוואי

תופעות לוואי נוספות כוללות:

...

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (לא ניתן להעריך מהמידע הקיים):

- בעיות כבד חמורות עם או ללא הצהבה של העיניים או העור, בחילה, אובדן תיאבון, שתן בצבע כהה, נפיחות של הפנים, כפות הרגליים, הידיים ו / או כל הגוף.
- דימום תת-עורי או כתמים סגולים על העור, דימום פתאומי ללא סיבה נראית לעין.
- מיגרנה או כאב ראש חמור, לעיתים קרובות עם בחילות והקאות ורגישות לאור.
- כאב ברגליים ובכפות הרגליים.
- פגיעה בשמיעה

...

## **1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

SANDIMMUN® Concentrate for Infusion.

## **2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

The concentrate for solution for infusion contains 50 mg/ml. Each ampoule of 5 ml contains 250 mg of ciclosporin.

### Excipients with known effect:

Ethanol 94% w/w: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml concentrate for solution for infusion contains around 34% v/v ethanol (27.8% m/v ethanol).

Polyoxyethylated 35 castor oil: 650 mg/ml.

For the full list of excipients, see section 6.1.

## **3 PHARMACEUTICAL FORM**

Solution for infusion

Clear, brown-yellow oleaginous concentrate to be diluted before parenteral administration.

## **4 CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

Prophylaxis of organ rejection in kidney, liver, heart allogenic transplants in conjunction with corticosteroids. May also be used in the treatment of chronic rejection in patients previously treated with other immunosuppressive agents.

Bone marrow transplantation

### **4.2 Posology and method of administration**

#### Posology

In transplant patients routine monitoring of ciclosporin blood levels is required to avoid adverse effects due to high levels and to prevent organ rejection due to low levels (see section 4.4 Special warnings and precautions for use).

#### Transplantation

##### *Solid organ transplantation*

Treatment with Sandimmun concentrate for infusion should be initiated within 12 hours before surgery at a dose of 3 to 5 mg/kg. This dose should be maintained as the daily dose for 1 to 2 weeks post-operatively before being gradually reduced in accordance with blood levels until a maintenance dose of about 0.7 to 2 mg/kg given in 2 divided doses is reached.

When Sandimmun concentrate for infusion is given with other immunosuppressants (e.g. with corticosteroids or as part of a triple or quadruple drug therapy), lower doses (e.g. 1 to 2 mg/kg given in 2 divided doses for the initial treatment) may be used.

The recommended dose of Sandimmun concentrate for infusion is approximately one third of the appropriate oral dose. It is recommended that patients be put on oral therapy as soon as possible.

### *Bone marrow transplantation*

The initial dose should be given on the day before transplantation. For the initiation of Sandimmun therapy the preferred route of administration is by intravenous infusion. The recommended i.v. dose is 3 to 5 mg/kg per day. Infusion is continued at this dose level during the immediate post-transplant period of up to 2 weeks, before a change is made to oral maintenance therapy.

Maintenance treatment should be continued for at least 3 months (and preferably for 6 months) before the dose is gradually decreased to zero by 1 year after transplantation. Continuation of ciclosporin treatment via i.v. therapy may be necessary in the presence of oral ciclosporin induced gastrointestinal disturbances which might decrease drug absorption.

In some patients, GVHD occurs after discontinuation of ciclosporin treatment, but usually responds favorably to re-introduction of therapy. In such cases, an initial oral loading dose of 10 to 12.5 mg/kg should be given, followed by daily oral administration of the maintenance dose previously found to be satisfactory. Low doses of ciclosporin should be used to treat mild, chronic GVHD.

### *Special populations*

#### *Patients with renal impairment*

Ciclosporin undergoes minimal renal elimination and its pharmacokinetics is not affected by renal impairment (see section 5.2). However, due to its nephrotoxic potential (see section 4.8), a careful monitoring of renal function is recommended (see section 4.4).

#### *Patients with hepatic impairment*

Ciclosporin is extensively metabolised by the liver. The terminal half-life varied between 6.3 hours in healthy volunteers to 20.4 hours in severe liver patients (see section 5.2). Dose reduction may be necessary in patients with severe liver impairment to maintain blood levels within the recommended target range (see sections 4.4 and 5.2).

#### *Paediatric population*

Experience with ciclosporin in children is still limited. However, children from 1 year of age have received Sandimmun in standard dosage with no particular problems. In several studies, paediatric patients required and tolerated higher doses of ciclosporin per kg body weight than those used in adults.

#### *Elderly population (age 65 years and above)*

Experience with ciclosporin in the elderly is limited, but no particular problems have been reported following the use of the drug at the recommended dose.

In rheumatoid arthritis clinical trials with oral ciclosporin, 17.5% of patients were aged 65 or older. These patients were more likely to develop systolic hypertension on therapy, and more likely to show serum creatinine rises  $\geq 50\%$  above the baseline after 3-4 months of therapy.

Clinical studies of Neoral in transplant and psoriasis patients did not include a sufficient number of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experiences have not identified differences in response between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

### *Method of administration*

Intravenous administration.

Because of the risk of anaphylaxis (see section 4.4) the use of Sandimmun concentrate for infusion should be reserved for organ transplant patients who are unable to take the medicinal product orally (e.g. shortly after surgery), or in whom absorption of the oral forms might be impaired during episodes of gastrointestinal disorders. In such cases, it is recommended to switch to oral administration as soon as

feasible. Another well-established use of the concentrate for infusion is the initial treatment of patients undergoing bone marrow transplantation.

Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product

For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

Combination with products containing *Hypericum perforatum* (St John's Wort) (see section 4.5).

Combination with medicines that are substrates for the multidrug efflux transporter P-glycoprotein or the organic anion transporter proteins (OATP) and for which elevated plasma concentrations are associated with serious and/or life-threatening events, e.g. bosentan, dabigatran etexilate and aliskiren (see section 4.5).

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

Medical supervision

Sandimmun should be prescribed only by physicians who are experienced in immunosuppressive therapy and can provide adequate follow-up, including regular full physical examination, measurement of blood pressure and control of laboratory safety parameters. Transplantation patients receiving this medicinal product should be managed in facilities with adequate laboratory and supportive medical resources. The physician responsible for maintenance therapy should receive complete information for the follow-up of the patient.

Polyoxyethylated castor oil and anaphylactoid reactions

Sandimmun concentrate for infusion contains polyoxyethylated castor oil, which has been reported to cause anaphylactoid reactions following intravenous administration. These reactions can consist of flushing of the face and upper thorax, and non-cardiogenic pulmonary oedema, with acute respiratory distress, dyspnoea, wheezing, blood pressure changes and tachycardia. Special caution is therefore necessary in patients who have previously received preparations containing polyoxyethylated castor oil (e.g. a preparation containing Cremophor® EL) by intravenous injection or infusion, and in patients with an allergic predisposition. Thus, patients receiving Sandimmun concentrate for infusion should be under continuous observation for at least the first 30 minutes after the start of the infusion and at frequent intervals thereafter. If anaphylaxis occurs, the infusion should be discontinued. An aqueous solution of adrenaline 1:1000 and a source of oxygen should be available by the bedside. Prophylactic administration of an antihistamine (H<sub>1</sub> + H<sub>2</sub> blocker) prior to Sandimmun concentrate for infusion has also been successfully employed to prevent the occurrence of anaphylactoid reactions.

Lymphomas and other malignancies

Like other immunosuppressants, ciclosporin increases the risk of developing lymphomas and other malignancies, particularly those of the skin. The increased risk appears to be related to the degree and duration of immunosuppression rather than to the use of specific agents.

A treatment regimen containing multiple immunosuppressants (including ciclosporin) should therefore be used with caution as this could lead to lymphoproliferative disorders and solid organ tumours, some with reported fatalities.

In view of the potential risk of skin malignancy, patients on Sandimmun, in particular those treated for psoriasis or atopic dermatitis, should be warned to avoid excess unprotected sun exposure and should not receive concomitant ultraviolet B irradiation or PUVA photochemotherapy.

### Infections

Like other immunosuppressants, ciclosporin predisposes patients to the development of a variety of bacterial, fungal, parasitic and viral infections, often with opportunistic pathogens. Activation of latent polyomavirus infections that may lead to polyomavirus associated nephropathy (PVAN), especially to BK virus nephropathy (BKVN), or to JC virus associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), have been observed in patients receiving ciclosporin. These conditions are often related to a high total immunosuppressive burden and should be considered in the differential diagnosis in immunosuppressed patients with deteriorating renal function or neurological symptoms. Serious and/or fatal outcomes have been reported. Effective pre-emptive and therapeutic strategies should be employed, particularly in patients on multiple long-term immunosuppressive therapy.

### Renal toxicity

A frequent and potentially serious complication, an increase in serum creatinine and urea, may occur during Sandimmun therapy. These functional changes are dose-dependent and are initially reversible, usually responding to dose reduction. During long-term treatment, some patients may develop structural changes in the kidney (e.g. interstitial fibrosis) which, in renal transplant patients, must be differentiated from changes due to chronic rejection. Frequent monitoring of renal function is therefore required according to local guidelines for the indication in question (see sections 4.2 and 4.8).

### Hepatotoxicity

Sandimmun may also cause dose-dependent, reversible increases in serum bilirubin and in liver enzymes (see section 4.8). There have been solicited and spontaneous reports of hepatotoxicity and liver injury including cholestasis, jaundice, hepatitis and liver failure in patients treated with ciclosporin. Most reports included patients with significant co-morbidities, underlying conditions and other confounding factors including infectious complications and co-medications with hepatotoxic potential. In some cases, mainly in transplant patients, fatal outcomes have been reported (see section 4.8). Close monitoring of parameters that assess hepatic function is required and abnormal values may necessitate dose reduction (see sections 4.2 and 5.2).

### Elderly population (age 65 years and above)

In elderly patients, renal function should be monitored with particular care.

### Monitoring ciclosporin levels (see section 4.2)

When Sandimmun is used in transplant patients, routine monitoring of ciclosporin blood levels is an important safety measure. For monitoring ciclosporin levels in whole blood, a specific monoclonal antibody (measurement of parent compound) is preferred; a high-performance liquid chromatography (HPLC) method, which also measures the parent compound, can be used as well. If plasma or serum is used, a standard separation protocol (time and temperature) should be followed. For the initial monitoring of liver transplant patients, either the specific monoclonal antibody should be used, or parallel measurements using both the specific monoclonal antibody and the non-specific monoclonal antibody should be performed, to ensure a dosage that provides adequate immunosuppression.

### Hypertension

Regular monitoring of blood pressure is required during Sandimmun therapy. If hypertension develops, appropriate antihypertensive treatment must be instituted. Preference should be given to an antihypertensive agent that does not interfere with the pharmacokinetics of ciclosporin, e.g. isradipine (see section 4.5).

### Blood lipids increased

Since Sandimmun has been reported to induce a reversible slight increase in blood lipids, it is advisable to perform lipid determinations before treatment and after the first month of therapy. In the event of increased lipids being found, restriction of dietary fat and, if appropriate, a dose reduction, should be considered.

### Hyperkalaemia

Ciclosporin enhances the risk of hyperkalaemia, especially in patients with renal dysfunction. Caution is also required when ciclosporin is co-administered with potassium-sparing drugs (e.g. potassium-sparing diuretics, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II receptor antagonists) or potassium-containing medicinal products as well as in patients on a potassium rich diet. Control of potassium levels in these situations is advisable.

### Hypomagnesaemia

Ciclosporin enhances the clearance of magnesium. This can lead to symptomatic hypomagnesaemia, especially in the peri-transplant period. Control of serum magnesium levels is therefore recommended in the peri-transplant period, particularly in the presence of neurological symptom/signs. If considered necessary, magnesium supplementation should be given.

### Hyperuricaemia

Caution is required when treating patients with hyperuricaemia.

### Live-attenuated vaccines

During treatment with ciclosporin, vaccination may be less effective. The use of live attenuated vaccines should be avoided (see section 4.5).

### Interactions

Caution should be observed when co-administering ciclosporin with drugs that substantially increase or decrease ciclosporin plasma concentrations, through inhibition or induction of CYP3A4 and/or P-glycoprotein (see section 4.5).

Renal toxicity should be monitored when initiating ciclosporin use together with active substances that increase ciclosporin levels or with substances that exhibit nephrotoxic synergy (see section 4.5). The clinical condition of the patient should be monitored closely. Monitoring of ciclosporin blood levels and adjustment of the ciclosporin dose may be required.

Concomitant use of ciclosporin and tacrolimus should be avoided (see section 4.5).

Ciclosporin is an inhibitor of CYP3A4, the multidrug efflux transporter P-glycoprotein and organic anion transporter proteins (OATP) and may increase plasma levels of co-medications that are substrates of this enzyme and/or transporter. Caution should be observed while co-administering ciclosporin with such drugs or concomitant use should be avoided (see section 4.5). Ciclosporin increases the exposure to HMG-CoA reductase inhibitors (statins). When concurrently administered with ciclosporin, the dosage of the statins should be reduced and concomitant use of certain statins should be avoided according to their label recommendations. Statin therapy needs to be temporarily withheld or discontinued in patients with signs and symptoms of myopathy or those with risk factors predisposing to severe renal injury, including renal failure, secondary to rhabdomyolysis (see section 4.5).

Following concomitant administration of ciclosporin and *lercanidipine*, the AUC of lercanidipine was increased three-fold and the AUC of ciclosporin was increased 21%. Therefore the simultaneous combination of ciclosporin and lercanidipine should be avoided. Administration of ciclosporin 3 hours after lercanidipine yielded no change of the lercanidipine AUC, but the ciclosporin AUC was increased by 27%. This combination should therefore be given with caution with an interval of at least 3 hours.

### Paediatric use in non-transplantation indications

Except for the treatment of nephrotic syndrome, there is no adequate experience available with Sandimmun. Its use in children under 16 years of age for non-transplantation indications other than nephrotic syndrome cannot be recommended.

### Special excipients: Polyoxyethylated 35 castor oil

Sandimmun contains polyoxyethylated 35 castor oil, which may cause severe allergic reactions.

#### Special excipients: Ethanol

Sandimmun contains 278 mg of alcohol (ethanol) in each ml which is equivalent to 34.4% v/v. A 100 mg dose of Sandimmun contains 556 mg ethanol, equivalent to nearly 14 ml beer or 6 ml wine. The small amount of alcohol in this medicine will not have any noticeable effects.

### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

#### Drug interactions

Of the many drugs reported to interact with ciclosporin, those for which the interactions are adequately substantiated and considered to have clinical implications are listed below.

Various agents are known to either increase or decrease plasma or whole blood ciclosporin levels usually by inhibition or induction of enzymes involved in the metabolism of ciclosporin, in particular CYP3A4.

Ciclosporin is also an inhibitor of CYP3A4, the multidrug efflux transporter P-glycoprotein and organic anion transporter proteins (OATP) and may increase plasma levels of co-medications that are substrates of this enzyme and/or transporters.

Medicinal products known to reduce or increase the bioavailability of ciclosporin: In transplant patients frequent measurement of ciclosporin levels and, if necessary, ciclosporin dosage adjustment is required, particularly during the introduction or withdrawal of the co-administered medication. In non-transplant patients the relationship between blood level and clinical effects is less well established. If medicinal products known to increase ciclosporin levels are given concomitantly, frequent assessment of renal function and careful monitoring for ciclosporin-related side effects may be more appropriate than blood level measurement.

#### Drugs that decrease ciclosporin levels

All inducers of CYP3A4 and/or P-glycoprotein are expected to decrease ciclosporin levels. Examples of drugs that decrease ciclosporin levels are:

*Barbiturates, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin; nafcillin, intravenous sulfadimidine, probucol, orlistat, hypericum perforatum (St. John's wort), ticlopidine, sulfinpyrazone, terbinafine, bosentan.*

Products containing *Hypericum perforatum* (St John's Wort) must not be used concomitantly with Sandimmun due to the risk of decreased blood levels of ciclosporin and thereby reduced effect (see section 4.3).

*Rifampicin* induces ciclosporin intestinal and liver metabolism. Ciclosporin doses may need to be increased 3- to 5-fold during co-administration.

*Octreotide* decreases oral absorption of ciclosporin and a 50% increase in the ciclosporin dose or a switch to intravenous administration could be necessary.

#### Drugs that increase ciclosporin levels

All inhibitors of CYP3A4 and/or P-glycoprotein may lead to increased levels of cyclosporine. Examples are:

*Nicardipine, metoclopramide, oral contraceptives, methylprednisolone (high dose), allopurinol, cholic acid and derivatives, protease inhibitors, imatinib, colchicine, nefazodone.*

*Macrolide antibiotics: Erythromycin* can increase ciclosporin exposure 4- to 7-fold, sometimes resulting in nephrotoxicity. *Clarithromycin* has been reported to double the exposure of ciclosporin. *Azithromycin* increases ciclosporin levels by around 20%.

*Azole antimycotics : Ketoconazole, fluconazole, itraconazole and voriconazole* could more than double ciclosporin exposure.

*Verapamil* increases ciclosporin blood concentrations 2- to 3-fold.



Co-administration with *telaprevir* resulted in approximately 4.64- fold increase in ciclosporin dose normalised exposure (AUC).

*Amiodarone* substantially increases the plasma ciclosporin concentration concurrently with an increase in serum creatinine. This interaction can occur for a long time after withdrawal of amiodarone, due to its very long half-life (about 50 days).

*Danazol* has been reported to increase ciclosporin blood concentrations by approximately 50%.

*Diltiazem* (at doses of 90 mg/day) can increase ciclosporin plasma concentrations by up to 50%.

*Imatinib* could increase ciclosporin exposure and  $C_{max}$  by around 20%.

*Cannabidiol (P-gp inhibitor)*: There have been reports of increased blood levels of another calcineurin inhibitor during concomitant use with cannabidiol. This interaction may occur due to inhibition of intestinal P-glycoprotein efflux, leading to increased bioavailability of the calcineurin inhibitor. Ciclosporin and cannabidiol should therefore be co-administered with caution, closely monitoring for side effects. In transplant recipients, monitor ciclosporin whole blood trough concentrations and adjust the ciclosporin dose if needed. In non-transplant patients, monitoring of ciclosporin blood levels, with dose adjustment if needed, should be considered (see sections 4.2 and 4.4).

#### Food interactions

The concomitant intake of grapefruit and grapefruit juice has been reported to increase the bioavailability of ciclosporin.

#### Combinations with increased risk for nephrotoxicity

Care should be taken when using ciclosporin together with other active substances that exhibit nephrotoxic synergy such as: *aminoglycosides (including gentamycin, tobramycin)*, *amphotericin B*, *ciprofloxacin*, *vancomycin*, *trimethoprim (+ sulfamethoxazole)*; *fibrin acid derivatives (e.g. bezafibrate, fenofibrate)*; *NSAIDs (including diclofenac, naproxen, sulindac)*; *melfalan histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists (e.g. cimetidine, ranitidine)*; *methotrexate (see section 4.4)*.

During the concomitant use of a drug that may exhibit nephrotoxic synergy, close monitoring of renal function should be performed. If a significant impairment of renal function occurs, the dosage of the co-administered medicinal product should be reduced or alternative treatment considered.

Concomitant use of ciclosporin and tacrolimus should be avoided due to the risk for nephrotoxicity and pharmacokinetic interaction via CYP3A4 and/or P-gp (see section 4.4).

#### Impact of DAA therapy

The pharmacokinetics of ciclosporin may be impacted by changes in liver function during DAA therapy, related to clearance of HCV virus. A close monitoring and potential dose adjustment of ciclosporin is warranted to ensure continued efficacy.

#### Effects of ciclosporin on other drugs

Ciclosporin is an inhibitor of CYP3A4, the multidrug efflux transporter P-glycoprotein (P-gp) and organic anion transporter proteins (OATP). Co-administration of drugs that are substrates of CYP3A4, P-gp and OATP with ciclosporin may increase plasma levels of co-medications that are substrates of this enzyme and/or transporter.

Some examples are listed below:

Ciclosporin may reduce the clearance of *digoxin*, *colchicine*, *HMG-CoA reductase inhibitors (statins)* and *etoposide*.

If any of these drugs are used concurrently with ciclosporin, close clinical observation is required in order to enable early detection of toxic manifestations of the medicinal products, followed by reduction of its dosage or its withdrawal. When concurrently administered with ciclosporin, the dosage of the statins should be reduced and concomitant use of certain statins should be avoided according to their label recommendations. Exposure changes of commonly used statins with ciclosporin are summarised in Table 1. Statin therapy needs to be temporarily withheld or discontinued in patients with signs and symptoms of myopathy or those with risk factors predisposing to severe renal injury, including renal failure, secondary to rhabdomyolysis.

Table 1 Summary of exposure changes of commonly used statins with ciclosporin

Statin	Doses available	Fold change in exposure with ciclosporin
Atorvastatin	10-80 mg	8-10
Simvastatin	10-80 mg	6-8
Fluvastatin	20-80 mg	2-4
Lovastatin	20-40 mg	5-8
Pravastatin	20-80 mg	5-10
Rosuvastatin	5-40 mg	5-10
Pitavastatin	1-4 mg	4-6

Caution is recommended when co-administering ciclosporin with lercanidipine (see section 4.4).

Following concomitant administration of ciclosporin and *aliskiren*, a P-gp substrate, the  $C_{max}$  of aliskiren was increased approximately 2.5-fold and the AUC approximately 5-fold. However, the pharmacokinetic profile of ciclosporin was not significantly altered. Co-administration of ciclosporin and aliskiren is not recommended (see section 4.3).

Concomitant administration of dabigatran extexilate is not recommended due to the P-gp inhibitory activity of ciclosporin (see section 4.3).

The concurrent administration of *nifedipine* with ciclosporin may result in an increased rate of gingival hyperplasia compared with that observed when ciclosporin is given alone.

The concomitant use of *diclofenac* and ciclosporin has been found to result in a significant increase in the bioavailability of diclofenac, with the possible consequence of reversible renal function impairment. The increase in the bioavailability of diclofenac is most probably caused by a reduction of its high first-pass effect. If *NSAIDs* with a low first-pass effect (e.g. acetylsalicylic acid) are given together with ciclosporin, no increase in their bioavailability is to be expected.

Elevations in serum creatinine were observed in the studies using *everolimus* or *sirolimus* in combination with full-dose ciclosporin for microemulsion. This effect is often reversible with ciclosporin dose reduction. Everolimus and sirolimus had only a minor influence on ciclosporin pharmacokinetics. Co-administration of ciclosporin significantly increases blood levels of everolimus and sirolimus.

Caution is required with concomitant use of *potassium-sparing medicinal products* (e.g. *potassium-sparing diuretics*, *ACE inhibitors*, *angiotensin II receptor antagonists*) or *potassium-containing medicinal products* since they may lead to significant increases in serum potassium (see section 4.4).

Ciclosporin may increase the plasma concentrations of *repaglinide* and thereby increase the risk of hypoglycaemia.

Co-administration of *bosentan* and ciclosporin in healthy volunteers increases the bosentan exposure several-fold and there was a 35% decrease in ciclosporin exposure. Co-administration of ciclosporin with

bosentan is not recommended (see above subsection “Drugs that decrease ciclosporin levels” and section 4.3).

Multiple dose administration of *ambrisentan* and ciclosporin in healthy volunteers resulted in an approximately 2-fold increase in ambrisentan exposure, while the ciclosporin exposure was marginally increased (approximately 10%).

A significantly increased exposure to *anthracycline antibiotics* (e.g. *doxorubicine*, *mitoxanthrone*, *daunorubicine*) was observed in oncology patients with the intravenous co-administration of anthracycline antibiotics and very high doses of ciclosporin.

During treatment with ciclosporin, vaccination may be less effective and the use of live attenuated vaccines should be avoided.

#### Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

### **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

#### Pregnancy

Animal studies have shown reproductive toxicity in rats and rabbits.

Experience with Sandimmun in pregnant women is limited. Pregnant women receiving immunosuppressive therapies after transplantation, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at risk of premature delivery (<37 weeks).

A limited number of observations in children exposed to ciclosporin *in utero* are available, up to an age of approximately 7 years. Renal function and blood pressure in these children were normal. However, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and therefore Sandimmun should not be used during pregnancy unless the potential benefit to the mother justifies the potential risk to the foetus. The ethanol content of the Sandimmun formulations should also be taken into account in pregnant women (see section 4.4).

#### Breast-feeding

Ciclosporin passes into breast milk. The ethanol content of the Sandimmun formulations should also be taken into account in women who are breast-feeding (see section 4.4). Mothers receiving treatment with Sandimmun should not breast-feed because of the potential of Sandimmun to cause serious adverse drug reactions in breast-fed newborns/infants. A decision should be made whether to abstain from breast-feeding or to abstain from using the medicinal drug, taking into account the importance of the medicinal product to the mother.

#### Fertility

There is limited data on the effect of Sandimmun on human fertility (see section 5.3).

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

No data exist on the effects of Sandimmun on the ability to drive and use machines.

### **4.8 Undesirable effects**

#### Summary of the safety profile

The principal adverse reactions observed in clinical trials and associated with the administration of ciclosporin include renal dysfunction, tremor, hirsutism, hypertension, diarrhoea, anorexia, nausea and vomiting.

Many side effects associated with ciclosporin therapy are dose-dependent and responsive to dose reduction. In the various indications the overall spectrum of side effects is essentially the same; there are, however, differences in incidence and severity. As a consequence of the higher initial doses and longer maintenance therapy required after transplantation, side effects are more frequent and usually more severe in transplant patients than in patients treated for other indications.

Anaphylactoid reactions have been observed following intravenous administration (see section 4.4).

#### Infections and infestations

Patients receiving immunosuppressive therapies, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at increased risk of infections (viral, bacterial, fungal, parasitic) (see section 4.4). Both generalised and localised infections can occur. Pre-existing infections may also be aggravated and reactivation of polyomavirus infections may lead to polyomavirus-associated nephropathy (PVAN) or to JC virus associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). Serious and/or fatal outcomes have been reported.

#### Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)

Patients receiving immunosuppressive therapies, including ciclosporin and ciclosporin containing regimens, are at increased risk of developing lymphomas or lymphoproliferative disorders and other malignancies, particularly of the skin. The frequency of malignancies increases with the intensity and duration of therapy (see section 4.4). Some malignancies may be fatal.

#### Tabulated summary of adverse drug reactions from clinical trials

Adverse drug reactions from clinical trials (Table 2) are listed by MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse drug reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. Within each frequency grouping, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness. In addition the corresponding frequency category for each adverse drug reaction is based on the following convention (CIOMS III): very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ), not known (cannot be estimated from the available data).

**Table 2: Adverse drug reactions from clinical trials**

#### **Blood and lymphatic system disorders**

Common	Leucopenia
Uncommon	Thrombocytopenia, anaemia
Rare	Haemolytic uraemic syndrome, microangiopathic haemolytic anaemia
Not known*	Thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura

#### **Metabolism and nutrition disorders**

Very common	Hyperlipidaemia
Common	Hyperglycaemia, anorexia, hyperuricaemia, hyperkalaemia, hypomagnesaemia

#### **Nervous system disorders**

Very common	Tremor, headache
Common	Convulsions, paraesthesia
Uncommon	Encephalopathy including Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES), signs and symptoms such as convulsions, confusion, disorientation, decreased responsiveness, agitation, insomnia, visual disturbances, cortical blindness, coma, paresis and cerebellar ataxia
Rare	Motor polyneuropathy
Very rare	Optic disc oedema, including papilloedema, with possible visual impairment secondary to benign intracranial hypertension
Not known*	Migraine

#### **Ear and labyrinth disorders**

Not known*	Hearing impairment <sup>#</sup>
------------	---------------------------------

#### **Vascular disorders**

Very common	Hypertension (see section 4.4)
Common	Flushing

**Gastrointestinal disorders**

Common	Nausea, vomiting, abdominal discomfort/pain, diarrhoea, gingival hyperplasia, peptic ulcer
Rare	Pancreatitis

**Hepatobiliary disorders**

Common	Hepatic function abnormal (see section 4.4)
Not known*	Hepatotoxicity and liver injury including cholestasis, jaundice, hepatitis and liver failure with some fatal outcome (see section 4.4)

**Skin and subcutaneous tissue disorders**

Very common	Hirsutism
Common	Acne, hypertrichosis
Uncommon	Allergic rashes

**Musculoskeletal and connective tissue disorders**

Common	Myalgia, muscle cramps
Rare	Muscle weakness, myopathy
Not known*	Pain of lower extremities

**Renal and urinary disorders**

Very common	Renal dysfunction (see section 4.4)
-------------	-------------------------------------

**Reproductive system and breast disorders**

Rare	Menstrual disturbances, gynaecomastia
------	---------------------------------------

**General disorders and administration site conditions**

Common	Pyrexia, fatigue
Uncommon	Oedema, weight increase

\* Adverse events reported from post marketing experience where the ADR frequency is not known due to the lack of a real denominator.

# Hearing impairment has been reported in the post-marketing phase in patients with high levels of ciclosporin.

**Other adverse drug reactions from post-marketing experience**

There have been solicited and spontaneous reports of hepatotoxicity and liver injury including cholestasis, jaundice hepatitis and liver failure in patients treated with ciclosporin. Most reports included patients with significant co-morbidities, underlying conditions and other confounding factors including infectious complications and co-medications with hepatotoxic potential. In some cases, mainly in transplant patients, fatal outcomes have been reported (see section 4.4).

**Acute and chronic nephrotoxicity**

Patients receiving calcineurin inhibitor (CNI) therapies, including ciclosporin and ciclosporin-containing regimens, are at increased risk of acute or chronic nephrotoxicity. There have been reports from clinical trials and from the post-marketing setting associated with the use of Sandimmun. Cases of acute nephrotoxicity reported disorders of ion homeostasis, such as hyperkalaemia, hypomagnesaemia, and hyperuricaemia. Cases reporting chronic morphological changes included arteriolar hyalinosis, tubular atrophy and interstitial fibrosis (see section 4.4).

**Pain of lower extremities**

Isolated cases of pain of lower extremities have been reported in association with ciclosporin. Pain of lower extremities has also been noted as part of Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome (CIPS).

**Paediatric population**

Clinical studies have included children from 1 year of age using standard ciclosporin dosage with a comparable safety profile to adults.

**Reporting of suspected adverse reactions**

Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form <https://sideeffects.health.gov.il>

## 4.9 Overdose

The oral LD<sub>50</sub> of ciclosporin is 2,329 mg/kg in mice, 1,480 mg/kg in rats and > 1,000 mg/kg in rabbits. The intravenous LD<sub>50</sub> is 148 mg/kg in mice, 104 mg/kg in rats, and 46 mg/kg in rabbits.

### Symptoms

Experience with acute overdosage of ciclosporin is limited. Oral doses of ciclosporin of up to 10 g (about 150 mg/kg) have been tolerated with relatively minor clinical consequences, such as vomiting, drowsiness, headache, tachycardia and in a few patients moderately severe, reversible impairment of renal function. However, serious symptoms of intoxication have been reported following accidental parenteral overdosage with ciclosporin in premature neonates.

### Treatment

In all cases of overdosage, general supportive measures should be followed and symptomatic treatment applied. Forced emesis and gastric lavage may be of value within the first few hours after oral intake. Ciclosporin is not dialysable to any great extent, nor is it well cleared by charcoal haemoperfusion.

## 5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressive agents, calcineurin inhibitors, ATC code: L04AD01

Ciclosporin (also known as ciclosporin A) is a cyclic polypeptide consisting of 11 amino acids. It is a potent immunosuppressive agent, which in animals prolongs survival of allogeneic transplants of skin, heart, kidney, pancreas, bone marrow, small intestine or lung. Studies suggest that ciclosporin inhibits the development of cell-mediated reactions, including allograft immunity, delayed cutaneous hypersensitivity, experimental allergic encephalomyelitis, Freund's adjuvant arthritis, graft-versus-host disease (GVHD), and also T-cell dependent antibody production. At the cellular level it inhibits production and release of lymphokines including interleukin 2 (T-cell growth factor, TCGF). Ciclosporin appears to block the resting lymphocytes in the G<sub>0</sub> or G<sub>1</sub> phase of the cell cycle, and inhibits the antigen-triggered release of lymphokines by activated T-cells.

All available evidence suggests that ciclosporin acts specifically and reversibly on lymphocytes. Unlike cytostatic agents, it does not depress haemopoiesis and has no effect on the function of phagocytic cells.

Successful solid organ and bone marrow transplantations have been performed in man using ciclosporin to prevent and treat rejection and GVHD. Ciclosporin has been used successfully both in hepatitis C virus (HCV) positive and HCV negative liver transplants recipients. Beneficial effects of ciclosporin therapy have also been shown in a variety of conditions that are known, or may be considered to be of autoimmune origin.

Paediatric population: Ciclosporin has been shown to be efficacious in steroid-dependent nephrotic syndrome.

### 5.2 Pharmacokinetic properties

#### Distribution

Ciclosporin is distributed largely outside the blood volume, with an average apparent distribution volume of 3.5 l/kg. In the blood, 33 to 47% is present in plasma, 4 to 9% in lymphocytes, 5 to 12% in granulocytes, and 41 to 58% in erythrocytes. In plasma, approximately 90% is bound to proteins, mostly lipoproteins.

### Biotransformation

Ciclosporin is extensively metabolised to approximately 15 metabolites. Metabolism mainly takes place in the liver via cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), and the main pathways of metabolism consist of mono- and dihydroxylation and N-demethylation at various positions of the molecule. All metabolites identified so far contain the intact peptide structure of the parent compound; some possess weak immunosuppressive activity (up to one-tenth that of the unchanged drug).

### Elimination

There is a high variability in the data reported on the terminal half-life of ciclosporin depending on the assay applied and on the target population. The terminal half-life ranged from 6.3 hours in healthy volunteers to 20.4 hours in patients with severe liver disease. Excretion is primarily biliary, with only 6% of an oral dose excreted in the urine, and with less than 1% in the unchanged form (see sections 4.2 and 4.4). The elimination half-life in kidney-transplanted patients was approximately 11 hours, with a range between 4 and 25 hours.

### Special populations

#### *Patients with renal impairment*

In a study performed in patients with terminal renal failure, the systemic clearance was approximately two thirds of the mean systemic clearance in patients with normally functioning kidneys. Less than 1% of the administered dose is removed by dialysis.

#### *Patients with hepatic impairment*

An approximate 2- to 3-fold increase in ciclosporin exposure may be observed in patients with hepatic impairment. In a study performed in severe liver disease patients with biopsy-proven cirrhosis, the terminal half-life was 20.4 hours (range between 10.8 to 48.0 hours) compared to 7.4 to 11.0 hours in healthy subjects.

### Paediatric population

Pharmacokinetic data from paediatric patients given Sandimmun Neoral or Sandimmun are very limited. In 15 renal transplant patients aged 3 -16 years, ciclosporin whole blood clearance after intravenous administration of Sandimmun was  $10.6 \pm 3.7$  ml/min/kg (assay: Cyclo-trac specific RIA). In a study of 7 renal transplant patients aged 2-16 years, the ciclosporin clearance ranged from 9.8 to 15.5 ml/min/kg. In 9 liver transplant patients aged 0.65-6 years, clearance was  $9.3 \pm 5.4$  ml/min/kg (assay: HPLC). In comparison to adult transplant populations, the differences in bioavailability between Sandimmun Neoral and Sandimmun in paediatrics are comparable to those observed in adults.

## **5.3 Preclinical safety data**

Ciclosporin gave no evidence of mutagenic or teratogenic effects in the standard test systems with oral application (rats up to 17 mg/kg/day and rabbits up to 30 mg/kg/day orally). At toxic doses (rats at 30 mg/kg/day and rabbits at 100 mg/kg/day orally), ciclosporin was embryo- and foetotoxic as indicated by increased prenatal and postnatal mortality, and reduced foetal weight together with related skeletal retardations.

In two published research studies, rabbits exposed to ciclosporin *in utero* (10 mg/kg/day subcutaneously) demonstrated reduced numbers of nephrons, renal hypertrophy, systemic hypertension, and progressive renal insufficiency up to 35 weeks of age. Pregnant rats which received 12 mg/kg/day of ciclosporin intravenously (twice the recommended human intravenous dose) had foetuses with an increased incidence of ventricular septal defect. These findings have not been demonstrated in other species and their relevance for humans is unknown. No impairment in fertility was demonstrated in studies in male and female rats.

Ciclosporin was tested in a number of *in vitro* and *in vivo* tests for genotoxicity with no evidence for a clinically relevant mutagenic potential.

Carcinogenicity studies were carried out in male and female rats and mice. In the 78-week mouse study, at doses of 1, 4, and 16 mg/kg/day, evidence of a statistically significant trend was found for lymphocytic lymphomas in females, and the incidence of hepatocellular carcinomas in mid-dose males significantly exceeded the control value. In the 24-month rat study conducted at 0.5, 2, and 8 mg/kg/day, pancreatic islet cell adenomas significantly exceeded the control rate at the low dose level. The hepatocellular carcinomas and pancreatic islet cell adenomas were not dose related.

## **6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Castor oil ,polyoxyethylated 35  
Ethanol 94% w/w

### **6.2 Incompatibilities**

Sandimmun concentrate for infusion contains polyoxyethylated 35 castor oil, which can cause phthalate stripping from polyvinyl chloride. If available, glass containers should be used for infusion. Plastic bottles should be used only if they conform to the requirements for “Sterile plastic containers for human blood and blood components” or “Empty sterile containers of plasticised polyvinyl chloride for human blood and blood components” of the current European Pharmacopoeia. Containers and stoppers should be free of silicone oil and fatty substances.

### **6.3 Shelf life**

The expiry date of the product is printed on the package materials

### **6.4 Special precautions for storage**

Store below 30°C. Store in the original package. Once an ampoule has been opened, the contents should be used immediately. Following dilution, the solution should be used immediately. If it is not used immediately, the conditions and duration of storage are the responsibility of the user and storage should not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, unless dilution has been carried out under controlled and validated aseptic conditions. Diluted infusion solutions must be discarded after 24 hours.

### **6.5 Nature and contents of container**

Sandimmun Concentrate for Infusion is available in 5ml uncoloured glass (type I) ampoules. Each pack contains 10 ampules.

### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

The concentrate should be diluted 1:20 to 1:100 with normal saline or 5% glucose, and given as a slow intravenous infusion over approximately 2 to 6 hours. Diluted infusion solutions must be discarded after 24 hours.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## **8. REGISTRATION HOLDER and IMPORTER:**

Novartis Israel Ltd.  
P.O.B 7126, Tel Aviv



**9. REGISTRATION NUMBER:**

042-39-22691

Revised in February 2023 according to MoH guidelines.

## עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו-1986

התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד.

### סנדאימון תמיסה מרוכזת לאינפוזיה, 50 מ"ג/מ"ל

חומר פעיל:

ציקלוספורין 50 מ"ג/מ"ל      Ciclosporin 50 mg/ml

חומרים בלתי פעילים ואלרגניים בתכשיר: ראה פרק 6 "מידע נוסף" וכן את הפסקה "מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה" בפרק 2.

**קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה.** עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.

תרופה זו נרשמה לטיפול עבורך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה.

### 1. למה מיועדת התרופה?

שם התרופה שלך הינו סנדאימון תמיסה מרוכזת לאינפוזיה. היא מכילה את החומר הפעיל ציקלוספורין.

מהתמיסה המרוכזת מכינים תמיסה הניתנת בהזרקה לווריד בעירוי (אינפוזיה). התרופה שייכת לקבוצת תרופות הידועות בשם מדכאי מערכת החיסון. תרופות אלו משמשות להפחתת תגובת מערכת החיסון של הגוף.

סנדאימון מיועדת למניעת דחיית שתל בהשתלת כליה, כבד או לב בשילוב עם קורטיקוסטרואידים.

התרופה עשויה לשמש גם כטיפול בדחייה כרונית של שתל במטופלים שטופלו בעבר בתרופות אחרות לדיכוי חיסוני.

השתלת מח עצם.

סנדאימון משמשת לוויסות מערכת החיסון בגוף לאחר השתלת איברים כולל השתלת מח עצם. סנדאימון מונעת דחיית שתלים על ידי בלימת התפתחותם של תאים מסוימים שבאופן נורמלי יתקפו את האיבר המושל.

**קבוצה תרפויטית:** מדכאי מערכת החיסון.

### 2. לפני השימוש בתרופה

סנדאימון תירשם לך רק על ידי רופא עם ניסיון בהשתלות. מלא במדויק אחר כל הוראות הרופא. ההוראות עשויות להיות שונות מן המידע הכללי הכלול בעלון זה.

**אין להשתמש בתרופה:**

#### **אין להשתמש בתרופה:**

- אם אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה פרק 6 "מידע נוסף", וכן פסקה "מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה" לגבי שמן קיק ואתנול).
  - עם תכשירים המכילים היפריקום פרפורטום (*Hypericum perforatum*, St. John's Wort).
  - עם תכשירים המכילים דביגטראן אטקסילט Dabigatran etexilate (משמש למניעת קרישי דם לאחר ניתוח) או בוסנטן (Bosentan) ואליסקירן (Aliskiren) (משמשים להפחתת לחץ דם גבוה).
- במידה והסעיפים שתוארו לעיל חלים עליך, אל תשתמש בסנדאימון **וספר על כך לרופא**. אם אינך בטוח שוחח על כך עם הרופא או הרוקח לפני נטילת התרופה.

**אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה**

**לפני ובמהלך הטיפול בסנדאימון, ספר לרופא באופן מיידי אם:**

- יש לך סימני זיהום, כגון חום או כאב גרון. סנדאימון מדכאת את מערכת החיסון ועלולה גם להשפיע על יכולת גופך להילחם בזיהום.
- יש לך בעיות בכבד.

- יש לך בעיות בכליות. הרופא שלך יבצע בדיקות דם סדירות ועשוי לשנות את המינון לפי הצורך.
- אתה מפתח לחץ דם גבוה. הרופא שלך יבדוק את לחץ הדם שלך באופן סדיר ועשוי לתת לך תרופה להפחתת לחץ הדם לפי הצורך.
- יש לך רמות מגנזיום נמוכות בגופך. הרופא שלך עשוי לתת לך תוספי מגנזיום לנטילה, במיוחד מיד לאחר ניתוח ההשתלה שלך.
- יש לך רמות אשלגן גבוהות בדם.
- יש לך מחלת שיגדון (גאווט).
- עליך לקבל חיסון.

אם אחד או יותר מהסעיפים המתוארים לעיל חל עליך לפני או במהלך הטיפול בסנדאימון, ספר על כך לרופא שלך באופן מיידי.

#### **אור השמש והגנה מפני השמש:**

- סנדאימון מדכאת את מערכת החיסון שלך. על כן, מגבירה את הסיכון שלך לפתח סוגי סרטן, ובמיוחד סרטן של העור ושל מערכת הלימפה. עליך להגביל את החשיפה לאור השמש ולקרנת אולטרה סגול (UV) באמצעות:
- לבישת ביגוד מגן מתאים.
  - שימוש תדיר בתכשירים מסנני קרינה עם מקדם הגנה גבוה.

#### **שוחח עם הרופא שלך לפני השימוש בסנדאימון:**

- אם יש לך או היו לך בעיות הקשורות לתלות באלכוהול.
- אם יש לך אפילפסיה.
- אם יש לך בעיות כלשהן של הכבד.
- אם את בהיריון.
- אם את מניקה.
- אם התרופה ניתנת לילד.

אם אחד או יותר מהסעיפים הללו חלים עליך (או שאינך בטוח), ספר על כך לרופא שלך לפני השימוש בסנדאימון. זאת מכיוון שתרופה זו מכילה אלכוהול (ראה פסקה "מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה" לגבי שמן קיק ואתנול).

#### **בדיקות ומעקב:**

#### **ניטור במהלך הטיפול שלך בסנדאימון:**

הרופא שלך יבדוק:

- את רמות הציטוקלוספורין בדמך, בעיקר אם עברת השתלה.
- את לחץ הדם שלך לפני תחילת הטיפול ובאופן שגרתי במהלך הטיפול.
- את תפקודי הכבד והכליות שלך.
- את רמת השומנים בדמך.

אם יש לך שאלות נוספות לגבי אופן פעולת סנדאימון או מדוע נרשמה לך תרופה זו, שאל את הרופא שלך.

#### **ילדים ומתבגרים:**

קיים ניסיון מוגבל לגבי טיפול עם סנדאימון בילדים.

#### **קשישים (בני 65 שנים ומעלה):**

קיים ניסיון מוגבל עם סנדאימון במטופלים קשישים. הרופא שלך ינטר את תפקודי הכליות שלך.

#### **אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות:**

**אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, או עשוי לקחת תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.** במיוחד אם אתה לוקח את אחת מן התרופות הבאות לפני או במהלך הטיפול בסנדאימון:

- תרופות אשר עשויות להשפיע על רמות האשלגן שלך. תרופות אלו כוללות תרופות המכילות אשלגן, תוספי אשלגן, תרופות משתנות מסוג משתנים אוגרי אשלגן, ומספר תרופות אשר מורידות את לחץ הדם שלך.

- מטורקסאט. תרופה זו משמשת לטיפול בגידולים, בספחת (פסוריאזיס) חמורה, ובדלקת מפרקים שגרונתית (ראומטואידית) חמורה.
- תרופות אשר עלולות להעלות או להוריד את רמת ציקלוספורין (החומר הפעיל בסנדאיומן) בדמך. הרופא עשוי לבדוק את רמת ציקלוספורין בדמך כאשר מתחילים או מפסיקים טיפול בתרופות אחרות.
- תרופות אשר עשויות להעלות את רמת ציקלוספורין בדמך. תרופות אלו כוללות: אנטיביוטיקות (כגון אריתרומיצין או אזיתרומיצין), תרופות נגד פטריות (ווריקונאזול, איטרקונזול), תרופות לבעיות לב או יתר לחץ דם (דילטיאזם, ניקרדיפין, וראפמיל, אמיודארון), מטוקלופרמיד (משמש להפסקת בחילות), גלולות למניעת הריון, דנזול (לטיפול בבעיות וסת), תרופות לטיפול בשיגדון (אלופורינול), חומצה כולית ונגזרותיה (לטיפול באבני מרה), מעכבי פרוטאז לטיפול בנגיף הכשל החיסוני האנושי (איידיס), אימטיניב (לטיפול בלוקמיה או בגידולים), קולכיצין, טלפרביר (לטיפול בצהבת C), קנאבידיול (משמש בין השאר לטיפול בפרכוסים).
- תרופות אשר עשויות להוריד את רמת ציקלוספורין בדמך. תרופות אלו כוללות: ברביטורטים (תרופות המשמשות להשראת שינה), נוגדי פרקוסים מסוימים (כגון קרבמזפין או פניטואין), אוקטראוטיד (לטיפול באקרומגליה או בגידולים נירואנדוקריניים במעי), תרופות אנטיבקטריאליות המשמשות לטיפול בשחפת, אורליסטט (מסייעת בהפחתת משקל), תרופות צמחיות המכילות St. John's Wort (הפיריקום פרפורטום), טיקלופידין (משמש לאחר שבץ), תרופות מסוימות להורדת לחץ הדם (בוסנטן) וטרבינאפין (תרופה אנטי-פטרייתית שמשמשת לטיפול בזיהומים של הבהונות והציפורניים).
- תרופות אשר עשויות להשפיע על הכליות שלך. תרופות אלו כוללות: תרופות אנטיבקטריאליות (נגטימיצין, טוברמיצין, ציפרופלוקסצין), תרופות נגד פטריות שמכילות אמפותריצין B, תרופות לזיהומים בדרכי השתן אשר מכילות טרימתופרים, תרופות לסרטן המכילות מלפלן, תרופות המשמשות להפחתת כמות החומצה בקיבה שלך (מעכבי הפרשת חומצה מסוג אנטגוניסטים של קולטן H2), טקרולימוס, משככי כאבים (נוגדי דלקת שאינם סטרואידים כגון דיקלופנאק), חומצה פיברית (להפחתת רמות השומנים בדם).
- ניפדיפין. תרופה זו משמשת לטיפול ביתר לחץ דם ובתעוקת לב. ייתכן כי תיגרם נפיחות של החניכיים שתתפשט לעבר השיניים, אם אתה נוטל ניפדיפין בזמן הטיפול שלך בציקלוספורין.
- דיגוקסין (לטיפול בבעיות לב), תרופות להפחתת כולסטרול (מעכבי HMG-CoA רדוקטז אשר נקראים גם סטטינים), פרדניזולון, אטופוסיד (לטיפול בסרטן), רפגליניד (תרופה כנגד סוכרת), תרופות המדכאות את מערכת החיסון (אברולימוס, סירולימוס), אמבריסנטן ותרופות מסוימות כנגד סרטן הנקראות אנטרציקלינים (כגון דוקסורוביצין).

אם אחד או יותר מהנזכרים לעיל חלים עליך (או שאינך בטוח), שוחח עם הרופא או הרוקח לפני השימוש בסנדאיומן.

#### שימוש בתרופה סנדאיומן עם מזון ושתיה

אל תיטול סנדאיומן עם אשכוליות או מיץ אשכוליות. זאת מאחר שהדבר עשוי להשפיע על אופן פעילותה של סנדאיומן.

#### היריון והנקה:

התייעצי עם הרופא שלך או עם הרוקח לפני השימוש בתרופה זו. הרופא שלך ישוחח איתך על הסיכונים האפשריים של השימוש בסנדאיומן בזמן היריון.

- **ספרי לרופא שלך אם את בהיריון או מתכננת היריון.** הניסיון עם סנדאיומן בהיריון מוגבל. באופן כללי, אין להשתמש בסנדאיומן בזמן היריון. אם הכרחי עבורך לקחת את התרופה, הרופא שלך ישוחח איתך על היתרונות והסיכונים האפשריים של השימוש בתרופה זו בזמן היריון.

- **ספרי לרופא שלך אם את מניקה.** הנקה אינה מומלצת במהלך הטיפול בסנדאיומן. זאת מאחר שציקלוספורין, החומר הפעיל, עובר לתוך חלב אם. דבר זה עשוי להשפיע על תינוקך.

#### הפטיטיס C:

ספר לרופא שלך אם יש לך הפטיטיס C. תפקודי הכבד שלך עלולים להשתנות תחת טיפול להפטיטיס C, והדבר עלול להשפיע על רמות ציקלוספורין בדמך. הרופא שלך עשוי להידרש לנטר בקפדנות את רמות הציקלוספורין בדמך ולבצע התאמת מינון לאחר שתתחיל טיפול להפטיטיס C.

#### נהיגה ושימוש במכוניות:

סנדאיומן מכילה אלכוהול. הדבר עשוי להשפיע על יכולתך לנהוג ולהפעיל מכונית.

באשר לילדים, יש להזהירם מרכיבה על אופניים או ממשחקים בקרבת הכביש וכדומה

#### מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

סנדאיומן מכיל שמן קיק ואתנול

סנדאימון מכילה שמן קיק אשר עשוי לגרום לתגובות אלרגיות חמורות .

סנדאימון מכילה 278 מ"ג אתנול (אלכוהול) בכל מ"ל, שהינם שווים ל-34.4 אחוז נפח. מנה של 100 מ"ג של סנדאימון מכילה 556 מ"ג אתנול. כמות זו שווה ערך בקירוב ל-14 מ"ל בירה או 6 מ"ל יין. לכמות קטנה זו של אלכוהול אין כל השפעה ניכרת.

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

יש להשתמש בתכשיר תמיד בהתאם להוראות הרופא.

עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ולאופן הטיפול בתכשיר.

המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד.

הרופא שלך יתאים את המינון הנכון של סנדאימון עבורך. הדבר תלוי במשקל גופך, והסיבה שעבורה ניתנת לך התרופה.

המינון המקובל בדרך כלל הוא :

- המינון הכולל ליום הוא לרוב בין 3-5 מ"ג לק"ג של משקלך. כמות זו מחולקת לשתי מנות.
- לרוב, משתמשים במינון גבוה יותר מיד לאחר ההשתלה שלך. לאחר שהאיבר המושתל או מח העצם מתייצבים, משתמשים במינון נמוך יותר.
- הרופא שלך יתאים את המינון שלך למינון המיטבי עבורך. לשם כך, הרופא עשוי להזדקק לביצוע מספר בדיקות דם.

### אופן השימוש בסנדאימון

התרופה תעבור מיהול לפני השימוש ביחס של 1:20 עד 1:100 עם תמיסת מלח (סליין) או 5% גלוקוז, ולאחר מכן תינתן לך בעירוי איטי (אינפוזיה) במשך 2-6 שעות. יש להשליך את התמיסה המהולה לאחר 24 שעות.

### משך הטיפול בסנדאימון

אתה תועבר לציקלוספורין בצורת כמוסות או תמיסה במתן פומי (שתי הצורות מיועדות לבליעה דרך הפה) בהקדם האפשרי.

הוראות מפורטות לגבי אופן השימוש בסנדאימון מצוינות באנגלית בסוף העלון בפרק "הנחיות המתייחסות לאופן הכנת ומתן התכשיר על-ידי הצוות הרפואי".

### אם ניתן לך מינון גבוה יותר של סנדאימון מן הנדרש

כמות רבה מידי מן התרופה עלולה להשפיע על הכליות שלך. אתה תעבור בדיקות דם שגרתיות וביקורות שגרתיות בבית החולים. דבר זה יאפשר לך לשוחח עם הרופא שלך על הטיפול ולשוחח על כל בעיה שאתה עשוי לחוות.

אם אתה חושב שניתנה לך כמות גדולה מידי של סנדאימון, ספר על כך לרופא שלך באופן מידי.

### אין לעבור על המנה המומלצת.

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.

גם אם חל שיפור במצב בריאותך, אין להפסיק הטיפול בתרופה ללא התייעצות עם הרופא.

אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.

### 4. תופעות לוואי

כמו בכל תרופה, השימוש בסנדאימון עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן ולא תסבול מאף אחת מהן.

### תופעות לוואי מסוימות עשויות להיות חמורות.

ספר לרופא שלך מיד אם אתה מבחין באחת מתופעות הלוואי החמורות הבאות :

- סימנים של תגובות אנפילקטיות שמופיעים לאחר מתן תוך ורידי של סנדאימון. תגובות אלה עשויות לכלול הסמקה של הפנים והחלק העליון של החזה, נוזלים בריאות, קוצר נשימה, צפצופים, שינויים בלחץ הדם (אתה עשוי להרגיש שאתה עומד להתעלף) וקצב לב מואץ.
- כמו תרופות אחרות אשר פועלות על מערכת החיסון, ציקלוספורין עשוי להשפיע על יכולת גופך להילחם כנגד זיהומים ועלול לגרום לגידולים או סוגי סרטן אחרים, במיוחד של העור. סימנים של זיהום עשויים להיות חום או כאב גרון.
- שינויים בראייה שלך, אובדן תיאום תנועות (קואורדינציה), סירבול, אובדן זיכרון, קושי לדבר או להבין מה אחרים אומרים וחולשת שרירים. אלו עשויים להיות סימנים של זיהום במוח הנקרא לויקואנצפלופתיה רב מוקדית מתקדמת (PML) progressive multifocal leukoencephalopathy.
- בעיות במוח עם סימנים כגון פרכוסים, בלבול, חוסר התמצאות, ירידה בתגובתיות, שינויי אישיות, עצבנות, נדודי שינה, הפרעות בראייה, עיוורון, תרדמת, שיתוק של חלק או כל הגוף, צוואר נוקשה, איבוד קואורדינציה עם או בלי דיבור או תנועות עיניים לא תקינים.
- נפיחות בחלק האחורי של העין. הדבר עשוי להיות קשור עם ראייה מטושטשת ועלול להשפיע גם על הראייה שלך בגלל הלחץ המוגבר בתוך ראשך (יתר לחץ תוך גולגולתי benign intracranial hypertension).
- בעיות ונוק בכבד עם או בלי עור צהוב ועיניים צהובות, בחילה, אובדן תיאבון ושתן כהה.
- בעיות בכליות, אשר עשויות להפחית במידה ניכרת את כמות השתן שאתה מפיך.
- רמה נמוכה של תאי דם אדומים או טסיות דם. הסימנים כוללים עור חיוור, עייפות, קוצר נשימה, שתן כהה (סימן לפירוק תאי הדם האדומים), חבורות או דימומים ללא סיבה ברורה, בלבול, חוסר התמצאות, ירידה בעירנות ובעיות בכליות.

#### תופעות לוואי נוספות כוללות:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (מופיעות ביותר ממשתמש אחד מעשרה):

- בעיות בכליות.
- לחץ דם גבוה.
- כאב ראש.
- רעד בלתי נשלט של גופך.
- צמיחה עודפת של שיער גוף ופנים.
- רמות גבוהות של שומנים בדמך.

אם אחת מהתופעות המוזכרות לעיל משפיעה עליך באופן חמור, ספר על כך לרופא.

תופעות לוואי שכיחות (מופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 100):

- פרכוסים.
- בעיות כבד.
- רמות גבוהות של סוכר בדמך.
- עייפות.
- אובדן תיאבון.
- בחילה, הקאות, כאב בטן/אי נוחות בטנית, שלשול.
- צמיחת שיער עודפת.
- אקנה, גלי חום.
- חום גבוה.
- רמה נמוכה של תאי דם לבנים.
- חוסר תחושה או עקצוצים.
- כאב בשרירים, עוויתות שרירים.
- כיב קיבה.
- גדילת יתר של רקמת החניכיים עד לכדי כיסוי השיניים על ידי הרקמה.
- רמה גבוהה של חומצת שתן או אשלגן בדמך, רמות נמוכות של מגנזיום בדמך.

אם אחת מהתופעות המוזכרות לעיל משפיעה עליך באופן חמור, ספר על כך לרופא.

#### תופעות לוואי שאינן שכיחות (תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 1,000):

- תסמינים של הפרעות מוחיות הכוללים התקפי פרכוס פתאומיים, בלבול מנטלי, נדודי שינה, חוסר התמצאות, הפרעה בראייה, אבדן הכרה, תחושת חולשה בגפיים, תנועות מוגבלות.
- פריחה.
- נפיחות כללית.
- עלייה במשקל.
- רמה נמוכה של תאי דם אדומים, רמה נמוכה של טסיות בדם, דבר אשר עשוי להגביר את הסיכון לדימום.

אם אחת מהתופעות המוזכרות לעיל משפיעה עליך באופן חמור, **ספר על כך לרופא.**

#### תופעות לוואי נדירות (תופעות שמופיעות ב 10-1 משתמשים מתוך 10,000):

- הפרעה עצבית עם הרגשה של חוסר תחושה או עקצוץ באצבעות ובבהונות.
- דלקת בלבלב עם כאב חמור בבטן העליונה.
- חולשת שרירים, אובדן חוזק שרירים, כאב בשרירי הרגליים או הידיים או בכל מקום אחר בגוף.
- הרס תאי דם אדומים אשר מערבים בעיות בכליות עם תסמינים כגון נפיחות בפנים, בטן, ידיים ו / או כפות רגליים, הפחתה במתן שתן, קשיי נשימה, כאבים בחזה, פרכוסים, אבדן הכרה.
- שינויים במחזור החודשי, הגדלה של החזה בגברים.

אם אחת מהתופעות המוזכרות לעיל משפיעה עליך באופן חמור, **ספר על כך לרופא.**

#### תופעות לוואי נדירות מאוד (תופעות שמופיעות בפחות ממשתמש אחד מתוך 10,000):

- נפיחות בחלק האחורי של העין אשר עלולה להיות קשורה לעלייה בלחץ בתוך הראש ולהפרעות בראייה.
- אם הדבר משפיע עליך באופן חמור, **ספר על כך לרופא.**

#### תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (לא ניתן להעריך מהמידע הקיים):

- בעיות כבד חמורות עם או ללא הצהבה של העיניים או העור, בחילה, אובדן תיאבון, שתן בצבע כהה, נפיחות של הפנים, כפות הרגליים, הידיים ו / או כל הגוף.
- דימום תת-עורי או כתמים סגולים על העור, דימום פתאומי ללא סיבה נראית לעין.
- מיגרנה או כאב ראש חמור, לעיתים קרובות עם בחילות והקאות ורגישות לאור.
- כאב ברגליים ובכפות הרגליים.
- פגיעה בשמיעה

אם אחת מהתופעות המוזכרות לעיל משפיעה עליך באופן חמור, **ספר על כך לרופא.**

#### תופעות לוואי נוספות בילדים ומתבגרים

אין תופעות לוואי נוספות הצפויות בילדים ומתבגרים בהשוואה למבוגרים.

**אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.**

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור: <https://sideeffects.health.gov.il>

#### 5. איך לאחסן את התרופה?

- מנע הרעלה! תרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וטווח ראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אל תגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מהרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.

**תנאי אחסון:**

- יש לאחסן בטמפרטורה הנמוכה מ-30°C.
- לאחר פתיחת האמפולה, יש למהול את תוכנה באופן מיידי.
- יש להשליך את התמיסה המהולה לאחר 24 שעות.

**6. מידע נוסף**

נוסף על המרכיב הפעיל התרופה מכילה גם :

Castor oil, polyoxyethylated (35); Ethanol 94% w/w

כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה :

האריזה מכילה 10 אמפולות של זכוכית שקופה המכילות 5 מ"ל של רכז שמנוני צלול בצבע חום-צהוב. התרופה נועדה לשימוש על ידי הרופא או האחיות להכנת תמיסה אשר תינתן לך בעירוני איטי לתוך הווריד (אינפוזיה).

בעל הרישום והיבואן וכתובתו : נוברטיס ישראל בע"מ, ת.ד. 7126, תל אביב .

נערך בפברואר 2023 בהתאם להנחיות משרד הבריאות.

מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות : 042-39-22691-00

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה, עלון זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.

**הנחיות המתייחסות לאופן הכנת ומתן התכשיר על-ידי הצוות הרפואי.**

The concentrate should be diluted 1:20 to 1:100 with normal saline or 5% glucose and given as a slow intravenous infusion over approximately 2 to 6 hours.

Once an ampoule is opened, the contents should be used immediately. Diluted infusion solutions must be discarded after 24 hours.

**Incompatibilities**

Sandimmun concentrate for infusion contains macrogolglycerol ricinoleate (Castor oil, polyethoxylated), which can cause phthalate stripping from polyvinyl chloride. If available, glass containers should be used for infusion. Plastic bottles should be used only if they conform to the requirements for "Sterile plastic containers for human blood and blood components" or "Empty sterile containers of plasticised polyvinyl chloride for human blood and blood components" of the current European Pharmacopoeia. Containers and stoppers should be free of silicone oil and fatty substances.