

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,

הנדון: סנדימון נאורל Sandimmun® Neoral® 25mg, 50mg, 100mg Capsules
סנדימון נאורל תמיסה לשתייה Sandimmun® Neoral® 100mg/mL Oral Solution
[066-67-28138, 066-77-28139, 066-78-28140, 066-79-28141]

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

התכשירים מתווים בישראל להתווית כדלקמן:

Prophylaxis of organ rejection in kidney, liver, heart allogeneic 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

Endogenous uveitis

Nephritic syndrome type MCD (minimal change disease) in cases where conventional therapy has failed.

Rheumatoid arthritis: Severe cases in which standard treatments are ineffective or inappropriate

Severe psoriasis above age 16 that did not respond to other treatment.

Atopic dermatitis in adults only up to 8 weeks, for severe cases in which conventional therapy is ineffective or inappropriate.

מרכיב פעיל: ciclosporin

צורות מינון: Capsules, Solution

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[#]

*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.

בעלון לצרכן:

4. תופעות לוואי

תופעות לוואי נוספות:

...

תופעות לוואי ששכיחותן לא ידועה – לא ניתן להעריך שכיחות מתוך המידע הקיים:

בעיות חמורות בכבד עם או ללא הצהבה של העיניים או העור, בחילה, אובדן תאבון, שתן בצבע כהה, נפיחות בפנים, בבטן, בכפות הרגליים, בידים או בכל הגוף; דימום תת עורי או כתמים סגולים על העור, דימום פתאומי ללא סיבה נראית לעין; מיגרנה או כאב ראש חמור המלווה לעיתים קרובות עם בחילה, הקאות ורגישות לאור; כאב ברגליים ובכפות הרגליים, פגיעה בשמיעה.

...

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SANDIMMUN® NEORAL® 25mg Capsules
SANDIMMUN® NEORAL® 50mg Capsules
SANDIMMUN® NEORAL® 100mg Capsules
SANDIMMUN® NEORAL® 100mg/ml Oral Solution

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

SANDIMMUN NEORAL 25mg Capsules

Each capsule contains 25 mg ciclosporin.

Excipients with known effect:

Ethanol: Sandimmun Neoral Capsules 25mg contain 11.8% v/v ethanol (9.4% m/v).

Propylene glycol: 46.42 mg/capsule.

Macrogolglycerol hydroxystearate/Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil: 101.25 mg/capsule.

SANDIMMUN NEORAL 50mg Capsules

Each capsule contains 50 mg ciclosporin.

Excipients with known effect:

Ethanol: Sandimmun Neoral Capsules 50mg contain 11.8% v/v ethanol (9.4% m/v).

Propylene glycol: 90.36 mg/capsule.

Macrogolglycerol hydroxystearate/Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil: 202.5 mg/capsule.

SANDIMMUN NEORAL 100mg Capsules

Each capsule contains 100 mg ciclosporin.

Excipients with known effect:

Ethanol: Sandimmun Neoral Capsules 100mg contain 11.8% v/v ethanol (9.4% m/v).

Propylene glycol: 148.31 mg/capsule.

Macrogolglycerol hydroxystearate/Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil: 405.0 mg/capsule.

SANDIMMUN NEORAL 100mg/ml Oral Solution

The oral solution contains 100 mg of ciclosporin per ml. Each bottle of 50 ml contains 5000 mg of ciclosporin.

Excipients with known effect:

Ethanol: 94.70 mg/ml. Neoral Oral Solution contains 12% v/v ethanol (9.5% m/v).

Propylene glycol: 94.70 mg/ml.

Macrogolglycerol hydroxystearate / polyoxyl 40 hydrogenated castor oil: 383.70 mg/ml.

For the full list of excipients see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Sandimmun Neoral soft-gelatin capsules:

25 mg: blue-grey, oval soft gelatin capsules, imprinted with "NVR 25mg" in red.

50 mg: yellow-white oblong soft gelatin capsules, imprinted with "NVR 50 mg" in red.

100 mg: blue-grey oblong soft gelatin capsules, imprinted with "NVR 100 mg" in red.

Sandimmun Neoral oral solution:

Clear, yellow to faintly yellow resp. brownish yellow to faintly brownish yellow solution.

The formulation of Sandimmun Neoral is a microemulsion preconcentrate.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Transplantation indications

Solid organ transplantation

Prophylaxis of organ rejection in kidney, liver, heart allogeneic 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

Non-transplantation indications

Endogenous uveitis

Nephrotic syndrome

Nephritic syndrome type MCD (minimal change disease) in cases where conventional therapy has failed.

Rheumatoid arthritis

Severe cases in which standard treatments are ineffective or inappropriate

Psoriasis

Severe psoriasis above age 16 that did not respond to other treatment.

Atopic dermatitis

Atopic dermatitis in adults only up to 8 weeks, for severe cases in which conventional therapy is ineffective or inappropriate.

4.2 Posology and method of administration

Posology

The dose ranges given for oral administration are intended to serve as guidelines only.

The daily doses of Sandimmun Neoral should always be given in two divided doses equally distributed throughout the day. It is recommended that Sandimmun Neoral be administered on a consistent schedule with regard to time of day and in relation to meals.

Sandimmun Neoral should only be prescribed by, or in close collaboration with, a physician with experience of immunosuppressive therapy and/or organ transplantation.

Transplantation

Solid organ transplantation

Treatment with Sandimmun Neoral should be initiated within 12 hours before surgery at a dose of 10 to 15 mg/kg given in 2 divided doses. This dose should be maintained as the daily dose for 1 to 2 weeks post-operatively, being gradually reduced in accordance with blood levels according to local immunosuppressive protocols until a recommended maintenance dose of about 2 to 6 mg/kg given in 2 divided doses is reached.

When Sandimmun Neoral is given with other immunosuppressants (e.g. with corticosteroids or as part of a triple or quadruple medicinal product therapy), lower doses (e.g. 3 to 6 mg/kg given in 2 divided doses for the initial treatment) may be used.

Bone marrow transplantation

The initial dose should be given on the day before transplantation. In most cases, Sandimmun

concentrate for solution for infusion is preferred for this purpose. The recommended intravenous dose is 3 to 5 mg/kg/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 with Sandimmun Neoral at daily doses of about 12.5 mg/kg given in 2 divided doses.

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.

If Sandimmun Neoral is used to initiate therapy, the recommended daily dose is 12.5 to 15 mg/kg given in 2 divided doses, starting on the day before transplantation.

Higher doses of Sandimmun Neoral, or the use of Sandimmun intravenous therapy, may be necessary in the presence of gastrointestinal disturbances which might decrease absorption.

In some patients, GVHD (Graft versus host disease) occurs after discontinuation of ciclosporin treatment, but usually responds favourably 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 Sandimmun Neoral should be used to treat mild, chronic GVHD.

Non-transplantation indications

When using Sandimmun Neoral in any of the established non-transplantation indications, the following general rules should be adhered to:

Before initiation of treatment a reliable baseline level of renal function should be established by at least two measurements. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) by the MDRD formula can be used for estimation of renal function in adults and an appropriate formula should be used to assess eGFR in paediatric patients. Since Sandimmun Neoral can impair renal function, it is necessary to assess renal function frequently. If eGFR decreases by more than 25% below baseline at more than one measurement, the dosage of Sandimmun Neoral should be reduced by 25 to 50%. If the eGFR decrease from baseline exceeds 35%, further reduction of the dose of Sandimmun Neoral should be considered. These recommendations apply even if the patient's values still lie within the laboratory's normal range. If dose reduction is not successful in improving eGFR within one month, Sandimmun Neoral treatment should be discontinued (see section 4.4).

Regular monitoring of blood pressure is required.

The determination of bilirubin and parameters that assess hepatic function are required prior to starting therapy and close monitoring during treatment is recommended. Determinations of serum lipids, potassium, magnesium and uric acid are advisable before treatment and periodically during treatment.

Occasional monitoring of ciclosporin blood levels may be relevant in non-transplant indications, e.g. when Sandimmun Neoral is co-administered with substances that may interfere with the pharmacokinetics of ciclosporin, or in the event of unusual clinical response (e.g. lack of efficacy or increased drug intolerance such as renal dysfunction).

The normal route of administration is by mouth. If the concentrate for solution for infusion is used, careful consideration should be given to administering an adequate intravenous dose that corresponds to the oral dose. Consultation with a physician with experience of use of ciclosporin is recommended.

Except in patients with sight-threatening endogenous uveitis and in children with nephrotic syndrome, the total daily dose must never exceed 5 mg/kg.

For maintenance treatment the lowest effective and well tolerated dosage should be determined individually.

In patients in whom within a given time (for specific information see below) no adequate response is achieved or the effective dose is not compatible with the established safety guidelines, treatment with Sandimmun Neoral should be discontinued.

Endogenous uveitis

For inducing remission, initially 5 mg/kg/day orally given in 2 divided doses are recommended until remission of active uveal inflammation and improvement in visual acuity are achieved. In refractory cases, the dose can be increased to 7 mg/kg/day for a limited period.

To achieve initial remission, or to counteract inflammatory ocular attacks, systemic corticosteroid treatment with daily doses of 0.2 to 0.6 mg/kg prednisone or an equivalent may be added if Sandimmun Neoral alone does not control the situation sufficiently. After 3 months, the dose of corticosteroids may be tapered to the lowest effective dose.

For maintenance treatment, the dose should be slowly reduced to the lowest effective level. During the remission phases, this should not exceed 5 mg/kg/day.

Infectious causes of uveitis should be ruled out before immunosuppressants can be used.

Nephrotic syndrome

For inducing remission, the recommended daily dose is given in 2 divided oral doses.

If the renal function (except for proteinuria) is normal, the recommended daily dose is the following:

- adults: 5 mg/kg
- children: 6 mg/kg

In patients with impaired renal function, the initial dose should not exceed 2.5 mg/kg/day.

The combination of Sandimmun Neoral with low doses of oral corticosteroids is recommended if the effect of Sandimmun Neoral alone is not satisfactory, especially in steroid-resistant patients.

Time to improvement varies from 3 to 6 months depending on the type of glomerulopathy. If no improvement has been observed after this time to improvement period, Sandimmun Neoral therapy should be discontinued.

The doses need to be adjusted individually according to efficacy (proteinuria) and safety (primarily serum creatinine), but should not exceed 5 mg/kg/day in adults and 6 mg/kg/day in children.

For maintenance treatment, the dose should be slowly reduced to the lowest effective level.

Rheumatoid arthritis

For the first 6 weeks of treatment the recommended dose is 2.5 mg/kg/day orally given in 2 divided doses. If the effect is insufficient, the daily dose may then be increased gradually as tolerability permits, but should not exceed 4 mg/kg. To achieve full effectiveness, up to 12 weeks of Sandimmun Neoral therapy may be required.

For maintenance treatment the dose has to be titrated individually to the lowest effective level according to tolerability.

Sandimmun Neoral can be given in combination with low-dose corticosteroids and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (see section 4.4). Sandimmun Neoral can also be combined with low-dose weekly methotrexate in patients who have insufficient response to methotrexate alone, by using 2.5 mg/kg Sandimmun Neoral in 2 divided doses per day initially, with the option to increase the dose as tolerability permits.

Psoriasis

Sandimmun Neoral treatment should be initiated by physicians with experience in the diagnosis and treatment of psoriasis. Due to the variability of this condition, treatment must be individualised. For inducing remission, the recommended initial dose is 2.5 mg/kg/day orally given in 2 divided doses. If there is no improvement after 1 month, the daily dose may be gradually increased, but should not exceed 5 mg/kg. Treatment should be discontinued in patients in whom sufficient response of psoriatic lesions cannot be achieved within 6 weeks on 5 mg/kg/day, or in whom the effective dose is not compatible with the established safety guidelines (see section 4.4).

Initial doses of 5 mg/kg/day are justified in patients whose condition requires rapid improvement. Once satisfactory response is achieved, Sandimmun Neoral may be discontinued and subsequent relapse managed with re-introduction of Sandimmun Neoral at the previous effective dose. In some patients, continuous maintenance therapy may be necessary.

For maintenance treatment, doses have to be titrated individually to the lowest effective level, and should not exceed 5 mg/kg/day given orally in two divided doses.

Atopic dermatitis

Sandimmun Neoral treatment should be initiated by physicians with experience in the diagnosis and treatment of atopic dermatitis. Due to the variability of this condition, treatment must be individualised. The recommended dose range in adults is 2.5 to 5 mg/kg/day given in 2 divided oral doses for a maximum of 8 weeks. If a starting dose of 2.5 mg/kg/day does not achieve a satisfactory response within 2 weeks, the daily dose may be rapidly increased to a maximum of 5 mg/kg. In very severe cases, rapid and adequate control of the disease is more likely to occur with a starting dose of 5 mg/kg/day. Once satisfactory response is achieved, the dose should be reduced gradually and, if possible, Sandimmun Neoral should be discontinued. Subsequent relapse may be managed with a further course of Sandimmun Neoral.

Switching between oral ciclosporin formulations

The switch from one oral ciclosporin formulation to another should be made under physician supervision, including monitoring of blood levels of ciclosporin for transplantation patients, to ensure that pre-conversion levels are attained.

Special populations

Patients with renal impairment

All indications

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

Non-transplantation indications

With the exception of patients being treated for nephrotic syndrome, patients with impaired renal function should not receive ciclosporin (see subsection on additional precautions in non-transplantation indications in section 4.4). In nephrotic syndrome patients with impaired renal function, the initial dose should not exceed 2.5 mg/kg/day.

Patients with hepatic impairment

Ciclosporin is extensively metabolised by the liver. An approximate 2- to 3-fold increase in ciclosporin exposure may be observed in patients with hepatic impairment. 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) and it is recommended that ciclosporin blood levels are monitored until stable levels are reached.

Paediatric population

Clinical studies have included children from 1 year of age. In several studies, paediatric patients required and tolerated higher doses of ciclosporin per kg body weight than those used in adults.

Use of Sandimmun Neoral in children for non-transplantation indications other than nephrotic syndrome cannot be recommended (see section 4.4).

Elderly population (age 65 years and above)

Experience with Sandimmun Neoral in the elderly is limited.

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

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 medication and increased susceptibility for infections.

Method of administration

Oral use

Sandimmun Neoral capsules should be swallowed whole.

Sandimmun Neoral Oral Solution should be diluted, preferably with orange or apple juice. However, other drinks, such as soft drinks, can be used accordingly to individual taste. The solution should be stirred well immediately before it is taken. Owing to its possible interference with the cytochrome P450-dependent enzyme system, grapefruit or grapefruit juice should be avoided for dilution (see section 4.5). The syringe should not come in contact with the diluent. If the syringe is to be cleaned, do not rinse it but wipe the outside with a dry tissue (see section 6.6).

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 Neoral 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.

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 Neoral, 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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.

In non-transplant patients, occasional monitoring of ciclosporin blood levels is recommended, e.g. when Sandimmun Neoral is co-administered with substances that may interfere with the

pharmacokinetics of ciclosporin, or in the event of unusual clinical response (e.g. lack of efficacy or increased drug intolerance such as renal dysfunction).

It must be remembered that the ciclosporin concentration in blood, plasma, or serum is only one of many factors contributing to the clinical status of the patient. Results should therefore serve only as a guide to dosage in relationship to other clinical and laboratory parameters.

Hypertension

Regular monitoring of blood pressure is required during Sandimmun Neoral 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 Neoral 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.

Additional precautions in non-transplantation indications

Patients with impaired renal function (except nephrotic syndrome patients with a permissible degree of renal impairment), uncontrolled hypertension, uncontrolled infections, or any kind of malignancy should not receive ciclosporin.

Before initiation of treatment a reliable baseline assessment of renal function should be established by at least two measurements of eGFR. Renal function must be assessed frequently throughout therapy to allow dosage adjustment (see section 4.2).

Additional precautions in endogenous uveitis

Sandimmun Neoral should be administered with caution in patients with neurological Behcet's syndrome. The neurological status of these patients should be carefully monitored.

There is only limited experience with the use of Sandimmun Neoral in children with endogenous uveitis.

Additional precautions in nephrotic syndrome

Patients with abnormal baseline renal function should initially be treated with 2.5 mg/kg/day and must be monitored very carefully.

In some patients, it may be difficult to detect Sandimmun Neoral-induced renal dysfunction because of changes in renal function related to the nephrotic syndrome itself. This explains why, in rare cases, Sandimmun Neoral-associated structural kidney alterations have been observed without increases in serum creatinine. Renal biopsy should be considered for patients with steroid-dependent minimal-change nephropathy, in whom Sandimmun Neoral therapy has been maintained for more than 1 year.

In patients with nephrotic syndrome treated with immunosuppressants (including ciclosporin), the occurrence of malignancies (including Hodgkin's lymphoma) has occasionally been reported.

Additional precautions in rheumatoid arthritis

After 6 months of therapy, renal function needs to be assessed every 4 to 8 weeks depending on the stability of the disease, its co-medication, and concomitant diseases. More frequent checks are necessary when the Sandimmun Neoral dose is increased, or concomitant treatment with an NSAID is initiated or its dosage increased. Discontinuation of Sandimmun Neoral may also become necessary if hypertension developing during treatment cannot be controlled by appropriate therapy.

As with other long-term immunosuppressive treatments, an increased risk of lymphoproliferative disorders must be borne in mind. Special caution should be observed if Sandimmun Neoral is used in combination with methotrexate due to nephrotoxic synergy.

Additional precautions in psoriasis

Discontinuation of Sandimmun Neoral therapy is recommended if hypertension developing during treatment cannot be controlled with appropriate therapy.

Elderly patients should be treated only in the presence of disabling psoriasis, and renal function should be monitored with particular care.

There is only limited experience with the use of Sandimmun Neoral in children with psoriasis.

In psoriatic patients on ciclosporin, as in those on conventional immunosuppressive therapy, development of malignancies (in particular of the skin) has been reported. Skin lesions not typical for psoriasis, but suspected to be malignant or pre-malignant should be biopsied before Sandimmun Neoral treatment is started. Patients with malignant or pre-malignant alterations of the skin should be treated with Sandimmun Neoral only after appropriate treatment of such lesions, and if no other option for successful therapy exists.

In a few psoriatic patients treated with Sandimmun Neoral, lymphoproliferative disorders have occurred. These were responsive to prompt discontinuation.

Patients on Sandimmun Neoral should not receive concomitant ultraviolet B irradiation or PUVA photochemotherapy.

Additional precautions in atopic dermatitis

Discontinuation of Sandimmun Neoral is recommended if hypertension developing during treatment cannot be controlled with appropriate therapy.

Experience with Sandimmun Neoral in children with atopic dermatitis is limited.

Elderly patients should be treated only in the presence of disabling atopic dermatitis and renal function should be monitored with particular care.

Benign lymphadenopathy is commonly associated with flares in atopic dermatitis and invariably disappears spontaneously or with general improvement in the disease.

Lymphadenopathy observed on treatment with ciclosporin should be regularly monitored.

Lymphadenopathy which persists despite improvement in disease activity should be examined by biopsy as a precautionary measure to ensure the absence of lymphoma.

Active herpes simplex infections should be allowed to clear before treatment with Sandimmun Neoral is initiated, but are not necessarily a reason for treatment withdrawal if they occur during therapy unless infection is severe.

Skin infections with *Staphylococcus aureus* are not an absolute contraindication for Sandimmun Neoral therapy, but should be controlled with appropriate antibacterial agents. Oral erythromycin, which is known to have the potential to increase the blood concentration of ciclosporin (see section 4.5), should be avoided. If there is no alternative, it is recommended to closely monitor blood levels of ciclosporin, renal function, and for side effects of ciclosporin.

Patients on Sandimmun Neoral should not receive concomitant ultraviolet B irradiation or PUVA photochemotherapy.

Paediatric use in non-transplantation indications

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

Special excipients: Polyoxyl 40 hydrogenated castor oil

Sandimmun Neoral contains polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, which may cause stomach upsets and diarrhoea.

Special excipients: Ethanol

Sandimmun Neoral contains 25, 50, 100 mg of alcohol (ethanol) in each 25, 50, 100 mg Sandimmun Neoral capsule respectively, which is equivalent to 11.8 % v/v. A 500 mg dose of Neoral contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 13 ml beer or 5 ml wine. The small amount of alcohol in this medicine will not have any noticeable effects.

Sandimmun Neoral 100mg/mL Oral Solution contains 94.70 mg of alcohol (ethanol) in each ml which is equivalent to 12 % v/v. A 500 mg dose of Neoral contains 500 mg ethanol, equivalent to nearly 13 ml beer or 5 ml wine. The small amount of alcohol in this medicine will not have any noticeable effects.

Special excipients: Sodium

This medicine contains less than 1 mmol Sodium (23 mg) in each 25, 50, 100 mg capsules i.e. to say essentially 'sodium free'.

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 Neoral 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 ciclosporine.

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); fibric acid derivatives (e.g. bezafibrate, fenofibrate); NSAIDs (including diclofenac, naproxen, sulindac); melphalan, histamine H₂-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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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 Neoral formulations should also be taken into account in women who are breast-feeding (see section 4.4). Mothers receiving treatment with Sandimmun Neoral should not breast-feed because of the potential of Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral 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.

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 1) 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 [#]
Vascular disorders	
Very common	Hypertension
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

Hepatotoxicity and liver injury

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 Neoral. 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. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions 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 LD₅₀ of ciclosporin is 2,329 mg/kg in mice, 1,480 mg/kg in rats and > 1,000 mg/kg in rabbits. The intravenous LD₅₀ 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 G₀ or G₁ 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

Absorption

Following oral administration of Sandimmun Neoral peak blood concentrations of ciclosporin are reached within 1-2 hours. The absolute oral bioavailability of ciclosporin following administration of Sandimmun Neoral is 20 to 50%. About 13 and 33% decrease in AUC and C_{max} was observed when Sandimmun Neoral was administered with a high-fat meal. The relationship between administered dose and exposure (AUC) of ciclosporin is linear within the therapeutic dose range. The intersubject and intrasubject variability for AUC and C_{max} is approximately 10-20%. Sandimmun Neoral Oral Solution and Capsules are bioequivalent.

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

The excretion is primarily biliary, with only 6% of the oral dose excreted in the urine; only 0.1% is excreted in the urine as unchanged parent compound.

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 (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 ± 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 ± 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

Capsules

Capsule content: macrogolglycerol hydroxystearate / polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, corn oil-mono-di-triglycerides, ethanol anhydrous / alcohol dehydrated, propylene glycol, alpha-tocopherol.

Capsule shell: gelatin, propylene glycol, glycerol 85%, titanium dioxide (E 171), iron oxide black (E 172) (25- and 100-mg capsules)

Imprint: carminic acid (E 120), aluminium chloride hexahydrate, sodium hydroxide, propylene glycol, hypromellose / Hydroxypropyl methylcellulose 2910, isopropanol / Isopropyl alcohol, water, purified.

Oral solution

polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, corn oil-mono-di-triglycerides, propylene glycol, ethanol absolute, DL-alpha-tocopherol.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

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

6.4 Special precautions for storage

Sandimmun Neoral Capsules may be stored at room temperature not exceeding 25°C. Sandimmun Neoral Capsules should be left in the blister pack until required for use in order to protect from moisture. When a blister is opened, a characteristic smell is noticeable. This is normal and does not mean that there is anything wrong with the capsule.

Sandimmun Neoral oral solution should be stored between 15 and 30°C. Do not store at the refrigerator. Below 20°C a jelly-like formation may occur as Sandimmun Neoral oral solution contains oily components of natural origin which tend to solidify at low temperatures. If a jelly-like appearance does not disappear after warming up, up to 30°C, Sandimmun Neoral oral solution should not be used. Minor flakes or slight sediment may still be observed. These phenomena do not affect the efficacy and safety of the product and the dosing by means of the pipette remains accurate. After opening, Sandimmun Neoral oral solution should be used within 2 months

Sandimmun Neoral must be kept out of the reach and sight of children.

6.5 Nature and contents of container

Sandimmun Neoral Capsules are available in 10 x 5 and 2 x 25 blister packs of double-sided aluminium consisting of a polyamide/aluminium/polyvinyl chloride (PA/AL/PVC) bottom side and an aluminium foil on the upper side. Not all pack sizes may be marketed.

Sandimmun Neoral Oral Solution is available in 50 mL amber glass bottle closed with a rubber stopper and aluminium tear-off cap. The tear-off cap indicates if the bottle has been previously opened. A cap is provided for closure of the bottle during the in-use period.

6.6 Special precautions for disposal

Sandimmun Neoral capsules: No special requirements.

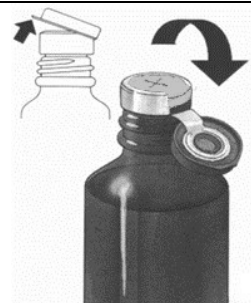
Sandimmun Neoral Oral Solution is provided with two syringes for measuring the doses.

The 1 ml syringe is used to measure doses less than or equal to 1 ml (each graduation of 0.05 ml corresponds to 5 mg of ciclosporin).

The 4 ml syringe is used to measure doses greater than 1 ml, and up to 4 ml (each graduation of 0.1 ml corresponds to 10 mg of ciclosporin).

Initial use of Sandimmun Neoral Oral Solution

1. Raise the flap in the centre of the metal sealing ring.



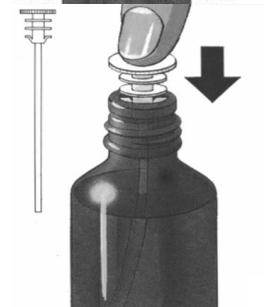
2. Tear off the sealing ring completely.



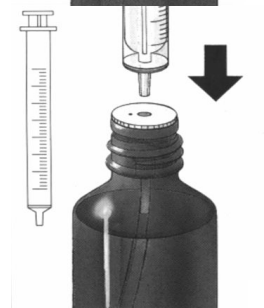
3. Remove the grey stopper **and throw it away**.



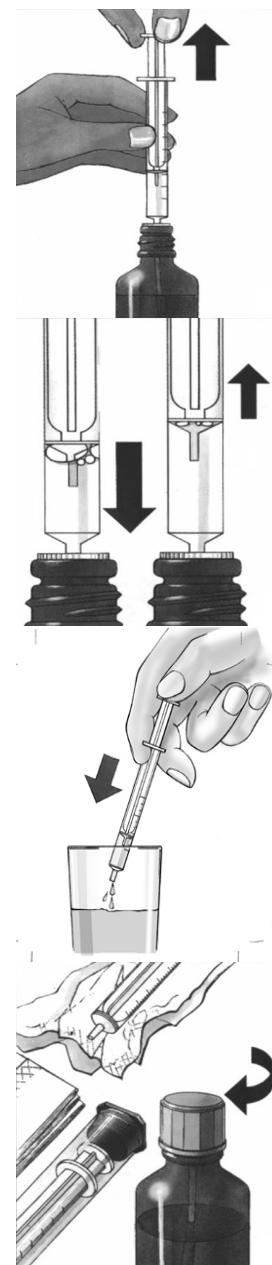
4. Push the tube unit with the white stopper firmly into the neck of the bottle.



5. Choose the syringe depending on the prescribed volume. For volume less than 1 ml or equal to 1 ml, use the 1-ml syringe. For volume greater than 1 ml, use the 4-ml syringe. Insert the nozzle of the syringe into the white stopper.



6. Draw up the prescribed volume of solution (position the lower part of the plunger ring in front of the graduation corresponding to the prescribed volume).
7. Expel any large bubbles by depressing and withdrawing the plunger a few times before removing the syringe containing the prescribed dose from bottle. The presence of a few tiny bubbles is of no importance and will not affect the dose in any way.
8. Push the medicine out of the syringe into a small glass with some liquid (not grapefruit juice). Avoid any contact between the syringe and the liquid in the glass. The medicine can be mixed just before it is taken. Stir and drink the entire mixture right away. Once mixed it should be taken immediately after preparation.
9. After use, wipe the syringe on the outside only with a dry tissue and replace it in its cover. The white stopper and tube should remain in the bottle. Close the bottle with the separately provided black cap.



Subsequent use

Commence at point 5.

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

7 REGISTRATION HOLDER and Importer

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

8 REGISTRATION NUMBER(S)

SANDIMMUN[®] NEORAL[®] 25 mg Capsules: 066-67-28138
SANDIMMUN[®] NEORAL[®] 50 mg Capsules: 066-77-28139
SANDIMMUN[®] NEORAL[®] 100 mg Capsules: 066-78-28140
SANDIMMUN NEORAL 100 mg/ml Oral Solution: 066-79-28141

Revised in February 2023 in accordance with MoH guidelines.

עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986
התרופה משווקת על פי מרשם רופא בלבד

סנדאימון ניאורל 25 מ"ג כמוסות	סנדאימון ניאורל 50 מ"ג כמוסות	סנדאימון ניאורל 100 מ"ג כמוסות
כל כמוסה מכילה: ציקלוספורין 25 מ"ג Ciclosporin 25 mg	ציקלוספורין 50 מ"ג Ciclosporin 50 mg	ציקלוספורין 100 מ"ג Ciclosporin 100 mg

סנדאימון ניאורל 100 מ"ג/מ"ל תמיסה לשתיה

תמיסה לשתיה: כל 1 מ"ל מכיל: ציקלוספורין 100 מ"ג
Ciclosporin 100 mg

חומרים בלתי פעילים: ראה סעיף 6 "מידע נוסף". ראה גם סעיף "מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה".

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 במחלתך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מחלתם דומה.

1. למה מיועדת התרופה?

- טיפול מניעתי של דחיית שתל בהשתלת כליה, כבד ולב בשילוב עם קורטיקוסטרואידים.
- טיפול בעת השתלת מח עצם.
- טיפול בדלקת עיניים מסוג אובאיטיס (דלקת הענבייה) שאינה על רקע זיהומי (Endogenous uveitis).
- טיפול בתסמונת נפרוטית (מסוג Minimal Change Disease MCD) כאשר הטיפול הרגיל נכשל.
- טיפול במקרים קשים של דלקת מפרקים שגרונית כאשר הטיפול הרגיל אינו יעיל או שאינו מתאים.
- טיפול במקרים קשים של פסוריאזיס בחולים מעל גיל 16 שאינם מגיבים לטיפול אחר.
- טיפול במקרים קשים של אסתמה של העור (atopic dermatitis) במבוגרים למשך 8 שבועות בלבד, כאשר הטיפול הרגיל אינו יעיל או אינו מתאים.

אם עברת השתלה של איבר או של מח עצם התפקיד של סנדאימון ניאורל הוא לווסת את מערכת החיסון בגופך. סנדאימון ניאורל מונעת דחייה של איברים מושתלים על-ידי חסימת ההתפתחות של תאים מיוחדים שבאופן נורמלי יתקפו את הרקמה המושתלת.
אם הינך סובל ממחלה שאינה קשורה בהשתלה, בה תגובה חיסונית של גופך תוקפת את התאים בגופך (מחלה אוטואימונית), סנדאימון ניאורל מדכאת את התגובות החיסוניות במחלות אלו.

קבוצה תרפויטית: מדכאים של מערכת החיסון.

2. לפני שימוש בתרופה

אם אתה לוקח סנדאימון ניאורל לאחר השתלה, התרופה תירשם לך רק על-ידי מומחה בעל ניסיון בהשתלות ו/או במחלות אוטואימוניות.
המידע בעלון זה עשוי להשתנות בהתאם לסיבה לנטילת התרופה – לאחר השתלה או עבור טיפול במחלות אוטואימוניות.

מלא בדיוק אחר הוראות הרופא שלך. הן עשויות להיות שונות מהמידע הכללי בעלון זה.

X אין להשתמש בתרופה אם:

- הינך אלרגי לציקלוספורין או לאחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה, המצויינים בסעיף 6.
 - הינך נוטל תכשירים המכילים היפריקום (*Hypericum perforatum* – St. John's wort).
 - הינך נוטל תכשירים המכילים *dabigatran etexilate* (למניעת קרישי דם לאחר ניתוח) או בוסנטן (*bosentan*) ואלסקירן (*aliskiren*) (לטיפול ביתר לחץ דם).
- אם מקרים אלו רלבנטיים אליך, יש ליידע את הרופא מבלי לקחת סנדאימון ניאורל. אם אינך בטוח, יש להתייעץ עם הרופא לפני התחלת הטיפול בסנדאימון ניאורל.

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

לפני ובמהלך טיפול בסנדאימון ניאורל, יש ליידע את הרופא באופן מיידי:

- אם יש לך סימנים של זיהום, כגון חום גבוה או כאב גרון. סנדאימון ניאורל מדכאת את מערכת החיסון ועלולה להשפיע על יכולת הגוף להילחם בזיהומים.
- אם אתה סובל מבעיות בכבד.
- אם אתה סובל מבעיות בכליות. הרופא שלך יערוך בדיקות דם סדירות ועשוי להתאים את המינון במידת הצורך.
- אם אתה מפתח לחץ דם גבוה. הרופא שלך יבדוק את לחץ הדם שלך באופן סדיר ויתכן שיתן לך תרופה להורדת לחץ דם בהתאם לצורך.
- אם יש לך רמות נמוכות של מגנזיום. יתכן שהרופא ייתן לך תוספי מגנזיום, במיוחד לאחר ניתוח להשתלת איברים.
- אם יש לך רמות גבוהות של אשלגן בדם.
- אם הינך סובל משיגדון (Gout).
- אם אתה צריך לקבל חיסון.

אם מקרים אלו רלבנטיים אליך לפני או במהלך הטיפול בסנדאימון ניאורל, פנה לרופא מיד.

הגנה מפני חשיפה לשמש

סנדאימון ניאורל מדכאת את מערכת החיסון. על כן, מגבירה את הסיכון להתפתחות סוגי סרטן, במיוחד סרטן העור ומערכת הלימפה. עליך להגביל את החשיפה לשמש ולקרנת UV על ידי לבשת בגדים מגנים ומריחת קרם הגנה בעל מקדם הגנה גבוה לעיתים תכופות.

יש ליידע את הרופא לפני התחלת הטיפול אם:

- יש לך או היו לך בעיות הקשורות בתלות באלכוהול
- יש לך אפילפסיה
- יש לך בעיות כלשהן בכבד
- את בהריון
- את מיניקה
- התרופה ניתנת לילד

אם מקרים אלו רלבנטיים אליך (או שאתה לא בטוח), פנה לרופא לפני נטילת סנדאימון ניאורל. זאת, מכיוון שהתרופה מכילה אלכוהול (אתנול). ראה סעיף "שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול".

בדיקות במהלך הטיפול בסנדאימון ניאורל

הרופא שלך יערוך את הבדיקות הבאות:

- רמות הציקלוספורין בדם – בעיקר אם עברת השתלה.
- לחץ דם לפני התחלת הטיפול ובאופן קבוע במהלך הטיפול.
- תפקודי כבד וכליה.
- רמות שומנים בדם.

אם יש לך שאלות בנוגע לאופן השימוש בתרופה או למה תרופה זו נרשמה עבורך, פנה לרופא.

אם הינך מקבל סנדאימון ניאורל למצבים שאינם לאחר השתלה (כגון: דלקת עיניים מסוג אובאיטיס, אובאיטיס של הלשכה המרכזית או האחורית של העין או אובאיטיס על רקע מחלת בכצ'ט, אסתמה של העור, דלקת מפרקים שגרנית קשה או תסמונת נפרוטית), אין ליטול סנדאימון ניאורל אם יש לך:

- בעיות בכליות (פרט לתסמונת נפרוטית)
- זיהומים שאינם נשלטים בעזרת תרופות
- סרטן מכל סוג שהוא
- לחץ דם גבוה שאינו מאוזן על ידי תרופות. במקרה שמתפתח לחץ דם גבוה במהלך הטיפול ולא ניתן לאזנו, על הרופא שלך להפסיק את הטיפול בסנדאימון ניאורל.

אין ליטול סנדאימון ניאורל אם אחד מהמקרים הנ"ל חלים עליך. אם אתה לא בטוח, פנה לרופא או לרוקח לפני נטילת סנדאימון ניאורל.

אם אתה מטופל בדלקת אובאיטיס משנית למחלת בכצ'ט (Behcet's uveitis), הרופא ינטר את מהלך הטיפול עם סנדאימון ניאורל בקפדנות במיוחד אם יש לך סימפטומים נוירולוגיים (לדוגמא: שכחה מוגברת, שינויים אישיותיים המורגשים עם הזמן, הפרעות פסיכיאטריות או הפרעות במצבי הרוח, תחושת "שריפה" בגפיים, תחושה מוחלשת בגפיים, תחושת עקצוץ בגפיים, חולשה בגפיים, הפרעות בהליכה, כאב ראש עם או ללא בחילה והקאה, הפרעות בראייה כולל תזוזה מוגבלת של העין).

אם הינך קשיש ומטופל בסנדאימון ניאורל עבור פסוריאזיס או אסתמה של העור, עליך להימנע מחשיפה לכל סוג של גלי UVB או טיפול באור (פוטותרפיה) במהלך הטיפול. הרופא ינטר בקפדנות את מהלך הטיפול.

ילדים ומתבגרים

אין לתת סנדאימון ניאורל לילדים עבור מצבים שאינם לאחר השתלה, פרט לטיפול בתסמונת נפרוטית.

קשישים (בני 65 ומעלה)

ישנו ניסיון מוגבל במתן סנדאימון ניאורל לחולים קשישים. הרופא שלך צריך לנטר את תפקודי הכליה שלך. אם אתה מעל גיל 65 ויש לך פסוריאזיס או אסתמה של העור אתה תטופל בסנדאימון ניאורל רק במקרה שהמחלה חמורה במיוחד.

אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות:

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.

יש ליידע את הרופא או הרוקח לפני נטילת סנדאימון ניאורל במיוחד אם אתה לוקח:

- תרופות שעשויות להשפיע על רמות האשלגן כגון תרופות המכילות אשלגן, תוספי אשלגן, משתנים מסוג אוצרי אשלגן ותרופות מסוימות להורדת לחץ דם.
- מטוטרקסט. תרופה זו משמשת לטיפול בגידולים, בפסוריאזיס חמור ובדלקת מפרקים שגרנית קשה.
- תרופות שעשויות להעלות או להוריד את רמות ציקלוספורין (החומר הפעיל בסנדאימון ניאורל) בדם. הרופא עשוי לבדוק את ריכוז הציקלוספורין בדמך כאשר מתחילים או מסיימים טיפול תרופתי אחר.
 - תרופות שעשויות להעלות את רמות הציקלוספורין בדם: אנטיביוטיקות (כגון אריתרומיצין, אזיתרומיצין), תרופות אנטי-פטרייתיות (ווריקונאזול, איטראקונאזול), תרופות המשמשות לבעיות בלב או ללחץ דם גבוה (כגון: דילטיאזם, ניקרדיפין, וורפאמיל, אמיודארון), מטוקלופראמיד (משמשת להפסקת בחילות), גלולות למניעת הריון, דנאזול (משמשת לטיפול בהפרעות של הווסת), תרופות המשמשות לטיפול בשיגדון (אלופורינול), חומצה כולית ונגזרותיה (משמשות לטיפול באבני מרה), מעכבי פרוטאזות המשמשים לטיפול באיידס, אימטיניב (משמשת לטיפול בלוקמיה או בגידולים), קולכיצין, טלפרביר (משמשת לטיפול בדלקת כבד C), קנאבידיל (משמש בין השאר לטיפול בפרקוסים).
 - תרופות שעשויות להוריד את רמות הציקלוספורין בדם: ברביטורטים (תרופות המשמשות להשראת שינה), נוגדי פרקוסים מסוימים (כגון קרבמזפין, פניטואין), אוקטראוטיד (משמש לטיפול באקרומגליה או גידולים נוירואנדוקריניים במעינים), תרופות אנטי-בקטריאליות המשמשות לטיפול בשחפת, אורליסטט (מסייעת בהורדה במשקל), תרופות צמחיות המכילות St. John's wort, טיקלופידין (בשימוש לאחר שבץ), תרופות מסוימות להורדת לחץ דם (בוסנטן), וטרבינאפין (תרופה אנטי-פטרייתית המשמשת לטיפול בזיהומים של הבהונות והציפורניים).
- תרופות אחרות שעשויות להשפיע על הכליות, כגון תרופות אנטי-בקטריאליות (גנטמיצין, טוברמיצין, ציפרופלוקסאצין), תרופות אנטי-פטרייתיות המכילות אמפוטריצין B, תרופות נגד

דלקת בדרכי השתן המכילות טרימטופרים, תרופות לטיפול בסרטן המכילות מלפאלאן, תרופות המשמשות להורדת כמות החומצה בקיבה (מעכבי הפרשת חומצה מסוג אנטגוניסטים לרצפטור-H₂), טקרולימוס, משככי כאבים (תרופות נוגדות דלקת שאינן סטירואידיות כגון דיקלופנאק), חומצה פיברית (המשמשת להורדת שומן בדם).

- ניפדיפין, המשמשת לטיפול בלחץ דם גבוה ותעוקת לב. ייתכן כי תיגרם נפיחות של החניכיים שתתפשט לעבר השיניים, אם לוקחים ניפדיפין במהלך הטיפול עם ציקלוספורין.
- דיגוקסין (משמשת לטיפול בבעיות בלב), תכשירים להורדת כולסטרול (מעכבי HMG-CoA רדוקטאז הנקראים גם סטטינים), פרדניזולון, אטופוסיד (משמשת לטיפול בסרטן), רפגליניד (תכשיר נגד סוכרת במתן דרך הפה), מדכאים של מערכת החיסון (אברולימוס, סירולימוס), אמבריסנטאן ותרופות אנטי-סרטניות ספציפיות הנקראות אנטראציקלינים (כגון דוקסורוביצין).

אם מקרים אלו רלבנטיים אליך (או שאתה לא בטוח), פנה לרופא לפני נטילת סנדאימון ניאורל.

שימוש בתרופה ומזון

אין ליטול סנדאימון ניאורל עם אשכוליות או מיץ אשכוליות מאחר והדבר עשוי להשפיע על פעולת התרופה.

הריון והנקה

יש להתייעץ עם הרופא או הרוקח לפני נטילת התרופה. הרופא ידון עימך בסיכון האפשרי הכרוך בלקיחת סנדאימון ניאורל במהלך הריון.

יש ליידע את הרופא אם את בהריון או מתכוונת להיכנס להריון. הניסיון עם סנדאימון ניאורל בהריון הינו מוגבל. באופן כללי, אין להשתמש בסנדאימון ניאורל במהלך הריון. אם עליך ליטול תרופה זו, הרופא ידון עימך בתועלת ובסיכונים האפשריים הכרוכים בנטילת התרופה במהלך הריון.

יש ליידע את הרופא אם את מיניקה. לא מומלץ להניק במהלך הטיפול עם סנדאימון ניאורל מאחר וציקלוספורין, החומר הפעיל בסנדאימון ניאורל, עובר בחלב האם ועלול להשפיע על תינוקך.

הפטיטיס C (צהבת 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 התאמות מינון לאחר שתתחיל טיפול להפטיטיס C.

נהיגה ושימוש במכוונות

סנדאימון ניאורל מכיל אלכוהול. הדבר עלול להשפיע על יכולת הנהיגה או שימוש במכוונות. באשר לילדים, יש להזהירם מרכיבה על אופניים או ממשחקים בקרבת הכביש וכדומה.

שימוש בתרופה וצריכת אלכוהול

כל כמות של סנדאימון ניאורל 25 מ"ג, 50 מ"ג ו-100 מ"ג מכילה 25 מ"ג, 50 מ"ג ו-100 מ"ג מ"ג אתנול (אלכוהול) בהתאמה, שהינו שווה ל-11.8% אחוז נפח.

כל מ"ל של סנדאימון ניאורל 100 מ"ג/מ"ל תמיסה לשתייה מכיל 94.70 מ"ג אתנול (אלכוהול) שהינו שווה ל-12% אחוז נפח.

מנה של 500 מ"ג של סנדאימון ניאורל מכילה אלכוהול בכמות שוות-ערך לכ-13 מ"ל של בירה או 5 מ"ל יין. לכמות קטנה זו של אלכוהול אין כל השפעה ניכרת.

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה

סנדאימון ניאורל מכילה שמן קיק (castor oil)

סנדאימון ניאורל מכילה שמן קיק, העלול לגרום לאי נוחות בקיבה ולשלשול.

סנדאימון ניאורל מכילה פרופילן גליקול.

תרופה זו מכילה 46.42 מ"ג פרופילן גליקול בכל כמות של 25 מ"ג.

תרופה זו מכילה 90.36 מ"ג פרופילן גליקול בכל כמות של 50 מ"ג.

תרופה זו מכילה 148.31 מ"ג פרופילן גליקול בכל כמות של 100 מ"ג.

תרופה זו מכילה 94.70 מ"ג פרופילן גליקול בכל מ"ל של תמיסה לשתייה.

אם תינוקך בן פחות מארבעה שבועות, פנה אל הרופא או אל הרוקח לפני שתינתן תרופה זו, ובפרט אם התינוק מקבל תרופות אחרות המכילות פרופילן גליקול או אלכוהול.

סנדאימון ניאורל מכילה נתרן

תרופה זו מכילה פחות מ-1 מילימול נתרן (23 מ"ג) בכל כמות של 25 מ"ג, 50 מ"ג ו-100 מ"ג, וניתן לומר כי היא למעשה "נטולת נתרן".

3. כיצד תשתמש בתרופה

תמיד יש להשתמש לפי הוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או עם הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתכשיר.

אין לעבור על המנה המומלצת.

מינון התרופה יותאם לך על ידי הרופא בלבד לפי הצרכים הייחודיים לך. מינון גבוה מדי עלול להשפיע על הכליות. יש לעבור בדיקות דם ולבקר בבית החולים באופן קבוע, במיוחד לאחר השתלה. הדבר יאפשר לך לדון עם הרופא על הטיפול ולציין מהן הבעיות שאתה חווה.

המינון ותדירות המתן

הרופא יתאים לך את המינון הנכון של סנדאימון ניאורל, בהסתמך על משקל גופך והסיבה לנטילת התרופה. הרופא גם יאמר לך באיזו תדירות ליטול את התרופה. יש לעקוב בדיוק אחר הוראות הרופא, ולעולם לא לשנות את המינון בעצמך, גם אם הינך מרגיש טוב.

אם קודם לכן נטלת צורת מינון שונה של ציקלוספורין במתן דרך הפה:

הרופא ינטר את רמות הציקלוספורין בדמך בקפדנות יתרה למשך תקופה קצרה בעקבות המעבר מצורת מינון אחת במתן דרך הפה לצורת מינון אחרת.

כאשר הינך עובר מצורת מינון אחת של ציקלוספורין במתן דרך הפה לצורת מינון אחרת, אתה עשוי לחוות תופעות לוואי. אם הדבר קורה, אנא אמור לרופא או לרוקח, שכן יתכן שיש צורך להתאים את המינון שהינך נוטל. **לעולם אל תשנה** את המינון בעצמך, אלא בהוראת הרופא.

אופן השימוש:

מתי לקחת סנדאימון ניאורל

חשוב ליטול את התרופה באותו הזמן בכל יום, בעיקר אם עברת השתלה.

כיצד לקחת סנדאימון ניאורל

המינון היומי צריך תמיד להינתן בשתי מנות נפרדות.

סנדאימון ניאורל כמוסות: יש להוציא את הכמוסה מאריזת המגש. יש לבלוע את הכמוסות בשלמותן עם כוס מים.

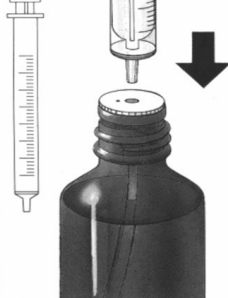
סנדאימון ניאורל תמיסה לשתייה:

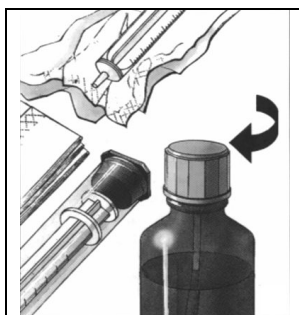
שימוש התחלתי בסנדאימון ניאורל תמיסה לשתייה:

	1. יש להרים את המכסה הנמצא במרכז טבעת הסגירה המתכתית.
	2. יש להסיר לגמרי את טבעת הסגירה.

	<p>3. יש להוציא את הפקק האפור, ולהשליכו.</p>
	<p>4. יש לדחוף את יחידת הצינור עם הפקק הלבן בחוזקה לתוך צוואר הבקבוק.</p>

מדידת המנה

	<p>5. יש לבחור מזרק בהתאם לנפח שנרשם על-ידי הרופא. לנפח הקטן מ-1 מ"ל או השווה ל-1 מ"ל, יש להשתמש במזרק ה-1 מ"ל. לנפחים הגדולים מ-1 מ"ל, יש להשתמש במזרק ה-4 מ"ל. יש להכניס את קצה המזרק לתוך הפקק הלבן.</p>
	<p>6. יש למשוך את הבוכנה עד לשאיבת נפח התמיסה שנרשם על-ידי הרופא (יש למקם את חלקה התחתון של הבוכנה מול הסימון המתאים לנפח שנרשם על-ידי הרופא).</p>
	<p>7. יש להוציא בועות גדולות על-ידי דחיפה ומשיכה של הבוכנה מספר פעמים, לפני הוצאת המזרק מהבקבוק, עם המינון הרשום. הימצאות מעט בועות קטנות אינה בעלת חשיבות ולא תשפיע על המינון בשום אופן. יש לוודא שבמזרק יש את הכמות הנכונה של התרופה, ואז יש להוציא את המזרק מהבקבוק.</p>
	<p>8. יש לשפוך את התמיסה מהמזרק לתוך כוס קטנה המכילה מעט נוזל, בעדיפות למיץ תפוזים או למיץ תפוחים (אך לא למיץ אשכוליות). יש להימנע מכל מגע בין המזרק והנוזל בתוך הכוס. יש לערבב ולשתות את התערובת כולה מיד.</p>



9. לאחר השימוש יש לנגב רק את חלקו החיצוני של המזרק עם מגבון יבש, ולהחזירו למקום. הצינור והפקק הלבן צריכים להישאר בתוך הבקבוק. יש לסגור את הבקבוק עם הפקק המצורף בנפרד.

שימוש חוזר בתמיסה לשתייה:

יש להתחיל מסעיף 5.

משך הטיפול

הרופא יאמר לך כמה זמן תצטרך לקחת סנדאימון ניאורל. זאת, בהסתמך על האם סיבת הטיפול היא לאחר השתלה או לטיפול במחלת עור חמורה, דלקת מפרקים שגרונתית, דלקת עיניים מסוג אובאיטיס או תסמונת נפרוטית. טיפול בפריחה חמורה נמשך בדרך-כלל 8 שבועות.

יש להמשיך לקחת סנדאימון ניאורל כל עוד הרופא אומר לך.

אם יש לך שאלות לגבי כמה זמן לקחת סנדאימון ניאורל, פנה לרופא או לרוקח.

אם נטלת בטעות מינון גבוה יותר אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך. יתכן שתצטרך טיפול רפואי.

אם שכחת ליטול את התרופה

אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן הקצוב, יש ליטול מנה מיד כשנזכרת, אלא אם כן כמעט הגיע הזמן ללקיחת המנה הבאה. המשך לקחת את התרופה כרגיל. בשום אופן אין ליטול שתי מנות ביחד!

אם אתה מפסיק את נטילת התרופה

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.

אין להפסיק את הטיפול בסנדאימון ניאורל ללא הוראת רופא. המשך לקחת את הטיפול גם אם הינך מרגיש טוב. הפסקת הטיפול בסנדאימון ניאורל עשויה להעלות את הסיכון לדחיית האיבר המושתל.

אין ליטול תרופות בחושך! בדוק התווית והמנה בכל פעם שהינך נוטל תרופה. הרכב משקפיים אם הינך זקוק להם.

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

4. תופעות לוואי

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

חלק מתופעות הלוואי עלולות להיות חמורות:

יש לפנות מיד לרופא אם אתה מבחין בתופעות הלוואי החמורות הבאות:

- כמו תרופות אחרות שמדכאות את מערכת החיסון, ציקלוספורין עשוי להשפיע על היכולת של גופך להילחם נגד זיהומים, ועשוי לגרום לגידולים, או לסוגי סרטן אחרים, בעיקר של העור. סימנים של זיהום יכולים להיות חום או כאב גרון.
- אם הינך חש בשינויים בראייה, אובדן קואורדינציה, סרבול, אובדן זיכרון, קושי לדבר או להבין מה אנשים אחרים אומרים וחולשת שרירים, אלו יכולים להיות תסמינים של זיהום של המוח הנקרא progressive multifocal leukoencephalopathy (PML).
- הפרעות מוחיות עם סימנים כגון: פרכוסים, בלבול, חוסר התמצאות, ירידה בתגובתיות, שינויי אישיות, עצבנות, נדודי שינה, הפרעות בראייה, עיוורון, תרדמת, שיתוק של חלק או של כל הגוף, צוואר נוקשה, איבוד הקואורדינציה עם או בלי דיבור או תנועות עיניים לא תקינים.
- נפיחות בחלק האחורי של העין שעשויה להיות קשורה עם טשטוש ראייה ויתכן שתגרום להפרעה בראייה עקב עלייה בלחץ בתוך הראש (יתר לחץ תוך-גולגולתי שפיר (benign intracranial hypertension)).
- בעיות ונזק בכבד עם או בלי הצהבה של העור והעיניים, בחילה, איבוד תאבון ושתן כהה.
- הפרעה בכליות שתיתכן שעלולה להוריד במידה רבה את תפוקת השתן.

- רמה נמוכה של תאי דם אדומים או טסיות. הסימנים כוללים עור חיוור, עייפות, קוצר נשימה, שנת כהה (סימן לפירוק של תאי דם אדומים), חבורות או דימום ללא סיבות ברורות, בלבול, חוסר התמצאות, ירידה בעירנות ובעיות בכליות.

תופעות לוואי נוספות

תופעות לוואי שכיחות מאוד – עשויות להשפיע על יותר מאחד מכל 10 מטופלים : הפרעות בכליות, לחץ דם גבוה, כאב ראש, רעידות לא רצוניות של הגוף, צמיחה מוגזמת של שיער על הגוף ועל הפנים, רמה גבוהה של שומנים בדם. אם אחת מתופעות הלוואי הללו משפיעה עליך באופן חמור, **פנה לרופא**.

תופעות לוואי שכיחות – עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מכל 100 מטופלים : פרכוסים, הפרעות בכבד, רמה גבוהה של סוכר בדם, עייפות, איבוד תאבון, בחילה, הקאות, אי נוחות בטנית או כאב בטן, שלשול, צמיחת שיער מופרזת, אקנה, גלי חום, חום, רמה נמוכה של תאי דם לבנים, חוסר תחושה או עקצוץ, כאב שרירים, עוויתות שרירים, כיב קיבה, צמיחת יתר (התנפחות) של החניכיים עד כיסוי השיניים, רמה גבוהה של חומצה אורית או של אשלגן בדם, רמה נמוכה של מגנזיום בדם. אם אחת מתופעות הלוואי הללו משפיעה עליך באופן חמור, **פנה לרופא**.

תופעות לוואי לא שכיחות – עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מכל 1,000 מטופלים : תסמינים של הפרעות מוחיות הכוללים התקפי פרכוס פתאומיים, בלבול מנטלי, נדודי שינה, חוסר התמצאות, הפרעות בראייה, חוסר הכרה, חולשה בגפיים, תנועות מוגבלות. כמו כן, פריחה, נפיחות כללית, עליה במשקל, רמה נמוכה של תאי דם אדומים, רמה נמוכה של טסיות בדם שעלולה להגביר סיכון לדימומים. אם אחת מתופעות הלוואי הללו משפיעה עליך באופן חמור, **פנה לרופא**.

תופעות לוואי נדירות – עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מכל 10,000 מטופלים : הפרעה עצבית עם הרגשה של חוסר תחושה או עקצוץ באצבעות ובבהונות, דלקת בלבלב עם כאב חמור בבטן העליונה, חולשת שרירים, אובדן כוח בשרירים, כאב בשרירי הרגליים, הידיים או בכל מקום אחר בגוף, הרס תאי דם אדומים המערב בעיות בכליות עם תסמינים כגון נפיחות בפנים, בבטן, בידיים ו/או בכפות הרגליים; ירידה בכמות השתן, קשיי נשימה, כאב חזה, התקפים (פרכוסים), אובדן הכרה, שינויים לא תקינים במחזור החודשי, הגדלה של החזה בגברים. אם אחת מתופעות הלוואי הללו משפיעה עליך באופן חמור, **פנה לרופא**.

תופעות לוואי נדירות מאוד – עשויות להשפיע על בין 1 ל- 10 מכל 100,000 מטופלים : נפיחות של החלק האחורי של העין שעשויה להיות קשורה לעלייה בלחץ בתוך הראש ולהפרעות בראייה. אם תופעת הלוואי הזו משפיעה עליך באופן חמור, **פנה לרופא**.

תופעות לוואי ששכיחותן לא ידועה – לא ניתן להעריך שכיחות מתוך המידע הקיים : בעיות חמורות בכבד עם או ללא הצהבה של העיניים או העור, בחילה, אובדן תאבון, שנת בצבע כהה, נפיחות בפנים, בבטן, בכפות הרגליים, בידיים או בכל הגוף; דימום תת עורי או כתמים סגולים על העור, דימום פתאומי ללא סיבה נראית לעין; מיגרנה או כאב ראש חמור המלווה לעיתים קרובות עם בחילה, הקאות ורגישות לאור; כאב ברגליים ובכפות הרגליים, פגיעה בשמיעה. אם אחת מתופעות הלוואי הללו משפיעה עליך באופן חמור, **פנה לרופא**.

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

תופעות לוואי נוספות בילדים ובמתבגרים :
אין תופעות לוואי נוספות הצפויות בילדים ובמתבגרים בהשוואה למבוגרים.

דיווח על תופעות לוואי
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) 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 מרופא.
- אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (exp. date) המופיע על גבי האריזה. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.
- אין להשתמש בתרופה אם אתה מבחין כי האריזה פגומה או בעלת סימנים של חבלה.
- אין לזרוק את התרופה לפח האשפה או לכיור. יש להתייעץ עם הרוקח כיצד לזרוק תרופה שאינך צריך. הדבר יסייע בהגנה על הסביבה.

סנדאימון ניאורל תמיסה לשתייה:

יש לאחסן את התמיסה בשתייה בטמפרטורת החדר, בין 15°C – 30°C , ולא במקרר, היות שהיא מכילה שמנים שמתמצקים בטמפרטורות נמוכות. מתחת ל- 20°C תיתכן היווצרות דמוית ג'ל. אם המראה דמוי הג'לי אינו נעלם לאחר התחממות עד ל- 30°C , אין להשתמש בסנדאימון ניאורל תמיסה לשתייה. יתכן שעדיין יהיה ניתן להבחין בפתיתים קטנים או בכמות קטנה של משקע. אם התמיסה לשתייה אוחסנה בטעות במקרר, היא צריכה להגיע קודם לטמפרטורת החדר לפני שניתן יהיה להשתמש בה שוב. פתיתים או משקע אינם בעלי חשיבות ליעילות או בטיחות התרופה, ומדידה בעזרת מזרק המנות עדיין תהיה מדויקת. לאחר פתיחת הבקבוק יש להשתמש בתמיסה תוך חודשיים (2 חודשים).

סנדאימון ניאורל כמוסות:

יש לאחסן בטמפרטורה שאינה עולה על 25°C . יש לאחסן באריזה המקורית על מנת להגן מלחות. יש להשאיר את הכמוסות באריזה ולהוציאן רק מיד לפני נטילתן. עם פתיחת האריזה ניתן להבחין בריח אופייני. מצב זה הינו נורמלי ואינו מעיד כי ישנה בעיה כלשהי עם הכמוסות.

6. מידע נוסף

כמוסות:

תכולת כמוסה;

macrogolglycerol hydroxystearate / polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, corn oil-mono-di-triglycerides, ethanol anhydrous / alcohol dehydrated, propylene glycol, alpha-tocopherol.

Sandimmun Neoral soft gelatin capsules contain 11.8% v/v ethanol (9.4% w/v).

מעטפת כמוסה;

gelatin, propylene glycol, glycerol 85%, titanium dioxide (E 171), iron oxide black (E 172) (25- and 100-mg capsules)

צבע על הכמוסה;

carminic acid (E 120), aluminium chloride hexahydrate, sodium hydroxide, propylene glycol, hypromellose / Hydroxypropyl methylcellulose 2910, isopropanol / Isopropyl alcohol, water, purified.

תמיסה לשתייה:

polyoxyl 40 hydrogenated castor oil, corn oil-mono-di-triglycerides, propylene glycol, ethanol absolute, DL-alpha-tocopherol.

Sandimmun Neoral oral solution contains 12% v/v ethanol (9.5% w/v).

כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה

כמוסות:

סנדאימון ניאורל 25 מ"ג - כמוסת ג'לטין רכה אליפטית בצבע כחול-אפור עם סימון NVR 25mg בצבע אדום.

סנדאימון ניאורל 50 מ"ג - כמוסת ג'לטין רכה מוארכת בצבע צהוב-לבן עם סימון NVR 50mg בצבע אדום.

סנדאימון ניאורל 100 מ"ג - כמוסת ג'לטין רכה מוארכת בצבע כחול-אפור עם סימון NVR 100mg בצבע אדום.

כל אריזה מכילה 50 כמוסות במגשיות.

תמיסה לשתייה:

סנדאימון ניאורל 100 מ"ג/מ"ל תמיסה לשתייה - 50 מ"ל של תמיסה לשתייה צלולה, בצבע צהוב עד צהוב בהיר או חום-צהוב עד חום-צהוב בהיר.

אריזת התמיסה לשתייה כוללת:

1. תמיסה לשתייה בבקבוק זכוכית.
2. שני מארזי פלסטיק (oral dispenser set):
 - מארז הכולל יחידת צינור עם פקק לבן ומזרק של 1 מ"ל למדידת המנה. מזרק ה- 1 מ"ל משמש למדידת מנות הקטנות מ-1 מ"ל או השוות ל- 1 מ"ל (כל סימון של 0.05 מ"ל שווה ל- 5 מ"ג של ציקלוספורין).
 - מארז הכולל יחידת צינור עם פקק לבן ומזרק של 4 מ"ל למדידת המנה. מזרק ה- 4 מ"ל משמש למדידת מנות הגדולות מ- 1 מ"ל ועד 4 מ"ל (כל סימון של 0.1 מ"ל שווה ל- 10 מ"ג של ציקלוספורין).
3. פקק שחור לסגירה חוזרת לאחר פתיחת הבקבוק לראשונה.

נערך בפברואר 2023 בהתאם להנחיות משרד הבריאות.

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

מס' רישום התרופה:

סנדאימון ניאורל 25 מ"ג כמוסות 066 67 28138

סנדאימון ניאורל 50 מ"ג כמוסות 066 77 28139

סנדאימון ניאורל 100 מ"ג כמוסות 066 78 28140

סנדאימון ניאורל 100 מ"ג/מ"ל תמיסה לשתייה 066 79 28141

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