

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciclosporine Teva 25 mg, zachte capsules
Ciclosporine Teva 100 mg, zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ciclosporine Teva 25 mg, zachte capsules

Elke capsule bevat 25 mg ciclosporine

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 83.00 mg ethyllactaat (overeenkomend met 32.87 mg ethanol), 21.00 mg lecithine (soja) en 42 mg macrogolglycerol hydroxystearaat/ polyoxyl-40 ricinusolie (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine Teva 100 mg, zachte capsules

Elke capsule bevat 100 mg ciclosporine

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 332.00 mg ethyllactaat (overeenkomend met 129.748 mg ethanol), 84.00 mg lecithine (soja) en 168 mg macrogolglycerol hydroxystearaat/ polyoxyl-40 ricinusolie (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, zacht

Ciclosporine Teva 25 mg

grijs, ondoorzichtig, ovaal, zachte gelatinecapsules.

Ciclosporine Teva 100 mg

grijs, ondoorzichtig, langwerpig, zachte gelatinecapsules.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Transplantatie-indicaties

Transplantatie van solide organen

Preventie van transplantaatafstoting na transplantatie van solide organen.

Behandeling van cellulaire afstoting bij patiënten die voorheen andere immunosuppressiva hebben

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

gekregen.

Beenmergtransplantatie

Preventie van afstoting na allogene beenmerg- en stamceltransplantatie

Preventie van behandeling van "graft-versus-host" reactie (GVH).

Niet-transplantatie-indicaties

Endogene uveïtis

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

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

Nefrotisch syndroom

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

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

Reumatoïde artritis

Behandeling van ernstige, actieve reumatoïde artritis.

Psoriasis

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

Atopische dermatitis

Ciclosporine Teva is geïndiceerd bij patiënten met ernstige atopische dermatitis, wanneer een systemische behandeling vereist is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

De totale dagdosis van Ciclosporine Teva dient verdeeld in twee afzonderlijke doses, gelijk verdeeld over de dag, te worden toegediend. Het wordt aanbevolen om Ciclosporine Teva toe te dienen volgens

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

een constant schema wat betreft het tijdstip en in relatie tot de maaltijden.

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

Transplantatie

Transplantatie van solide organen

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

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

Beenmergtransplantatie

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

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

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

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

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

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Niet-transplantatie-indicaties

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

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

De bloeddruk moet regelmatig gecontroleerd worden.

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

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

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

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

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

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

Endogene uveïtis

Om remissie te induceren, is initieel 5 mg/kg/dag, oraal toegediend in twee afzonderlijke doses,

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

aanbevolen tot remissie van de actieve uveale inflammatie en verbetering van de gezichtsscherpte zijn bereikt. Bij moeilijke gevallen kan de dosering worden verhoogd tot 7 mg/kg/dag voor een beperkte periode.

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

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

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

Nefrotisch syndroom

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

Indien de nierfunctie normaal is (behalve voor proteïnurie), is de aanbevolen dagelijkse dosis als volgt:

- volwassenen: 5 mg/kg
- kinderen: 6 mg/kg

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

De combinatie van Ciclosporine Teva met lage doses orale corticosteroiden is aanbevolen indien het effect van Ciclosporine Teva alleen onvoldoende is, in het bijzonder bij steroid-resistente patiënten.

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

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

De onderhoudsdosis moet individueel worden bepaald en geleidelijk verlaagd worden tot op het laagst doeltreffend niveau.

Reumatoïde artritis

Gedurende de eerste 6 weken van de behandeling is de aanbevolen dosering 3 mg/kg per dag per oraal toegediend in twee afzonderlijke doses. Als het effect onvoldoende is, kan de dagdosis progressief worden verhoogd naargelang de tolerantie, echter zonder 5 mg/kg te overschrijden. Om een volledige doeltreffende werking te bereiken kan een 12 weken durende behandeling met Ciclosporine Teva nodig zijn.

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

De onderhoudsdosis moet individueel worden aangepast tot de minimale werkzame dosis op geleide van tolerantie.

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

Psoriasis

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

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

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

Atopische dermatitis

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

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

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Overschakeling van orale ciclosporine-op olie basis naar orale ciclosporine capsules

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

Aangezien de omschakeling van orale ciclosporine-op olie basis naar orale ciclosporine capsules kan resulteren in een verhoogde blootstelling aan het geneesmiddel, moeten de volgende regels in acht genomen worden:

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

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

Overschakeling tussen orale ciclosporinepreparaten

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

Speciale populaties

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Alle indicaties

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

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

Niet-transplantatie-indicaties

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Pediatische patiënten

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

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

Ouderen (leeftijd 65 jaar en ouder)

Ervaring met Ciclosporine Teva bij ouderen is beperkt.

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

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

Wijze van toediening

Oraal gebruik

Ciclosporine Teva-capsules moeten heel worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Medische supervisie

Ciclosporine behoort slechts te worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met immunosuppressieve therapie en die kunnen voorzien in een adequaat vervolgbeleid, inclusief regelmatig, volledig fysiek onderzoek, bloeddrukmeting en toezicht op veiligheidsparameters. Patiënten die zijn getransplanteerd en die dit geneesmiddel krijgen, dienen te worden behandeld in ruimten die zijn uitgerust met adequate laboratorium- en medische voorzieningen. De arts die voor de onderhoudsbehandeling verantwoordelijk is, dient volledige informatie te krijgen voor de nabehandeling van de patiënt.

Lymfomen en andere maligniteiten

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

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

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

Infecties

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

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 12 februari 2024

Bladzijde : 10

Niertoxiciteit

Tijdens de eerste paar weken van de behandeling met ciclosporine kunnen als frequente en potentieel ernstige complicaties verhoging van serumcreatinine en ureum optreden.

Deze functionele veranderingen zijn dosis-afhankelijk en reversibel, die gewoonlijk reageren op dosisverlaging. Tijdens chronische behandeling kunnen zich, bij enkele patiënten, structurele veranderingen in de nieren (bijv. interstitiële fibrose) ontwikkelen; die bij niertransplantatiepatiënten moeten worden onderscheiden van veranderingen geassocieerd met chronische afstoting. Regelmatige controle van de nierfunctie is daarom noodzakelijk in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor de indicatie in kwestie (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Levertoxiciteit

Ciclosporine kan ook dosisafhankelijke, reversibele verhogingen van serumbilirubine en van leverenzymen veroorzaken (zie rubriek 4.8). Er zijn opgevraagde en spontane meldingen van hepatotoxiciteit en leverbeschadiging, inclusief cholestase, geelzucht, hepatitis en leverfalen bij patiënten die met ciclosporine behandeld worden. De meeste meldingen zijn van patiënten met ernstige comorbiditeit, onderliggende aandoeningen en andere versturende factoren inclusief infectieuze complicaties en co-medicaties met hepatotoxische potentieel. In enkele gevallen, hoofdzakelijk bij patiënten die zijn getransplanteerd, is een fatale afloop gemeld (zie rubriek 4.8). Nauwgezette controle van parameters die de nier- en leverfunctie beoordelen, is vereist en afwijkende waarden kunnen dosisverlaging noodzakelijk maken (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Ouderen (leeftijd 65 jaar en ouder)

Bij oudere patiënten dient de nierfunctie met speciale zorg te worden gecontroleerd.

Monitoring van de ciclosporinewaarden (zie rubriek 4.2)

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

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

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

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 12 februari 2024

Bladzijde : 11

klinische en laboratoriumonderzoeken.

Hypertensie

Tijdens de behandeling met Ciclosporine Teva moet de bloeddruk regelmatig worden gecontroleerd: indien hypertensie optreedt, moet men een gepaste behandeling instellen met een antihypertensivum. De voorkeur moet gegeven worden aan een antihypertensivum dat niet interfereert met de farmacokinetiek van ciclosporine, bv. isradipine (zie rubriek 4.5).

Verhoogde bloedlipiden

Aangezien, in zeldzame gevallen, gerapporteerd werd dat Ciclosporine Teva een lichte en omkeerbare stijging van de serumlipiden induceert, wordt aanbevolen de lipidenpiegel te bepalen alvorens de behandeling op te starten en verder ook na de eerste therapiemaand. Bij gestegen waarden moet een beperking van voedingsvetten en, indien nodig, een verlaging van de dosering in overweging genomen worden.

Hyperkaliëmie

Ciclosporine verhoogt de kans op hyperkaliëmie, met name bij patiënten met nierfunctiestoornissen. Voorzichtigheid is eveneens geboden wanneer ciclosporine wordt gegeven samen met kaliumsparende geneesmiddelen (zoals kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II receptor antagonist) of kaliumbevattende geneesmiddelen en bij patiënten die een kaliumrijk dieet krijgen. Controle van de kaliumspiegel wordt in deze situaties aanbevolen.

Hypomagnesiëmie

Ciclosporine verhoogt de klaring van magnesium, wat een symptomatische hypomagnesiëmie tot gevolg kan hebben, in het bijzonder tijdens de periode rondom de transplantatie. Het is dus aanbevolen het serummagnesiumgehalte te controleren gedurende deze periode, vooral wanneer er neurologische tekenen en/of symptomen bestaan. Indien noodzakelijk moet men magnesiumsupplementen toedienen.

Hyperurikemie

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met hyperurikemie.

Verzwakte levende vaccins

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

Interacties

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

De niertoxiciteit moet worden gecontroleerd als ciclosporine wordt gestart in combinatie met werkzame stoffen die de ciclosporinespiegels verhogen of met stoffen met een synergetische nefrotoxische werking (zie rubriek 4.5). De klinische toestand van de patiënt moet nauwlettend worden gecontroleerd.

CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 12 februari 2024

Bladzijde : 12

Het kan nodig zijn de bloedspiegels van ciclosporine te controleren en de dosis ciclosporine aan te passen.

Het gelijktijdig gebruik van ciclosporine en tacrolimus moet vermeden worden (zie rubriek 4.5). Ciclosporine is een remmer van het CYP3A4, de 'multidrug efflux transporter' P-glycoproteïne en organisch-aniontransporteiwitten (OATP) en kan de plasmaspiegels verhogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn voor dit enzym en/of transporteiwit. Voorzichtigheid is geboden als ciclosporine samen met dergelijke geneesmiddelen wordt toegediend of gelijktijdig gebruik moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Ciclosporine verhoogt de blootstelling aan HMG-CoA-reductaseremmers (statines). Bij gelijktijdige toediening met ciclosporine, moet de dosering van de statines worden verlaagd of moet het gebruik van bepaalde statines worden vermeden volgens de aanbevelingen in de productinformatie. De behandeling met statines moet tijdelijk worden onderbroken of stopgezet bij patiënten met symptomen en klachten van myopathie of met risicofactoren die predisponeren voor ernstige nierschade, waaronder nierfalen als gevolg van rhabdomyolyse (zie rubriek 4.5).

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

Speciale hulpstoffen: polyoxyl-40-gehydrogeneerde ricinusolie

Ciclosporine Teva bevat polyoxyl-40-gehydrogeneerde ricinusolie die maagklachten en diarree kan veroorzaken.

Speciale hulpstoffen: Ethyllactaat (hydrolise ethanol)

Ciclosporine Teva capsules bevatten ethyllactaat wat tot ethanol en lactaatzuur wordt gehydrolyseerd in het maagdarmkanaal:

Ciclosporine Teva 25 mg zachte capsules hydroliseren tot 32 mg pure ethanol

Ciclosporine Teva 100 mg zachte capsules hydroliseren tot 129 mg pure ethanol

Bijv. tot en met 679,8 mg per doses (maximale doses), overeenkomend met ongeveer 18 ml bier, of ongeveer 6 ml wijn.

Schadelijk voor alcoholverslaafde. Er moet rekening mee worden gehouden bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven (zie rubriek 4.6), kinderen en groepen die een hoog risico lopen zoals patiënten met een leveraandoening of epilepsie.

Speciale hulpstoffen: Lecithine (soja)

Ciclosporine Teva capsules bevatten lecithine (soja), wat soja proteïne kan bevatten. Soja proteïne kunnen schadelijk zijn voor patiënten die overgevoelig zijn voor pinda's en soja/

Aanvullende voorzorgsmaatregelen bij non-transplantatie indicaties

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

Patiënten met nierinsufficiëntie (uitgezonderd patiënten met nefrotisch syndroom met een toelaatbare mate van nierinsufficiëntie), met onbehandelde hypertensie, met onbehandelde infecties, of met enige vorm van maligniteit mogen geen ciclosporine toegediend krijgen.

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

Aanvullende voorzorgen bij endogene uveïtis

Ciclosporine Teva moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met het neurologisch Behçet-syndroom. De neurologische toestand van deze patiënten moet zorgvuldig worden gecontroleerd.

Er is slechts beperkte ervaring met het gebruik van ciclosporine bij kinderen met endogene uveïtis.

Bijkomende voorzorgen bij nefrotisch syndroom

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

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

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

Bijkomende voorzorgen bij reumatoïde artritis

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

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

Aanvullende voorzorgen bij psoriasis

Beëindiging van de behandeling met Ciclosporine wordt aanbevolen indien tijdens de behandeling

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

hypertensie optreedt die niet met de gebruikelijke antihypertensieve therapie kan worden behandeld.

Oudere patiënten dienen alleen met Ciclosporine behandeld te worden in geval van invaliderende psoriasis en nierfunctioneren dient met zorg gecontroleerd te worden.

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

Het ontstaan van huidcarcinomen is gemeld bij psoriatische patiënten die met ciclosporine en conventionele immunosuppressiva werden behandeld. Huidafwijkingen die niet typerend zijn voor psoriasis maar waarvan de maligniteit of premaligniteit vermoed wordt, dienen vóór de behandeling met Ciclosporine Teva te worden gebiopteerd en histologisch te worden onderzocht. Patiënten met maligne of premaligne huidafwijkingen dienen pas met ciclosporine te worden behandeld als dergelijke afwijkingen voldoende zijn behandeld en als er geen andere optie voor een succesvolle therapie bestaat.

Bij enkele met ciclosporine behandelde patiënten met psoriasis zijn lymfoproliferatieve aandoeningen opgetreden. Deze verdwenen bij het onmiddellijk stoppen met het geneesmiddel.

Patiënten met ciclosporine dienen geen ultraviolet B bestraling of PUVA fotochemotherapie te krijgen.

Aanvullende voorzorgen bij atopische dermatitis

Beëindiging van de behandeling met Ciclosporine wordt aanbevolen indien tijdens de behandeling hypertensie optreedt die niet met de gebruikelijke antihypertensieve therapie kan worden behandeld.

Er is beperkte ervaring met de behandeling met ciclosporine bij kinderen met atopische dermatitis.

Oudere patiënten dienen alleen met Ciclosporine behandeld te worden in geval van invaliderende atopische dermatitis en nierfunctioneren dient met zorg gecontroleerd te worden.

Benigne lymfadenopathie wordt algemeen geassocieerd met exacerbaties van atopische dermatitis en verdwijnt altijd spontaan of indien de aandoening minder ernstig wordt.

Tijdens behandeling met ciclosporine optredende lymfadenopathie moet regelmatig worden gecontroleerd.

Indien de lymfadenopathie niet verdwijnt ondanks het feit dat de aandoening minder ernstig wordt, moet als voorzorgsmaatregel een biopsie plaatsvinden om een lymfoom uit te sluiten.

Een actieve infectie met herpes simplex moet genezen zijn alvorens een behandeling met Ciclosporine Teva ingesteld wordt, hoewel het optreden ervan tijdens de behandeling niet noodzakelijkerwijs betekent dat de behandeling moet worden stopgezet tenzij de infectie ernstig is.

Huidinfecties met *Staphylococcus aureus* zijn geen absolute contra-indicatie voor de behandeling met

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

ciclosporine, maar moeten onder controle worden gebracht met geschikte antibiotica. Het gebruik van erythromycine oraal, waarvan bekend is dat het de spiegel van ciclosporine in het bloed verhoogt (zie rubriek 4.5 "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie"), moet worden vermeden of, als er geen alternatief is, is het aanbevolen om de bloedspiegels van ciclosporine, nierfunctioneren en voor bijwerkingen van ciclosporine nauwgezet te controleren.

Patiënten behandeld met ciclosporine mogen niet gelijktijdig behandeld worden met UV-B-bestraling of PUVA fotochemotherapie.

Pediatrisch gebruik bij niet-transplantatie-indicaties

Met uitzondering van de behandeling van nefrotisch syndroom, zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van ciclosporine bij kinderen jonger dan 16 jaar. Voor nontransplantatie indicaties anders dan nefrotisch syndroom wordt het gebruik van ciclosporine bij deze patiëntenpopulatie niet aanbevolen.

Ciclosporine Teva bevat ethanol

Ciclosporine Teva bevat ongeveer 12% ethanol. Een dosering van 500 mg (5 capsules Ciclosporine Teva 100 mg) bevat 648 mg ethanol, wat gelijk staat aan ongeveer 18 ml bier of 6 ml wijn.

Dit kan schadelijk zijn voor alcoholverslaafde en hier moet rekening mee worden gehouden bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, bij patiënten met een leveraandoening of epilepsie, of als de patiënt een kind is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddeleninteracties

Van de vele geneesmiddelen waarvan melding is gemaakt van interactie met ciclosporine, worden die middelen waarvan de interacties voldoende onderbouwd zijn en die beschouwd worden klinische gevolgen te hebben hieronder beschreven.

Van diverse middelen is bekend dat zij de concentratie van ciclosporine in plasma of volbloed verhogen of verlagen door remming of inductie van enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van ciclosporine, met name CYP3A4.

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

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de biologische beschikbaarheid van ciclosporine verlagen of verhogen: bij transplantatiepatiënten moeten de ciclosporinespiegels vaak worden gemeten en indien nodig moet de dosis van ciclosporine worden aangepast, vooral op het moment van het starten of stoppen met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Bij niet-transplantatiepatiënten is het verband tussen de bloedspiegel en klinische effecten minder goed vastgesteld. Als tegelijkertijd geneesmiddelen worden toegediend waarvan bekend is dat ze de ciclosporinespiegels verhogen, kan

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

het geschikter zijn om frequent de nierfunctie te bepalen en zorgvuldig op ciclosporine gerelateerde bijwerkingen te controleren dan om de bloedspiegels te meten.

Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verlagen

Alle inductoren van CYP3A4 en/of P-glycoproteïne zullen de ciclosporinespiegels naar verwachting verlagen. Voorbeelden van geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verlagen zijn: Barbituraten, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, nafcilline, intraveneus sulfadimidine, probucol, orlistat, *Hypericum perforatum* (St. Janskruid), ticlopidine, sulfapyrazon, terbinafine, bosentan.

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

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

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

Geneesmiddelen die de ciclosporinespiegel verhogen

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

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

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

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

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

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

Gelijktijdige toediening met *telaprevir* verhoogde de voor de dosis genormaliseerde blootstelling aan ciclosporine (AUC) met ongeveer een factor 4,64.

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

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

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

Imatinib kan de blootstelling aan ciclosporine en de Cmax met ongeveer 20% verhogen.

Levensmiddeleninteracties

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

Combinaties met verhoogd risico op nefrotoxiciteit

Voorzichtigheid dient betracht te worden bij gelijktijdig gebruik van ciclosporine met andere actieve bestanddelen die nefrotoxische effecten versterken zoals aminoglycosiden (incl. gentamycine, tobramycine), amfotericine B, ciprofloxacin, vancomycine, trimethoprim (+ sulfamethoxazol); derivaten van fibrinezuur (bijv. bezifbraat, fenofibraat); niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (incl. diclofenac, naproxen, sulindac); melphalan, histamine H₂-receptor antagonisten (zoals cimetidine, ranitidine); methotrexaat (zie rubriek 4.4), tacrolimus.

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

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

Impact van DAA (direct-acting antiviral)-therapie

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

Effecten van ciclosporine op andere geneesmiddelen

Ciclosporine is een remmer van CYP3A4, de 'multidrug efflux transporter' P-glycoproteïne (P-gp) en

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 18

organisch-aniontransporteiwitten (OATP). Gelijktijdige toediening van ciclosporine en geneesmiddelen die een substraat zijn voor CYP3A4, P-gp en OATP kan de plasmaspiegels verhogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn voor dit enzym en/of transporteiwit.

Hieronder staan enkele voorbeelden daarvan:

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

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

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

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

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

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

Gelijktijdige toediening van nifedipine met ciclosporine kan resulteren in een verhoogde kans op gingivale hyperplasie in vergelijking met de behandeling met alleen ciclosporine.

Het is aangetoond dat de gelijktijdige toediening van *diclofenac* met ciclosporine resulteert in een significante toename van de biologische beschikbaarheid van diclofenac, met als mogelijke

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 19

consequentie reversibele nierinsufficiëntie. De toename in de biologische beschikbaarheid van diclofenac wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een verlaging van het hoge first-pass effect. Als NSAID's met een laag first-pass effect (bijv. acetylsalicylzuur) samen met ciclosporine worden toegediend, wordt geen toename in hun biologische beschikbaarheid verwacht.

In studies naar everolimus of sirolimus in combinatie met volledige dosis ciclosporine voor microemulsie werden verhogingen van het serumcreatinine waargenomen. Dit effect is vaak reversibel bij dosisverlaging van ciclosporine. Everolimus en sirolimus hadden slechts een minimale invloed op de farmacokinetiek van ciclosporine. Gelijktijdige toediening van ciclosporine geeft significante verhogingen in de bloedspiegels van everolimus en sirolimus.

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig gebruik van kaliumsparende geneesmiddelen (zoals *kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, angiotensine II-receptor antagonisten*) of kaliumbevattende geneesmiddelen aangezien deze significante verhogingen van het serumkalium kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Ciclosporine kan de plasmaconcentraties van repaglinide verhogen en daarmee ook de kans op hypoglycemie.

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

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

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

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

Interacties die leiden tot een verlaging van andere geneesmiddelspiegels

Gelijktijdige toediening van ciclosporine en natriummycofenolaat of mycofenolaatmofetil bij transplantatiepatiënten kan de gemiddelde blootstelling aan mycofenolzuur met 20-50% verlagen in vergelijking met andere immunosuppressiva. Met deze informatie moet rekening worden gehouden, vooral op het moment van onderbreken of stoppen van de ciclosporine behandeling. Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis ciclosporine (200 mg of 600 mg) met een enkelvoudige dosis eltrombopag (50 mg) verlaagde de plasma-eltrombopag AUC_{inf} met 18% tot 24% en de C_{max} met 25% tot 39%. Eltrombopag dosisaanpassing is toegestaan tijdens de behandeling op basis van het aantal

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 20

bloedplaatjes van de patiënt. Het aantal bloedplaatjes moet tenminste wekelijks gemonitord worden voor 2 tot 3 weken wanneer eltrombopag gelijktijdig met ciclosporine wordt toegediend. De eltrombopag dosis moet mogelijk verhoogd worden op basis van het aantal bloedplaatjes.

Pediatrische patiënten

Interactiestudies werden alleen uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate of goed gecontroleerde klinische studies bij zwangere vrouwen die ciclosporine gebruiken. Er is een matige hoeveelheid aan gegevens over het gebruik van ciclosporine in zwangere patiënten uit postmarketingervaring, inclusief transplantatieregisters en gepubliceerde literatuur waarbij het in de meeste gevallen ontvangers van een transplantaat betreft. Zwangere vrouwen die na transplantatie immunosuppressieve therapie krijgen, inclusief ciclosporine en ciclosporine-bevattende behandelingen, hebben een risico op voortijdige bevalling (< 37 weken). Embryofoetale ontwikkelingsstudies (EFD) bij ratten en konijnen met ciclosporine hebben embryofoetale toxiciteit aangetoond bij doseringen onder de maximaal aanbevolen dosis voor de mens (MRHD) op basis van het lichaamsoppervlak (BSA) (zie rubriek 5.3). Ciclosporine mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij het potentiële voordeel voor de moeder zwaarder weegt dan het potentiële risico voor de foetus. Het ethanolgehalte van de ciclosporinepreparaten dient ook in overweging te worden genomen bij zwangere vrouwen (zie rubriek 4.4). Gepubliceerde gegevens van de National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR), beschreven zwangerschapsuitkomsten bij vrouwelijke ontvangers van een nier- (482), lever (97) en hart- (43) transplantaat die ciclosporine kregen. De gegevens wezen op succesvolle zwangerschappen met aantal levendgeborenen van respectievelijk 76% en 76,9% en 64% bij ontvangers van een nier-, lever- en harttransplantaat. Vroegtijdige bevalling (< 37 weken) werd gemeld bij respectievelijk 52%, 35% en 35% van de ontvangers van een nier-, lever- en harttransplantaat. De percentages miskramen en ernstige geboortefwijkingen werden gemeld als zijnde vergelijkbaar met de percentages die werden waargenomen in de algemene bevolking. Een potentieel direct effect van ciclosporine op maternale hypertensie, pre-eclampsie, infecties of diabetes kon niet worden uitgesloten gezien de beperkingen die inherent zijn aan registers en postmarketingveiligheidsrapportage. Er zijn beperkte waarnemingen beschikbaar van kinderen die in utero blootgesteld werden aan ciclosporine, tot de leeftijd van ongeveer 7 jaar. De nierfunctie en de bloeddruk bij deze kinderen waren normaal.

Borstvoeding

Ciclosporine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Moeders die een behandeling krijgen met ciclosporine dienen geen borstvoeding te geven vanwege het potentieel van ciclosporine om ernstige bijwerkingen te veroorzaken bij pasgeborenen/kinderen die borstvoeding krijgen. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met het geneesmiddel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor de pasgeborene/het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen. Beperkte gegevens lieten zien dat de verhouding tussen ciclosporineconcentratie in de melk en in het bloed van de moeder lag in

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 21

het bereik van 0,17 tot 1,4. Op basis van de melkinname door het kind, was de hoogst geschatte dosis ciclosporine bij een volledig met borstvoeding gevoed kind, ongeveer 2% van de voor het gewicht van de moeder aangepaste dosis. Het ethanolgehalte van de ciclosporine-preparaten moet ook in overweging genomen worden bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid

Er zijn beperkte gegevens over het effect van ciclosporine op de vruchtbaarheid bij mensen (zie rubriek 5.3). Er werden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannelijke en vrouwelijke ratten tot 15 mg/kg/dag (onder de MRHD op basis van lichaamsoppervlak) (zie rubriek 5.3).

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

Ciclosporine kan neurologische- en visusstoornissen veroorzaken (zie rubriek 4.8). Ciclosporine kan een matige invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Voorzichtigheid is geboden bij het besturen van een motorvoertuig of het bedienen van machines. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar de effecten van ciclosporine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. De hulpstof ethyllactaat wordt omgezet naar ethanol (zie rubriek 4.4). Ethanol kan invloed hebben op het vermogen om auto te rijden en om machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Talrijke ongewenste effecten verbonden aan een behandeling met ciclosporine zijn dosisafhankelijk en gevoelig voor een vermindering van de dosering. Het algemene profiel van de ongewenste effecten is wezenlijk hetzelfde bij de verschillende indicaties, echter met verschillen op gebied van hun incidentie en hun ernst. Gezien de hoge aanvangsdosis en de vereiste langere onderhoudsbehandeling na een transplantatie, zijn de ongewenste effecten meer frequent en in het algemeen ernstiger bij transplantatiepatiënten dan bij patiënten behandeld voor andere indicaties.

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

Infecties en parasitaire aandoeningen

Patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, inclusief ciclosporine en ciclosporinebevattende behandelingen, lopen een verhoogd risico op infecties (viraal, bacterieel, schimmel, parasitair) (zie rubriek 4.4). Zowel gegeneraliseerde als gelokaliseerde infecties kunnen optreden. Reeds bestaande infecties kunnen ook verslechteren en reactivering van Polyomavirusinfecties kunnen leiden tot Polyomavirus-geassocieerde nefropathie (PVAN) of tot JC-virus-geassocieerde progressieve multifocale leukoencefalopathie (PML). Ernstige en/of fatale uitkomsten zijn gemeld.

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 22

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

Patiënten die immunosuppressieve behandelingen ondergaan, inclusief ciclosporine en ciclosporinebevattende behandelingen, lopen een verhoogd risico op lymfoma's of lymfoproliferatieve aandoeningen en andere maligniteiten, met name die van de huid. De frequentie van maligniteiten neemt toe met de intensiteit en de duur van de behandeling (zie rubriek 4.4). Sommige maligniteiten kunnen fataal zijn.

Getabelleerde samenvatting van de bijwerkingen uit klinische studies

Bijwerkingen uit klinische studies (Tabel 1) zijn gerangschikt volgens Systeem/orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens frequentie, met de meest frequente bijwerkingen eerst. Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van afnemende ernst. Bovendien is de overeenkomstige frequentie categorie voor elke bijwerking gebaseerd op de volgende conventie (CIOMS III): zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$) zeer zelden ($< 1/10,000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak	Leukopenie
Soms	Trombocytopenie, anemie
Zelden	Hemolytisch uremisch syndroom, microangiopatische hemolytische anemie
Niet bekend*	Trombotische microangiopathie, trombotische trombocytopenische purpura
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak	Hyperlipidemie
Vaak	Hyperglykemie, anorexie, hyperurikemie, hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Tremor, hoofdpijn
Vaak	Convulsies, paresthesie
Soms	Encefalopathie met inbegrip van Posterieur Reversibel Encefalopathiesyndroom (PRES), klachten en symptomen zoals convulsies, verwardheid, desoriëntatie, verminderde aanspreekbaarheid, agitatie, slapeloosheid, visusstoornissen, corticale blindheid, coma, parese, cerebellaire ataxie
Zelden	Motore polyneuropathie
Zeer zelden	Optische schijf oedeem, waaronder papiloedeem met mogelijk risico op permanent verlies van het gezichtsvermogen als gevolg van benigne verhoogde intracraniale druk
Niet bekend*	Migraine
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Niet bekend [§]	Gehoorstoorissen
Bloedvataandoeningen	

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 23

Zeer vaak	Hypertensie
Vaak	Flushing
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Misselijkheid, braken, ongemak van de buik, buikpijn, diaree, tandvleeshyperplasie, maagzweer
Zelden	Pancreatitis
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)
Niet bekend*	Hepatotoxiciteit en leverschade met inbegrip van cholestase, geelzucht, hepatitis en leverfalen, soms met fatale afloop (zie rubriek 4.4)
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	Hirsutisme
Vaak	Acne, hypertrichose
Soms	Allergische huiduitslag
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Vaak	Myalgie, spierkrampen,
Zelden	Spierzwakte, myopathie
Niet bekend*	Pijn aan de onderste ledematen
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zeer vaak	Nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zelden	Menstruatiestoornissen, gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Pyrexie, vermoeidheid
Soms	Oedeem, gewichtstoename

* Bijwerkingen gemeld uit postmarketingervaring, waarbij de bijwerkingenfrequentie niet bekend is doordat de grootte van de populatie onbekend is.

§ In de fase na het in de handel brengen is bij patiënten met een hoge concentratie ciclosporine in het bloed melding gemaakt van gehoorstoornissen.

Andere bijwerkingen uit postmarketingervaring

Er zijn opgevraagde en spontane meldingen van hepatotoxiciteit en leveraandoeningen zoals cholestase, geelzucht hepatitis en leverfalen bij patiënten die met ciclosporine worden behandeld. De meeste meldingen betreft patiënten met ernstige co-morbiditeit, onderliggende aandoeningen en andere storende factoren zoals infectieuze complicaties en co-medicaties met hepatotoxische potentieel. In enkele gevallen, hoofdzakelijk bij patiënten die zijn getransplanteerd, zijn fatale uitkomsten gemeld (zie rubriek 4.4).

Acute en chronische nefrotoxiciteit

Patiënten die een therapie krijgen met calcineurine-inhibitoren (CNI), met inbegrip van ciclosporine en ciclosporine-bevattende behandelingen, hebben een verhoogd risico op acute of chronische nefrotoxiciteit. Er zijn meldingen geweest in klinische studies en uit postmarketingervaring,

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 24

geassocieerd met het gebruik van Ciclosporine Teva. Gevallen van acute nefrotoxiciteit melden verstoringen van de ion-homeostase, zoals hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie en hyperurikemie. Gevallen die chronische morfologische wijzigingen melden, omvatten arteriolaire hyalinose, tubulaire atrofie en interstitiële fibrose (zie rubriek 4.4).

Pijn aan onderste ledematen

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

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

De LD₅₀ van ciclosporine na orale inname is 2.329 mg/kg bij muizen, 1.480 mg/kg bij ratten en > 1.000 mg/kg bij konijnen. De intraveneuze LD₅₀ is 148 mg/kg bij muizen, 104 mg/kg bij ratten en 46 mg/kg bij konijnen.

Symptomen:

De ervaring met acute overdosering van ciclosporine is beperkt. Bij orale doses tot 10 g (ongeveer 150 mg/kg) is met relatief kleine klinische consequenties voornamelijk braken, slaperigheid, hoofdpijn, tachycardie en bij enkele patiënten is matige, ernstige, reversibele achteruitgang van de nierfunctie waargenomen. In geval van accidentele parenterale overdosering met ciclosporine bij premature pasgeborenen kan ernstige toxiciteit voorkomen.

Behandeling:

Bij elke overdosering worden algemene ondersteunende maatregelen ingesteld en symptomatische behandeling toegepast. Braken en maagspoelen kan waardevol zijn de eerste uren na orale inname. Ciclosporine is onvoldoende dialyseerbaar en wordt door hemoperfusie op actieve kool niet goed geëlimineerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 12 februari 2024

Bladzijde : 25

Farmacotherapeutische groep: Immunosuppressiva, calcineurine remmers, (ATC code: L04AD01)

Ciclosporine (ook bekend als ciclosporine A) is een uit 11 aminozuren bestaand cyclisch polypeptide. Het is een krachtig immunosuppressivum waarvan bij dieren is aangetoond dat het de overleving van allogene transplantaten van huid, hart, nier, pancreas, beenmerg, dunne darm en long verlengt. Studies duiden erop dat ciclosporine het optreden van celgemedieerde reacties remt, inclusief afstoting van allogene transplantaten, vertraagde huidovergevoeligheid, experimentele allergische encefalomyelitis, Freund-adjuvans artritis, "graft-versus-host disease" (GVHD) en ook T-celafhankelijke antilichaamvorming. Op cellulair niveau remt ciclosporine de productie en afgifte van lymfokines, inclusief van het interleukine 2 (T-celgroeifactor, TCGF). Ciclosporine lijkt de rustende lymfocyten in de fasen G0 of G1 van de celcyclus te blokkeren en remt de antigeengetriggerde afgifte van lymfokines door geactiveerde T-lymfocyten.

Alles wijst erop dat ciclosporine een specifiek en reversibel effect op de lymfocyten heeft. In tegenstelling tot cytostatica onderdrukt ciclosporine de hematopoïese niet en heeft het geen enkele invloed op de functie van de fagocyten.

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van ciclosporine worden de piekbloedconcentraties bereikt na 1 tot 2 uur. De absolute orale biologische beschikbaarheid na toediening van ciclosporine (gemicroemulgeerde formulering) is 20 tot 50%. De absorptie van ciclosporine is variabel en kan worden beïnvloed door voedselinname. Een daling van de AUC en Cmax met ongeveer 13 en 33% werd waargenomen als ciclosporine (gemicroemulgeerde formulering) werd toegediend met een vetrijke maaltijd. De relatie tussen de toegediende dosis en de blootstelling (AUC) van ciclosporine is lineair binnen het therapeutische dosisbereik. De interindividuele en intraindividuele variabiliteit van de AUC en Cmax is ongeveer 10-20%.

Ciclosporine (gemicroemulgeerde formulering) administratie resulteert in een 59% hogere Cmax en ongeveer 29% hogere biologische beschikbaarheid dan een formulering gebaseerd op ciclosporine-olie. De beschikbare gegevens wijzen erop dat na een 1:1 switch van ciclosporine formulering op basis

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 26

van olie zachte gelatinecapsules naar ciclosporine gemicroemulgeerde formulering zachte gelatinecapsules dalconcentraties in volbloed vergelijkbaar zijn en binnen het gewenste therapeutische bereik blijven. Ciclosporine (gemicroemulgeerde formulering) administratie verbetert dosis lineariteit in ciclosporine blootstelling (AUCB). Het zorgt voor een consistentere absorptie profiel met minder invloed van gelijktijdige inname van voedsel of van dagritme dan ciclosporine-olie gebaseerde formulering.

Distributie

Ciclosporine verdeelt zich grotendeels over de weefsels buiten de bloedmassa, met een gemiddeld schijnbaar distributievolume van 3,5 l/kg. In het bloed worden 33 tot 47% teruggevonden in het plasma, 4 tot 9% in de lymfocyten, 5 tot 12% in de granulocyten en 41 tot 58% in de erythrocyten. In het plasma bindt ciclosporine zich voor 90% aan de eiwitten, voornamelijk aan de lipoproteïnen.

Biotransformatie

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

Eliminatie

De uitscheiding gebeurt hoofdzakelijk via de gal en slechts 6 % van de orale dosis wordt via de urine uitgescheiden; slechts 0,1% in onveranderde vorm.

De gerapporteerde gegevens over de terminale eliminatiehalfwaardetijd van ciclosporine variëren sterk afhankelijk van de gebruikte test en de doelpopulatie. De terminale halfwaardetijd varieerde van 6,3 uur bij gezonde vrijwilligers tot 20,4 uur bij patiënten met een ernstige leverziekte (zie rubrieken 4.2 en 4.4). De eliminatiehalfwaardetijd bij patiënten met een niertransplantaat was ongeveer 11 uur, met een spreiding van 4 tot 25 uur.

Speciale populaties

Patiënten met een nierfunctiestoornis

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis

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

Pediatrie patiënten

CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 27

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werd voor ciclosporine geen bewijs gevonden van teratogene effecten met orale toediening bij ratten en konijnen (tot 300 mg/kg/dag). Ciclosporine was embryo- en foetotoxisch zoals blijkt uit een verminderd foetusgewicht samen met gerelateerde groeivertraging van het skelet. De concentraties zonder waargenomen effect (no-observed-effect level, NOEL) waren onder de maximaal aanbevolen dosis voor de mens (MRHD) op basis van het lichaamsoppervlak (BSA). Zwangere ratten die 6 en 12 mg/kg/dag intraveneus ciclosporine kregen (onder de MRHD op basis van BSA), hadden foetussen met een verhoogde incidentie van ventriculair septumdefect.

In twee gepubliceerde onderzoeken, vertoonden konijnen die *in utero* werden blootgesteld aan ciclosporine (10 mg/kg/dag subcutaan) een verminderd aantal nefronen, nierhypertrofie, systemische hypertensie en progressieve nierinsufficiënte tot een leeftijd van 35 weken. Deze bevindingen werden niet aangetoond bij andere species en de relevantie ervan voor mensen is niet bekend.

In een peri- en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten verhoogde ciclosporine pre- en postimplantatie mortaliteit van nakomelingen en verminderde lichaamsgewichtstoename van overlevende jongen bij de hoogste dosis van 45 mg/kg/dag. De NOEL is onder de MRHD op basis van BSA.

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

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

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

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 12 februari 2024

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 28

waren niet dosisafhankelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 20
Sorbitanoleaat
Lecithine
Triglyceride
Macrogolglycerol hydroxystearaat / Polyoxyl 40 gehydrogeneerde ricinusolie
Ethyllactaat

Bestanddelen van de capsulewand:

Gelatine
Glycerol
Zwart ijzeroxide (E172)
Titaniumdioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Niet invriezen of in de koelkast bewaren.

De capsules moeten in de blisterverpakking worden bewaard tot ze nodig zijn voor gebruik. Wanneer een blisterverpakking geopend is, wordt een karakteristieke geur merkbaar. Dit is normaal en betekent niet dat er iets mis is met de capsule.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De capsules zijn beschikbaar in blisterverpakking van dubbelzijdige aluminiumbedekking die bestaat uit een aluminium bodemfolie en een aluminium bedekkende folie. Ze bevinden zich in een bedrukt kartonnen doosje. Ciclosporine Teva 25 mg en 100 mg capsules zijn beschikbaar in doosjes met 30, 50 of 60 capsules per doosje.

**CICLOSPORINE TEVA 25 MG
CICLOSPORINE TEVA 100 MG
zachte capsules**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 12 februari 2024

Bladzijde : 29

Niet alle genoemde verpakkingen worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten

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

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET INDE HANDEL BRENGEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

Ciclosporine Teva 25 mg: RVG 34435
Ciclosporine Teva 100 mg: RVG 34437

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 april 2007
Datum van laatste verlenging: 28 januari 2012

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.5 t/m 4.8 en 5.3: 15 april 2024

0224.15v.JK