

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sandimmun® 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg/ml. Jede 1-ml-Ampulle enthält 50 mg Ciclosporin. Jede 5-ml-Ampulle enthält 250 mg Ciclosporin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ethanol: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält circa 34 Vol.-% Ethanol (27,8 % m/V Ethanol).

Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl: 650 mg/ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klares, braun-gelbes öliges Konzentrat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Anwendung bei Transplantationen

Organtransplantation

Prophylaxe einer Abstoßung allogener Transplantate nach Organtransplantation.

Behandlung einer zellulären Transplantatabstoßung bei Patienten, die zuvor bereits andere Immunsuppressiva erhalten haben.

Knochenmarktransplantation

Prophylaxe einer Transplantatabstoßung nach allogener Knochenmark- und Stammzelltransplantation.

Prophylaxe oder Behandlung einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die nachstehenden Dosisbereiche für die Verabreichung sollen lediglich als Richtlinien gelten.

Sandimmun sollte nur von oder in enger Zusammenarbeit mit Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der immunsuppressiven Therapie und/oder der Organtransplantation haben.

Transplantation

Organtransplantation

Die empfohlene Dosis von Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist ungefähr ein Drittel der entsprechenden oralen Dosis und es wird empfohlen, die Patienten so schnell wie möglich auf eine orale Therapie umzustellen.

Als Referenz beträgt die initiale orale Dosis von Sandimmun oder Sandimmun Optoral 10 bis 15 mg/kg, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen, die innerhalb von 12 Stunden vor der Operation verabreicht werden sollte. Diese Dosis sollte als Tagesdosis für 1 bis 2 Wochen nach der Operation beibehalten werden und allmählich anhand der Blutspiegel gemäß lokalen immunsuppressiven Protokollen reduziert werden, bis eine empfohlene Er-

haltungsdosis von etwa 2 bis 6 mg/kg in zwei getrennten Einzeldosen erreicht ist.

Wenn oral verabreichtes Sandimmun oder Sandimmun Optoral gemeinsam mit anderen Immunsuppressiva (z. B. mit Kortikosteroiden oder als Teil einer Dreifach- oder Vierfachkombination) angewendet wird, können niedrigere Dosen (z. B. 3 bis 6 mg/kg in zwei getrennten Einzeldosen als Initialtherapie) verabreicht werden.

Knochenmarktransplantation

Die Initialdosis sollte am Tag vor der Transplantation verabreicht werden. In den meisten Fällen wird für diesen Zweck vorzugsweise Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung angewendet. Die empfohlene intravenöse Dosis ist 3 bis 5 mg/kg. Die Infusion wird in dieser Dosierung in der Zeit unmittelbar nach der Transplantation bis zu 2 Wochen lang fortgesetzt, bevor eine Umstellung auf eine orale Erhaltungstherapie mit Sandimmun oder Sandimmun Optoral in oralen Tagesdosen von etwa 12,5 mg/kg in zwei getrennten Dosen erfolgt.

Die Erhaltungstherapie sollte über mindestens 3 Monate (und vorzugsweise über 6 Monate) fortgesetzt werden, bevor die Dosis nach bis zu 1 Jahr nach der Transplantation allmählich auf null reduziert wird.

Falls oral verabreichtes Sandimmun oder Sandimmun Optoral als Initialtherapie eingesetzt wird, beträgt die empfohlene Tagesdosis 12,5 bis 15 mg/kg in zwei getrennten Dosen beginnend am Tag vor der Transplantation.

Höhere Dosen von oral verabreichtem Sandimmun oder Sandimmun Optoral oder eine Anwendung von Sandimmun zur intravenösen Therapie könnten bei Vorliegen gastrointestinaler Störungen, die die Resorption beeinträchtigen, notwendig sein.

Bei einigen Patienten kann es nach dem Absetzen von Ciclosporin zu einer GvHD kommen, diese spricht aber üblicherweise gut auf eine Wiederaufnahme der Therapie an. In solchen Fällen sollte eine Initialdosis von 10 bis 12,5 mg/kg verabreicht werden, gefolgt von einer täglichen oralen Verabreichung der Erhaltungsdosis, die sich zuvor als zufriedenstellend erwiesen hatte. Niedrigere Dosen von Sandimmun sollten zur Behandlung von leichter, chronisch verlaufender GvHD eingesetzt werden.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Alle Indikationen

Ciclosporin unterliegt nur einer minimalen Elimination über die Nieren und die Pharmakokinetik ist daher durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht weitgehend beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.2). Allerdings ist aufgrund seines nephrotoxischen Potenzials (siehe Abschnitt 4.8) eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion zu empfehlen (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Ciclosporin unterliegt einer umfassenden Metabolisierung in der Leber. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kann ein

ungefähr 2- bis 3-facher Anstieg der Ciclosporin-Exposition beobachtet werden. Eine Dosisreduktion kann bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung erforderlich sein, um die erzielten Blutspiegel innerhalb des empfohlenen Zielbereichs zu halten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) und es wird empfohlen, die Ciclosporin-Blutspiegel zu überwachen, bis stabile Werte erreicht worden sind.

Kinder und Jugendliche

In klinische Studien waren auch Kinder ab einem Alter von 1 Jahr eingeschlossen. In einigen Studien benötigten und vertrugen Kinder und Jugendliche höhere Dosen von Ciclosporin pro kg Körpergewicht als die bei Erwachsenen eingesetzten.

Eine Anwendung von Sandimmun bei Kindern außerhalb der Transplantationsindikationen mit Ausnahme des nephrotischen Syndroms kann nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (Alter 65 Jahre und älter)

Die Erfahrung mit Sandimmun bei älteren Patienten ist beschränkt.

In klinischen Studien mit Ciclosporin bei rheumatoider Arthritis bestand nach 3 bis 4 Monaten Therapie bei Patienten ab 65 Jahren oder älter eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine systolische Hypertonie unter Therapie oder für einen Anstieg der Serumkreatininwerte $\geq 50\%$ über die jeweiligen Ausgangswerte.

Die Dosis für einen älteren Patienten sollte mit Vorsicht gewählt werden, wobei üblicherweise im niedrigen Dosisbereich begonnen werden sollte und zwar unter Berücksichtigung der vermehrten Häufigkeit von eingeschränkter Leber-, Nieren- oder Herzfunktion und von Begleitkrankheiten oder -therapien sowie eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Geeignete Behältnisse für die Infusionslösung werden in Abschnitt 6.2 genannt.

Aufgrund des Risikos einer Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4) ist der Gebrauch von Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nur für organtransplantierte Patienten vorgesehen, die nicht in der Lage sind, das Arzneimittel oral einzunehmen (z. B. kurz nach einer Operation) oder bei denen die Absorption von oralen Darreichungsformen aufgrund von vorübergehenden gastrointestinalen Beschwerden beeinträchtigt ist. In diesen Fällen wird empfohlen, so bald wie möglich auf eine orale Gabe umzustellen. Ein anderer bekannter Einsatz des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung ist die Initialtherapie bei Patienten, die sich einer Knochenmarktransplantation unterziehen.

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist 1:20 bis 1:100 mit normaler Kochsalzlösung oder 5%iger Glukoselösung zu verdünnen und als langsame intravenöse Infusion über 2 bis 6 Stunden zu diffundieren.

Sobald eine Ampulle geöffnet wurde, sollte der Inhalt umgehend verbraucht werden. Nicht verbrauchte Infusionslösung muss nach 24 Stunden verworfen werden.

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung bzw. der Anwendung des Arzneimittels

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kombination mit Produkten, die *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

Kombination mit Arzneimitteln, die Substrate des Multidrug-Efflux-Transporter-P-Glycoproteins (P-gp) oder der Organo-Anion-Transporter-Proteine (OATP) sind und für die erhöhte Plasmakonzentrationen mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Ereignissen verbunden sind, z. B. Bosentan, Dabigatran-Etexilat und Aliskiren (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ärztliche Überwachung

Sandimmun darf nur von Ärzten verschrieben werden, die über Erfahrung auf dem Gebiet der immunsuppressiven Therapie verfügen und eine entsprechende Nachkontrolle einschließlich regelmäßiger und vollständiger körperlicher Untersuchungen, Blutdruckmessungen und Kontrollen der Laborsicherheitsparameter gewährleisten können. Transplantationspatienten, die dieses Arzneimittel erhalten, sind in Einrichtungen zu betreuen, die über entsprechende Labors und unterstützende medizinische Ausrüstung verfügen. Der für die Erhaltungs-therapie verantwortliche Arzt muss umfassend über die weitere Kontrolle und Betreuung des Patienten informiert werden.

Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl und anaphylaktische Reaktionen

Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl, welches anaphylaktische Reaktionen nach einer intravenösen Anwendung auslösen kann. Diese Reaktionen können sich äußern als Hitzegefühl mit zeitweiligem Erröten des Gesichts und des Oberkörpers, nicht kardiogenes Lungenödem mit akuter respiratorischer Insuffizienz, Luftnot, Keuchen, Blutdruckveränderungen und Tachykardie. Besondere Vorsicht ist daher bei Patienten erforderlich, die vor Kurzem ein Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl-haltiges Präparat (z. B. Präparate, die Cremophor® EL enthalten) als Injektion oder Infusion erhalten haben oder bei Patienten mit allergischer Krankheitsbereitschaft. Patienten, die Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhalten, sollten daher während der ersten 30 Minuten nach Infusionsbeginn kontinuierlich und danach in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

Im Falle einer anaphylaktischen Reaktion muss die Infusion abgebrochen werden.

Eine wässrige Adrenalin-Lösung (1:1000) sollte während der Infusion zur Verfügung stehen und gleichzeitig sollte die Möglichkeit einer Sauerstoffbehandlung gegeben sein. Die vorbeugende Anwendung von Antihistaminika (H₁- und H₂-Blocker) vor der Infusionsbehandlung mit Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung hat erfolgreich dazu geführt, das Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen zu verhindern.

Lymphome und andere Malignome

Wie auch andere Immunsuppressiva erhöht Ciclosporin das Risiko für die Entwicklung von Lymphomen und anderen Malignomen, besonders solchen der Haut. Das erhöhte Risiko scheint eher mit dem Ausmaß und der Dauer der Immunsuppression in Zusammenhang zu stehen als mit der Verwendung eines spezifischen Wirkstoffs.

Daher sollte eine Behandlung, bei der mehrere Immunsuppressiva (einschließlich Ciclosporin) kombiniert werden, mit Vorsicht verwendet werden, da dies zu lymphoproliferativen Erkrankungen und soliden Tumoren führen kann, für die in einigen Fällen ein tödlicher Ausgang berichtet wurde.

Angesichts des potenziellen Risikos von Hautmalignomen sind Patienten unter Behandlung mit Sandimmun, insbesondere jene mit einer Behandlung auf Psoriasis oder atopische Dermatitis, darauf hinzuweisen, übermäßige Sonneneinstrahlung ohne entsprechenden Schutz zu vermeiden; diese Patienten sollten auch keine gleichzeitige UVB-Bestrahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.

Infektionen

Wie andere Immunsuppressiva erhöht Ciclosporin die Anfälligkeit der Patienten für die Entwicklung verschiedener bakterieller, parasitärer, viraler und Pilzinfektionen, in vielen Fällen mit opportunistischen Pathogenen. Eine Aktivierung von latenten Infektionen mit Polyomavirus, die zu einer Polyomavirus-assoziierten Nephropathie (PVAN), insbesondere zu BK-Virus-Nephropathie, oder zu JC-Virus-assoziiierter progressiver multifokaler Leukoencephalopathie führen können, wurde bei mit Ciclosporin behandelten Patienten beobachtet. Solche Erkrankungen stehen häufig mit einer hohen immunsuppressiven Gesamtbelastung in Zusammenhang und müssen bei der Differentialdiagnose bei immunsupprimierten Patienten mit sich verschlechternder Nierenfunktion oder neurologischen Symptomen berücksichtigt werden. Es wurden auch Fälle mit schwerwiegendem und/oder tödlichem Ausgang berichtet. Es sollten in diesen Fällen wirksame vorbeugende und therapeutische Strategien eingesetzt werden, vor allem bei Patienten mit einer langfristigen immunsuppressiven Kombinationstherapie.

Nierentoxizität

Eine Erhöhung von Serumkreatinin und Harnstoff, eine häufige und potenziell schwerwiegende Komplikation, kann bei einer Behandlung mit Sandimmun eintreten. Diese funktionellen Veränderungen sind dosisabhängig und anfangs reversibel und sprechen üblicherweise auf eine Dosisreduktion an. Im Zuge einer Langzeittherapie kann es bei manchen Patienten zu Struk-

turveränderungen in den Nieren (z. B. interstielle Fibrose) kommen, die bei Nierentransplantatpatienten von Änderungen in der Folge einer chronischen Abstoßung unterschieden werden muss. Daher ist eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion gemäß den lokalen Richtlinien für die betreffende Indikation erforderlich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Lebertoxizität

Sandimmun kann auch zu dosisabhängigen, reversiblen Erhöhungen von Serumbilirubin und Leberenzymwerten führen (siehe Abschnitt 4.8). Es liegen auch Untersuchungsberichte sowie Spontanmeldungen über Hepatotoxizität und Leberschäden, einschließlich Cholestase, Gelbsucht, Hepatitis und Leberversagen, bei mit Ciclosporin behandelten Patienten vor. Die meisten Meldungen betrafen Patienten mit signifikanten Begleitkrankheiten, Grundkrankheiten und anderen Begleitfaktoren wie etwa infektiösen Komplikationen und Begleitmedikationen mit hepatotoxischem Potenzial. In einigen Fällen, vor allem bei Transplantationspatienten, wurde ein tödlicher Ausgang beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Eine engmaschige Überwachung der Parameter zur Bewertung der Leberfunktion ist erforderlich und im Fall von anormalen Werten muss unter Umständen die Dosis reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Ältere Patienten (Alter 65 Jahre und älter)

Bei älteren Patienten ist die Nierenfunktion besonders sorgfältig zu überwachen.

Überwachung der Ciclosporinpiegel (siehe Abschnitt 4.2)

Wenn Sandimmun bei Transplantationspatienten angewendet wird, gelten routinemäßige Kontrollen der Blutspiegel von Ciclosporin als wichtige Sicherheitsmaßnahme. Zur Überwachung der Konzentrationen von Ciclosporin in Vollblut wird bevorzugt ein spezifischer monoklonaler Antikörper (Messung der Stammsubstanz) eingesetzt; eine Methode mit HPLC (Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie), die ebenfalls die Stammsubstanz misst, kann auch eingesetzt werden. Falls die Werte im Serum oder Plasma bestimmt werden, ist nach einem Standardtrennprotokoll (Zeit und Temperatur) vorzugehen. Zur anfänglichen Überwachung bei Lebertransplantationspatienten kann entweder der spezifische monoklonale Antikörper eingesetzt werden oder es sollten parallel Messungen mit dem spezifischen monoklonalen Antikörper und dem nicht-spezifischen monoklonalen Antikörper durchgeführt werden, um eine Dosierung sicherzustellen, die eine entsprechende Immunsuppression gewährleistet.

Hypertonie

Eine regelmäßige Überwachung des Blutdrucks während der Therapie mit Sandimmun ist erforderlich. Falls Hypertonie auftritt, ist eine entsprechende antihypertensive Therapie einzuleiten. Es sollte bevorzugt ein Antihypertensivum eingesetzt werden, das die Pharmakokinetik von Ciclosporin nicht beeinträchtigt, wie etwa Israpidin (siehe Abschnitt 4.5).

Erhöhung der Blutlipide

Da Berichte vorliegen, dass Sandimmun eine leichte und reversible Erhöhung der Blutlipide induzieren kann, ist es ratsam, Messungen der Blutlipidwerte vor Beginn der Therapie und nach dem ersten Behandlungsmonat durchzuführen. Falls erhöhte Lipidwerte festgestellt werden, ist eine fettarme Diät oder bei Bedarf eine entsprechende Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen.

Hyperkaliämie

Ciclosporin erhöht das Risiko von Hyperkaliämie, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung. Es ist auch entsprechende Vorsicht geboten, wenn Ciclosporin gemeinsam mit kaliumsparenden Arzneimitteln (z. B. kaliumsparenden Diuretika, ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten) oder kaliumhaltigen Arzneimitteln angewendet wird, sowie auch bei Patienten mit einer kaliumreichen Diät. Unter solchen Umständen ist eine Kontrolle der Kaliumwerte ratsam.

Hypomagnesiämie

Ciclosporin verstärkt die Clearance von Magnesium. Dies kann daher zu einer symptomatischen Hypomagnesiämie führen, insbesondere in der Peritransplantationsphase. Eine Kontrolle der Magnesiumkonzentrationen im Serum wird daher in der Peritransplantationsphase empfohlen, vor allem bei Vorliegen neurologischer Symptome/Zeichen. Bei Bedarf kann eine Magnesiumsubstitution in Erwägung gezogen werden.

Hyperurikämie

Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit Hyperurikämie geboten.

Attenuierte Lebendimpfstoffe

Während der Behandlung mit Ciclosporin können Impfungen weniger wirksam sein. Eine Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wechselwirkungen

Mit Vorsicht sollte bei der gleichzeitigen Verabreichung von Ciclosporin mit Arzneimitteln vorgegangen werden, die wesentlich die Ciclosporin-Plasmakonzentrationen durch Hemmung oder Induktion von CYP3A4 und/oder P-gp erhöhen oder senken können (siehe Abschnitt 4.5).

Die Nierentoxizität sollte überwacht werden, wenn die Gabe von Ciclosporin zusammen mit Wirkstoffen erfolgt, die die Ciclosporinspiegel erhöhen, oder mit Wirkstoffen, die eine nephrotoxische Synergie aufweisen (siehe Abschnitt 4.5). Der klinische Zustand des Patienten sollte engmaschig überwacht werden. Es können eine Überwachung der Ciclosporin-Blutspiegel und eine Anpassung der Ciclosporin-Dosis erforderlich sein.

Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin und Tacrolimus sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Ciclosporin hemmt CYP3A4, das Multidrug-Efflux-Transporter-P-gp und die Organo-Anion-Transporter-Proteine (OATP) und kann die Plasmakonzentration gleichzeitig angewendeter Medikamente, die Substrate dieses Enzyms und/oder dieser Transporter sind, erhöhen.

Es sollte mit Vorsicht vorgegangen werden, wenn Ciclosporin zusammen mit solchen Arzneimitteln verabreicht wird oder eine gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Ciclosporin erhöht die Exposition von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine). Wenn gleichzeitig mit Ciclosporin verabreicht, sollte gemäß den Empfehlungen der Produktinformation die Dosierung von Statinen reduziert oder die gleichzeitige Anwendung bestimmter Statine sollte vermieden werden. Eine Statin-Therapie muss vorübergehend ausgesetzt oder abgebrochen werden bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Myopathie oder bei Patienten mit Risikofaktoren, die für eine schwere Nierenschädigung einschließlich Nierenversagen infolge einer Rhabdomyolyse prädisponiert sind (siehe Abschnitt 4.5).

Nach der gleichzeitigen Anwendung von Ciclosporin und *Lercanidipin* war die AUC von Lercanidipin um das 3-Fache erhöht und die AUC von Ciclosporin stieg um 21 % an. Daher sollte die gleichzeitige Kombination von Ciclosporin und Lercanidipin vermieden werden. Die Verabreichung von Ciclosporin 3 Stunden nach Lercanidipin ergab keine Änderung der Lercanidipin-AUC, aber die Ciclosporin-AUC erhöhte sich um 27 %. Folglich sollte diese Kombination mit Vorsicht in einem Intervall von mindestens 3 Stunden verabreicht werden.

Anwendung bei Kindern in anderen Indikationen als Transplantationen

Abgesehen von der Behandlung von nephrotischem Syndrom liegen keine entsprechenden Erfahrungen mit Sandimmun bei Kindern vor. Eine Anwendung bei Kindern unter 16 Jahren außerhalb der Transplantationsindikationen mit Ausnahme des nephrotischen Syndroms kann daher nicht empfohlen werden.

Spezielle sonstige Bestandteile: Polyoxyl-35-hydriertes Rizinusöl

Sandimmun enthält Polyoxyl-35-hydriertes Rizinusöl, das schwere allergische Reaktionen verursachen kann.

Spezielle sonstige Bestandteile: Ethanol

Sandimmun enthält 278 mg Alkohol (Ethanol) pro ml entsprechend 34,4 % v/v. Eine Dosis von 100 mg Sandimmun enthält 556 mg Ethanol, was nahezu 14 ml Bier oder 6 ml Wein entspricht. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittelwechselwirkungen

Es wurden für viele Arzneimittel Wechselwirkungen mit Ciclosporin beschrieben. Die Arzneimittel, für die solche Wechselwirkungen entsprechend bestätigt werden konnten und welche auch als klinisch relevant erachtet werden, werden nachstehend aufgeführt.

Für verschiedene Wirkstoffe ist bekannt, dass sie die Konzentration von Ciclosporin im Plasma oder im Vollblut erhöhen oder vermindern, üblicherweise durch Hemmung oder Induktion von Enzymen, die an der Metabolisierung von Ciclosporin beteiligt sind, insbesondere CYP3A4.

Ciclosporin ist ebenfalls ein Inhibitor von CYP3A4, des Multidrug-Efflux-Transporter-P-gp und der Organo-Anion-Transporter-Proteine (OATP) und kann die Plasmaspiegel von Begleitmedikationen erhöhen, die Substrate dieses Enzyms und/oder der Transporter sind.

Arzneimittel können die Bioverfügbarkeit von Ciclosporin erhöhen oder vermindern. Bei Transplantationspatienten ist eine häufige Messung der Ciclosporinspiegel erforderlich und wenn notwendig eine Dosisanpassung durchzuführen, besonders während des Beginns oder des Absetzens von Begleitmedikation. Bei Nicht-Transplantationspatienten ist das Verhältnis zwischen Blutspiegel und klinischem Effekt weniger gut bekannt. Wenn Arzneimittel, die die Ciclosporinspiegel erhöhen, gleichzeitig verabreicht werden, sind eine häufige Überprüfung der Nierenfunktion und eine sorgfältige Überwachung der Ciclosporin bezogenen Nebenwirkungen geeigneter als eine Messung der Blutspiegel.

Arzneimittel, die die Konzentrationen von Ciclosporin vermindern

Alle Induktoren des CYP3A4 und/oder des P-gp können voraussichtlich die Ciclosporinspiegel vermindern. Beispiele für Arzneimittel, die die Konzentrationen von Ciclosporin vermindern, sind:

Barbiturate, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Nafcillin, intravenöses Sulfadimidin, Probuco, Orlistat, *Hypericum perforatum* (Johanniskraut), Ticlopidin, Sulfinpyrazon, Terbinafin, Bosentan.

Produkte, die *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) enthalten, dürfen aufgrund des Risikos verminderter Ciclosporin-Blutspiegel und der dadurch reduzierten Wirkung nicht gleichzeitig mit Sandimmun angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Rifampicin induziert den intestinalen und hepatischen Metabolismus von Ciclosporin. Die Ciclosporin-Dosen müssen während der gleichzeitigen Verabreichung eventuell auf das 3- bis 5-Fache erhöht werden.

Octreotid vermindert die orale Resorption von Ciclosporin und eine 50%ige Erhöhung der Ciclosporin-Dosis oder ein Wechsel zu einer intravenösen Gabe kann erforderlich sein.

Arzneimittel, die die Konzentrationen von Ciclosporin erhöhen

Alle Hemmer des CYP3A4 und/oder des P-gp können zu erhöhten Ciclosporinspiegeln führen. Beispiele sind:

Nicardipin, Metoclopramid, orale Kontrazeptiva, Methylprednisolon (hoch dosiert), Allopurinol, Cholinsäure und Derivate, Proteaseinhibitoren, Imatinib, Colchicin, Nefazodon.

Makrolid-Antibiotika: *Erythromycin* kann die Ciclosporin-Konzentration um das 4- bis 7-Fache erhöhen, manchmal resultierend in einer Nephrotoxizität. *Clarithromycin* kann die Ciclosporin-Exposition verdoppeln. *Azithromycin* erhöht die Ciclosporinspiegel um circa 20 %.

Azol-Antimykotika: *Ketoconazol*, *Fluconazol*, *Itraconazol* und *Voriconazol* können die Ciclosporin-Exposition mehr als verdoppeln.

Verapamil erhöht die Ciclosporin-Blutkonzentration um das 2- bis 3-Fache.

Die gleichzeitige Gabe von *Telaprevir* resultierte in einer 4,64-fach erhöhten Ciclosporin-normalisierten-Dosis-Exposition (AUC).

Amiodaron erhöht wesentlich die Ciclosporin-Plasmakonzentration gleichzeitig mit einem Anstieg des Serumkreatinins. Diese Wechselwirkung kann noch lange Zeit nach dem Absetzen von Amiodaron auftreten, da Amiodaron eine sehr lange Halbwertszeit hat (circa 50 Tage).

Danazol erhöht die Ciclosporin-Blutkonzentration um circa 50 %.

Diltiazem (bei Dosen von 90 mg/Tag) kann die Ciclosporin-Plasmakonzentration um bis zu 50 % erhöhen.

Imatinib kann die Ciclosporin-Exposition und C_{max} um circa 20 % erhöhen.

Cannabidiol (P-gp-Inhibitor): Es liegen Berichte über erhöhte Blutspiegel eines anderen Calcineurin-Inhibitors während der gleichzeitigen Anwendung mit Cannabidiol vor. Diese Wechselwirkung kann aufgrund der Hemmung des intestinalen P-gp-Effluxes auftreten, was zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit des Calcineurin-Inhibitors führt. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin und Cannabidiol Vorsicht geboten, und es sollte eine engmaschige Überwachung auf Nebenwirkungen stattfinden. Bei Transplantatempfängern ist der Talspiegel von Ciclosporin im Vollblut zu überwachen und die Ciclosporin-Dosis gegebenenfalls anzupassen. Bei nicht transplantierten Patienten sollte eine Überwachung der Ciclosporin-Blutspiegel, gegebenenfalls mit Dosisanpassung, in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Für die gleichzeitige Einnahme von Grapefruit oder Grapefruitsaft wurde eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Ciclosporin berichtet.

Kombinationen mit einem erhöhten Risiko für Nephrotoxizität

Vorsicht ist bei der Anwendung von Ciclosporin gemeinsam mit anderen Wirkstoffen mit nephrotoxischen Wirkungen geboten, wie etwa: *Aminoglykoside (einschließlich Gentamicin, Tobramycin), Amphotericin B, Ciprofloxacin, Vancomycin, Trimethoprim (+ Sulfamethoxazol), Fibrat Säurederivate (z. B. Bezafibrat, Fenofibrat), NSAR (einschließlich Diclofenac, Naproxen, Sulindac), Mephalan, Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten (z. B. Cimetidin, Ranitidin), Methotrexat (siehe Abschnitt 4.4).*

Während der gleichzeitigen Gabe von Arzneimitteln, die eine nephrotoxische Synergie aufweisen, soll eine enge Überwachung der Nierenfunktion durchgeführt werden. Wenn eine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion auftritt, soll die Dosierung des gleichzeitig verabreichten Arzneimittels reduziert werden oder eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin und Tacrolimus sollte aufgrund des Risikos einer Nephrotoxizität und einer pharmakokinetischen Wechselwirkung über CYP3A4 und/oder P-gp vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Auswirkungen der DAA-Therapie

Die Pharmakokinetik von Ciclosporin kann durch Veränderungen der Leberfunktion während der DAA-Therapie beeinflusst werden, die mit der Freisetzung des HCV-Virus zusammenhängen. Eine genaue Überwachung und mögliche Dosisanpassung von Ciclosporin sind notwendig, um eine anhaltende Wirksamkeit zu gewährleisten.

Ciclosporin-Effekte auf andere Arzneimittel

Ciclosporin ist ein Hemmer von CYP3A4, des Multidrug-Efflux-Transporter-P-gp und der Organo-Anion-Transporter-Proteine (OATP). Die gleichzeitige Anwendung von Medikamenten mit Ciclosporin, die Substrate von CYP3A4, P-gp und OATP sind, kann die Plasmaspiegel der gleichzeitig verabreichten Medikationen, die Substrate dieses Enzyms und/oder dieses Transporters sind, erhöhen.

Im Folgenden sind einige Beispiele aufgeführt:

Ciclosporin kann die Clearance von *Digoxin, Colchicin, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statine)* und Etoposid verringern. Wenn eines dieser Arzneimittel gleichzeitig mit Ciclosporin verwendet wird, ist eine enge klinische Überwachung erforderlich um die Früherkennung von toxischen Manifestationen des Arzneimittels, gefolgt von einer Verringerung der Dosierung oder deren Absetzen, zu ermöglichen. Wenn gleichzeitig mit Ciclosporin verabreicht, sollte gemäß den Empfehlungen ihrer Produktinformation die Dosierung von Statinen reduziert und die gleichzeitige Anwendung bestimmter Statine sollte vermieden werden. Expositionsveränderungen von häufig verwendeten Statinen mit Ciclosporin sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Eine Statin-Therapie muss vorübergehend ausgesetzt oder abgebrochen werden bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Myopathie oder Patienten mit Risikofaktoren prädisponiert für schwere renale Verletzungen, einschließlich Nierenversagen, sekundär zu Rhabdomyolyse.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Expositionsveränderungen von häufig verwendeten Statinen mit Ciclosporin

Statin	Erhältliche Dosen	Änderung in der Exposition mit 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

Bei gemeinsamer Anwendung von Ciclosporin mit Lercanidipin wird Vorsicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Nach gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin und Aliskiren, ein P-gp-Substrat, war die C_{max} von Aliskiren um etwa das 2,5-Fache erhöht und die AUC um etwa das 5-Fache. Das pharmakokinetische Profil von Ciclo-

sporin wurde hingegen nicht signifikant verändert. Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin und Aliskiren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der P-gp-hemmenden Aktivität von Ciclosporin wird eine gleichzeitige Anwendung mit Dabigatran Etxelat nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).

Eine Anwendung von *Nifedipin* gemeinsam mit Ciclosporin kann zu einer erhöhten Rate von Gingivahyperplasie im Vergleich zu jener mit alleiniger Anwendung von Ciclosporin führen.

Für die gemeinsame Anwendung von *Diclofenac* und Ciclosporin wurde ein signifikanter Anstieg der Bioverfügbarkeit von Diclofenac beschrieben – mit der möglichen Konsequenz einer reversiblen Nierenfunktionsbeeinträchtigung. Die Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Diclofenac ist höchstwahrscheinlich durch eine Verminderung seines hohen First-Pass-Effekts bedingt. Wenn NSARs mit einem geringen First-Pass-Effekt (z. B. Acetylsalicylsäure) gemeinsam mit Ciclosporin gegeben werden, ist keine Erhöhung ihrer Bioverfügbarkeit zu erwarten.

Erhöhungen von Serumkreatinin wurden in Studien mit *Everolimus* oder *Sirolimus* in Kombination mit voll dosiertem Ciclosporin zur Mikroemulsion beobachtet. Diese Wirkung ist häufig nach einer Dosisreduktion von Ciclosporin reversibel. Everolimus und Sirolimus hatten nur geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ciclosporin. Eine gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin erhöhte die Blutspiegel von Everolimus und Sirolimus signifikant.

Vorsicht ist bei einer gemeinsamen Anwendung mit *kaliumsparenden Arzneimitteln (z. B. kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten)* oder *kaliumhaltigen Arzneimitteln* geboten, da diese zu einer signifikanten Erhöhung von Serumkalium führen können (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin kann die Plasmakonzentrationen von *Repaglinid* erhöhen und so zu einem erhöhten Risiko von Hypoglykämie führen.

Die gleichzeitige Gabe von *Bosentan* und Ciclosporin bei gesunden Probanden erhöht die Bosentan-Exposition mehrfach und es gab eine Abnahme der Ciclosporin-Exposition um 35 %. Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin mit Bosentan wird nicht empfohlen (siehe Seite 3, Unterabschnitt „Arzneimittel, die die Konzentrationen von Ciclosporin vermindern“ und Abschnitt 4.3).

Die Verabreichung von Mehrfachdosen von *Ambrisentan* und Ciclosporin bei gesunden Probanden führte zu einer Erhöhung der Exposition mit Ambrisentan um etwa das 2-Fache, während sich die Exposition mit Ciclosporin geringfügig erhöhte (etwa 10 %).

Eine signifikant erhöhte Exposition gegenüber *Anthrazyklin-Antibiotika (z. B. Doxorubicin, Mitoxantron, Daunorubicin)* wurde bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen bei gleichzeitiger intravenöser Gabe von Anthrazyklin-Antibiotika und sehr hohen Dosen von Ciclosporin beobachtet.

Während der Behandlung mit Ciclosporin können Impfungen weniger wirksam sein. Eine Anwendung von attenuierten Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

Wechselwirkungen, die zu einer Verringerung anderer Arzneimittelspiegel führen

Bei Transplantationspatienten kann die gleichzeitige Verabreichung von Ciclosporin und Mycophenolat-Natrium oder Mycophenolat-Mofetil die mittlere Exposition von Mycophenolsäure im Vergleich zu anderen Immunsuppressiva um 20–50 % verringern. Diese Information sollte insbesondere im Falle einer Unterbrechung oder eines Abbruchs der Ciclosporin-Therapie in Betracht gezogen werden.

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis Ciclosporin (200 mg oder 600 mg) mit einer Einzeldosis Eltrombopag (50 mg) verringerte die AUC_{inf} von Eltrombopag im Plasma um 18 % bis 24 % und die C_{max} um 25 % bis 39 %. Eine Dosisanpassung von Eltrombopag ist im Verlauf der Behandlung in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl des Patienten möglich. Die Thrombozytenzahl sollte mindestens wöchentlich für 2 bis 3 Wochen überwacht werden, wenn Eltrombopag zusammen mit Ciclosporin angewendet wird. Entsprechend dieser Thrombozytenzahlen muss die Eltrombopag-Dosis möglicherweise erhöht werden.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine adäquaten oder gut kontrollierten klinischen Studien bei schwangeren Frauen, die Ciclosporin anwenden. Über die Anwendung von Ciclosporin bei schwangeren Patientinnen liegen aus der Zeit nach der Markteinführung nur geringe Datenmengen vor, einschließlich Transplantationsregistern und veröffentlichter Literatur, wobei die meisten Fälle von Transplantatempfängerinnen vorliegen. Bei schwangeren Frauen, die nach einer Transplantation eine Therapie mit Immunsuppressiva einschließlich Ciclosporin und Ciclosporin-haltiger Therapien erhalten, besteht ein Risiko für eine Frühgeburt (< 37 Wochen).

Studien zur embryofetalen Entwicklung (EFD) an Ratten und Kaninchen mit Ciclosporin haben bei Dosierungen unterhalb der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (MRHD), basierend auf der Körperoberfläche (KOF), eine embryofetale Toxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Sandimmun sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus. Der Gehalt an Ethanol in Sandimmun ist bei schwangeren Frauen ebenfalls zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Veröffentlichte Daten aus dem *National Transplantation Pregnancy Registry* (NTPR) beschreiben Schwangerschaftsergebnisse bei Nieren- (482), Leber- (97) und Herztransplantatempfängerinnen (43), die Cyclo-

sporin erhielten. Die Daten zeigten erfolgreiche Schwangerschaften mit einer Lebendgeburtenrate von 76 % bzw. 76,9 % und 64 % bei Empfängern von Nieren-, Leber- und Herztransplantaten. Eine vorzeitige Entbindung (< 37 Wochen) wurde bei 52 %, 35 % bzw. 35 % der Nieren-, Leber- und Herztransplantatempfängerinnen berichtet.

Es wurde berichtet, dass die Häufigkeit von Fehlgeburten und schweren Geburtsfehlern mit der in der Allgemeinbevölkerung beobachteten Häufigkeit vergleichbar ist. Eine mögliche direkte Auswirkung von Ciclosporin auf Bluthochdruck, Präeklampsie, Infektionen oder Diabetes bei Müttern konnte angesichts der Beschränkungen, die mit Registern und Spontanmeldungen nach der Vermarktung verbunden sind, nicht ausgeschlossen werden.

Es liegt eine beschränkte Anzahl von Beobachtungsberichten für Kinder bis zu einem Alter von etwa 7 Jahren vor, die *in utero* Ciclosporin ausgesetzt waren. Nierenfunktion und Blutdruck waren bei diesen Kindern normal.

Stillzeit

Ciclosporin tritt in die Muttermilch über. Frauen, die mit Sandimmun behandelt werden, sollten nicht stillen, da Sandimmun möglicherweise schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Neugeborenen/Säuglingen verursachen kann. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob auf das Stillen oder auf die Behandlung mit dem Arzneimittel verzichtet werden soll. Dabei ist die Bedeutung des Nutzens des Stillens für das/den Neugeborene/Säugling und die Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter zu berücksichtigen.

Begrenzte Daten zeigten, dass das Konzentrationsverhältnis von Ciclosporin in Milch und mütterlichem Blut im Bereich von 0,17 bis 1,4 lag. Basierend auf der Milchaufnahme des Säuglings betrug die geschätzte höchste Ciclosporin-Dosis, die ein vollständig gestillter Säugling einnahm, etwa 2 % der gewichtsangepassten Dosis der Mutter.

Der Ethanolgehalt der Sandimmun-Formulierungen sollte auch bei stillenden Frauen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität

Es liegen nur beschränkte Daten zur Wirkung von Sandimmun auf die Fertilität beim Menschen vor (siehe Abschnitt 5.3). Bei männlichen und weiblichen Ratten wurden bei bis zu 15 mg/kg/Tag (unter MRHD basierend auf KOF) keine unerwünschten Auswirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sandimmun kann neurologische und visuelle Nebenwirkungen verursachen (siehe Abschnitt 4.8). Sandimmun kann einen mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Beim Führen eines Kraftfahrzeugs und beim Bedienen von Maschinen ist Vorsicht geboten.

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Sandimmun auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die primären Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden und mit der Anwendung von Ciclosporin in Zusammenhang stehen, umfassen Nierenfunktionsstörung, Tremor, Hirsutismus, Hypertonie, Diarrhoe, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen.

Viele Nebenwirkungen einer Therapie mit Ciclosporin sind dosisabhängig und sprechen auf eine Dosisreduktion an. Das Gesamtspektrum der Nebenwirkungen ist bei den verschiedenen Indikationen im Wesentlichen das gleiche; es gibt allerdings Unterschiede in der Häufigkeit und im Schweregrad. Aufgrund der nach einer Transplantation erforderlichen höheren Initialdosen und der längeren Erhaltungstherapie sind die Nebenwirkungen bei Transplantationspatienten häufiger und normalerweise auch stärker ausgeprägt als bei Patienten, die für andere Indikationen behandelt werden.

Anaphylaktoide Reaktionen wurden nach intravenöser Verabreichung beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Bei Patienten mit einer immunsuppressiven Therapie, einschließlich Ciclosporin und Ciclosporin-haltiger Therapien, besteht ein erhöhtes Risiko für Infektionen (virale, bakterielle, parasitäre oder Pilzinfektionen) (siehe Abschnitt 4.4). Es können sowohl generalisierte als auch lokale Infektionen auftreten. Ebenso können sich bestehende Infektionen verstärken und die Reaktivierung einer Polyomavirus Infektion kann zu einer Polyomavirus-assoziierten Nephropathie (PVAN) oder einer JC-Virus-assoziierten progressiven multifokalen Leukoencephalopathie (PML) führen. Es wurden Fälle mit schwerwiegendem und/oder tödlichem Ausgang berichtet.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

Bei Patienten mit einer immunsuppressiven Therapie, einschließlich Ciclosporin und Ciclosporin-haltiger Therapien, besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Lymphomen oder lymphoproliferativen Erkrankungen und anderer Malignome, insbesondere solcher der Haut. Die Häufigkeit solcher Malignome erhöht sich mit der Intensität und der Dauer der Therapie (siehe Abschnitt 4.4). Einige Malignome können tödlich verlaufen.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Nebenwirkungen aus den klinischen Studien (Tabelle 2 auf Seite 6) werden nach MedDRA-Systemorganklassen angeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst angeführt werden. Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schwe-

regrad gereiht. Zusätzlich beruht die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung auf den folgenden Definitionen (CIOMS II): sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Andere Nebenwirkungen aus der Erfahrung nach Markteinführung

Es liegen auch Berichte sowie Spontanmeldungen über Hepatotoxizität und Leberschäden, einschließlich Cholestase, Gelbsucht, Hepatitis und Leberversagen, bei mit Ciclosporin behandelten Patienten vor. Die meisten Meldungen betrafen Patienten mit signifikanten Begleitkrankheiten, Grundkrankheiten und anderen Begleitfaktoren wie etwa infektiösen Komplikationen und Begleitmedikationen mit hepatotoxischem Potenzial. In einigen Fällen, vor allem bei Transplantatpatienten, wurde ein tödlicher Ausgang beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Akute und chronische Nephrotoxizität

Bei Patienten mit einer Therapie mit einem Calcineurin-Inhibitor (CNI), einschließlich Ciclosporin und Ciclosporin-haltiger Therapien, besteht ein erhöhtes Risiko für akute oder chronische Nephrotoxizität. Es gibt Berichte aus klinischen Studien und aus der Erfahrung nach Markteinführung in Verbindung mit der Anwendung von Sandimmun. In Fällen von akuter Nephrotoxizität wurden Störungen der Homöostase, wie Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie und Hyperurikämie, berichtet. Fälle, die chronische morphologische Veränderungen beschrieben, umfassten Arteriolehyalinose, tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose (siehe Abschnitt 4.4).

Schmerzen der unteren Extremitäten

In vereinzelt Fällen wurden Schmerzen in den unteren Extremitäten in Verbindung mit Ciclosporin berichtet. Schmerzen in den unteren Extremitäten wurden auch als Teil des Calcineurin-Inhibitor-induzierten Schmerzsyndroms (Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome/CIPS) beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Klinische Studien schlossen Kinder ab einem Alter von 1 Jahr mit Standarddosierungen von Ciclosporin und einem mit jenem von Erwachsenen vergleichbaren Sicherheitsprofil ein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die orale LD₅₀ von Ciclosporin beträgt 2329 mg/kg bei Mäusen, 1480 mg/kg bei Ratten und > 1000 mg/kg bei Kaninchen.

Tabelle 2: Nebenwirkungen aus klinischen Studien

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig	Leukopenie
Gelegentlich	Thrombozytopenie, Anämie
Selten	Hämolytisch-urämisches Syndrom, mikroangiopathische hämolytische Anämie
Nicht bekannt*	Thrombotische Mikroangiopathie, thrombotische thrombozytopenische Purpura
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Hyperlipidämie
Häufig	Hyperglykämie, Anorexie, Hyperurikämie, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Tremor, Kopfschmerzen
Häufig	Konvulsionen, Parästhesie
Gelegentlich	Enzephalopathie einschließlich posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES), Zeichen und Symptome wie Konvulsionen, Verwirrtheit, Desorientiertheit, verminderte Reaktivität, Agitiertheit, Schlaflosigkeit, Sehstörungen, kortikale Blindheit, Koma, Parese und zerebelläre Ataxie
Selten	Motorische Polyneuropathie
Sehr selten	Ödem der Sehnervpapille einschließlich Papillenödem, mit möglicher Sehstörung in der Folge einer benignen intrakraniellen Hypertonie
Nicht bekannt*	Migräne
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Nicht bekannt*	Beeinträchtigung des Hörvermögens [#]
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie
Häufig	Flush
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Bauchbeschwerden/Bauchschmerzen, Diarrhoe, Gingivahyperplasie, Magengeschwüre
Selten	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	Anormale Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt*	Hepatotoxizität und Leberschäden einschließlich Cholestase, Gelbsucht, Hepatitis und Leberversagen, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig	Hirsutismus
Häufig	Akne, Hypertrichose
Gelegentlich	Allergischer Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig	Myalgie, Muskelkrämpfe
Selten	Muskelschwäche, Myopathie
Nicht bekannt*	Schmerzen der unteren Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig	Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Selten	Menstruationsstörungen, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Fieber, Müdigkeit
Gelegentlich	Ödeme, Gewichtszunahme

* Nebenwirkungen aus der Erfahrung nach Markteinführung, für die die Häufigkeit mangels eines realen Bezugswerts nicht bestimmt werden kann.

[#] Nach der Markteinführung wurde bei Patienten mit hohen Konzentrationen von Ciclosporin über eine Beeinträchtigung des Hörvermögens berichtet.

Die intravenöse LD₅₀ beträgt 148 mg/kg bei Mäusen, 104 mg/kg bei Ratten und 46 mg/kg bei Kaninchen.

Symptome

Die Erfahrung mit akuter Überdosierung von Ciclosporin ist beschränkt. Orale Ciclosporin-Dosen von bis zu 10 g (etwa 150 mg/kg) wurden mit relativ geringen klinischen Folgen wie Erbrechen, Benommenheit, Kopfschmerzen, Tachykardie sowie mäßig schwerer, reversibler Nierenfunktionsbeeinträchtigung bei einigen wenigen Patienten vertragen. Allerdings wurden nach versehentlichem parenteraler Überdosierung von Ciclosporin bei frühgeborenen Neugeborenen schwerwiegende Symptome einer Intoxikation berichtet.

Behandlung

In allen Fällen einer Überdosierung sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen ergriffen und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Forciertes Erbrechen und Magenspülung könnten in den ersten Stunden nach einer oralen Einnahme hilfreich sein. Ciclosporin ist nicht stark dialysierbar und kann auch durch Kohle-Hämoperfusion nicht ausreichend eliminiert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Calcineurin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AD01

Ciclosporin (auch unter der Bezeichnung Cyclosporin A bekannt) ist ein zyklisches Polypeptid aus 11 Aminosäuren. Es ist ein hochwirksames Immunsuppressivum, das im Tierversuch die Lebensdauer allogener Transplantate von Haut, Herz, Niere, Pankreas, Knochenmark, Dünndarm oder Lunge verlängert. Untersuchungen lassen vermuten, dass Ciclosporin die Entwicklung zellvermittelter Reaktionen hemmt, einschließlich Allotransplantat-Immunität, verzögerter kutaner Hypersensibilität, experimenteller allergischer Enzephalomyelitis, Freund-Adjuvans-Arthritis, Graft-versus-Host-Disease (GvHD) und auch T-Zellen-abhängiger Antikörperbildung. Auf zellulärer Ebene hemmt es die Bildung und Freisetzung von Lymphokinen einschließlich Interleukin 2 (T-Zellen-Wachstumsfaktor, TCGF). Ciclosporin blockiert offensichtlich auch die ruhenden Lymphozyten in der G₀- oder G₁-Phase des Zellzyklus und hemmt die durch Kontakt mit einem Antigen ausgelöste Freisetzung von Lymphokinen durch aktivierte T-Zellen.

Alle vorliegenden Daten lassen vermuten, dass Ciclosporin spezifisch und reversibel auf Lymphozyten wirkt. Im Gegensatz zu Zytostatika unterdrückt es die Hämatopoese nicht und hat keinen Einfluss auf die Funktion von Phagozyten.

Beim Menschen wurde Ciclosporin bei Organ- und Knochenmarktransplantationen erfolgreich zur Vermeidung und Behandlung von Abstoßungsreaktionen und GvHD eingesetzt. Ciclosporin wurde sowohl bei Hepatitis-C-Virus(HCV)-positiven als auch bei HCV-negativen Lebertransplantatpatienten erfolgreich angewendet. Die nützlichen Wirkungen von Ciclosporin zeigten sich auch

bei einer Reihe von anderen Erkrankungen, von denen man weiß oder annimmt, dass es sich um Autoimmunerkrankungen handelt.

Kinder und Jugendliche:

Ciclosporin ist nachweislich wirksam beim Steroidabhängigen nephrotischen Syndrom.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Ciclosporin verteilt sich hauptsächlich außerhalb des Blutvolumens, mit einem durchschnittlichen scheinbaren Verteilungsvolumen von 3,5 l/kg. Im Blut finden sich 33–47 % im Plasma, 4–9 % in den Lymphozyten, 5–12 % in den Granulozyten und 41–58 % in den Erythrozyten. Im Plasma wird Ciclosporin zu ca. 90 % an Proteine, hauptsächlich Lipoproteine, gebunden.

Biotransformation

Ciclosporin wird weitgehend metabolisiert, es sind etwa 15 Metaboliten bekannt. Der Metabolismus findet hauptsächlich in der Leber über das Cytochrom-P450-3A4 (CYP3A4) statt, und die wichtigsten Wege des Metabolismus bestehen aus Mono- und Dihydroxylierung und N-Demethylierung an verschiedene Stellen des Moleküls. Alle identifizierten Metaboliten enthalten die intakte Peptid-Struktur der Stammverbindung; einige besitzen schwache immunsuppressive Wirkung (bis zu einem Zehntel des unveränderten Arzneimittels).

Elimination

Die zur terminalen Halbwertszeit von Ciclosporin berichteten Daten zeigen je nach eingesetzter Bestimmungsmethode und Zielpopulation eine starke Variabilität. Die terminale Halbwertszeit lag in einem Bereich von 6,3 Stunden bei gesunden Probanden bis 20,4 Stunden bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung. Die Elimination erfolgt primär über die Galle, wobei nur 6 % einer oralen Dosis in den Harn ausgeschieden werden, davon weniger als 1 % in unveränderter Form (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die Eliminationshalbwertszeit bei nierentransplantierten Patienten betrug circa 11 Stunden, innerhalb eines Bereichs von 4 bis 25 Stunden.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

In einer Studie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz betrug die systemische Clearance ungefähr zwei Drittel der mittleren systemischen Clearance bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Weniger als 1 % der verabreichten Dosis wird durch Dialyse entfernt.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Ein ungefähr 2- bis 3-facher Anstieg der Ciclosporin-Exposition kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion beobachtet werden. In einer Studie an Patienten mit schwerer Lebererkrankung mit einer durch Biopsie nachgewiesenen Zirrhose betrug die terminale Halbwertszeit 20,4 Stunden (Bereich zwischen 10,8 und 48,0 Stunden) im Vergleich zu 7,4 bis 11,0 Stunden bei gesunden Probanden.

Kinder und Jugendliche

Pharmakokinetische Daten von pädiatrischen Patienten, denen Sandimmun Optoral oder Sandimmun verabreicht worden ist, sind sehr begrenzt. Bei 15 nierentransplantierten Patienten im Alter von 3–16 Jahren betrug die Clearance von Ciclosporin im Vollblut nach intravenöser Anwendung von Sandimmun 10,6 ± 3,7 ml/min/kg (Assay: Cyclo-Trac spezifischer RIA). In einer Studie mit 7 nierentransplantierten Patienten zwischen 2 und 16 Jahren betrug die Ciclosporin-Clearance 9,8–15,5 ml/min/kg. Bei 9 lebertransplantierten Patienten zwischen 0,65 und 6 Jahren betrug die Clearance 9,3 ± 5,4 ml/min/kg (Assay: HPLC). Im Vergleich zu transplantierten Erwachsenen Populationen, sind die Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen Sandimmun Optoral und Sandimmun in der Pädiatrie vergleichbar mit denen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ciclosporin zeigte bei oraler Verabreichung (bis zu 300 mg/kg/Tag) bei Ratten und Kaninchen keine Hinweise auf teratogene Wirkungen. Ciclosporin war embryo- und fetotoxisch, was sich in einem verringerten Fötusgewicht und damit verbundenen Skelettretardierungen zeigte. Die NOEL-Werte liegen unter der empfohlenen Höchstdosis für den Menschen (MRHD), basierend auf der Körperoberfläche (KOF). Die Föten von trächtigen Ratten, die 6 und 12 mg/kg/Tag Ciclosporin intravenös erhielten (unterhalb der MRHD basierend auf der KOF), zeigten eine erhöhte Inzidenz von Ventrikelseptumdefekten.

In zwei publizierten Forschungsstudien zeigten mit Ciclosporin *in utero* exponierte Kaninchen (10 mg/kg/Tag s.c.) bis zu einem Alter von 35 Wochen eine verminderte Zahl von Nephronen, renale Hypertrophie, systemische Hypertonie und progrediente Niereninsuffizienz. Diese Befunde wurden bei anderen Tiergattungen nicht beobachtet und ihre Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt. In einer peri- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten erhöhte Ciclosporin bei der höchsten Dosis von 45 mg/kg/Tag die Sterblichkeit der Nachkommen vor und nach der Implantation und verringerte die Körpergewichtszunahme der überlebenden Jungtiere. Der NOEL-Wert liegt unterhalb des MRHD-Wertes auf der Grundlage des KOF-Wertes.

In einer Fruchtbarkeitsstudie an Ratten wurden bei männlichen und weiblichen Ratten bis zu einer Dosis von 15 mg/kg/Tag (unterhalb der MRHD auf der Grundlage der KOF) keine unerwünschten Auswirkungen auf die Fertilität und Reproduktion beobachtet.

Ciclosporin wurde in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen zur Genotoxizität ohne Beweis für ein klinisch relevantes mutagenes Potenzial getestet.

Kanzerogenitätsstudien wurden an männlichen und weiblichen Ratten und Mäusen durchgeführt. In der 78-wöchigen Studie an Mäusen mit Dosen von 1, 4, und 16 mg/kg/Tag fanden sich Hinweise auf einen statistisch signifikanten Trend für

lymphozytische Lymphome bei den weiblichen Tieren und die Inzidenz von hepatozellulären Karzinomen bei den männlichen Tieren der mittleren Dosisgruppe lag signifikant über dem Kontrollwert. In der 24-monatigen Studie an Ratten mit 0,5, 2 und 8 mg/kg/Tag lag die Rate von Inselzelladenomen des Pankreas in der niedrigen Dosisgruppe signifikant über dem Kontrollwert. Hepatozelluläre Karzinome und Inselzelladenome des Pankreas waren nicht dosisabhängig.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol (wasserfrei)
Macroglyglycerolricinoleat/Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl

6.2 Inkompatibilitäten

Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Macroglyglycerolricinoleat/Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl, welches Phthalat aus Polyvinylchlorid herauslösen kann. Wenn möglich, sollen Glasbehältnisse für die Infusion verwendet werden. Plastikflaschen sollten nur verwendet werden, wenn sie den Anforderungen für „Sterile Kunststoffbehältnisse für Blut und Blutprodukte vom Menschen“ bzw. „Sterile PVC-Behältnisse für Blut und Blutprodukte vom Menschen“ des aktuellen Europäischen Arzneibuchs entsprechen. Behältnisse und Stopfen sollten frei von Silikonöl und fettigen Substanzen sein.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre
Sofort nach dem ersten Öffnen der Ampulle verbrauchen.
Sofort nach dem Verdünnen verbrauchen oder im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C) bis zu 24 Stunden, es sei denn die Verdünnung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel bedarf keiner speziellen Lagerung bezüglich der Temperatur. Die Lagerungsbedingungen nach Verdünnung und nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml und 5 ml, farblose Glasampulle (Typ I).
Klinikpackung mit 10 Ampullen mit je 1 ml.
Klinikpackung mit 10 Ampullen mit je 5 ml.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist 1:20 bis 1:100 mit normaler Kochsalzlösung oder 5%iger Glukoselösung zu verdünnen und als langsame intravenöse Infusion über 2 bis 6 Stunden zu diffundieren. Nicht verbrauchte Infusions-

lösung muss nach 24 Stunden verworfen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Straße 10
90443 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0

Medizinischer InfoService
Telefon: (09 11) 273-12 100
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: info@novartis.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

3123.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Mai 1983
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
23. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten von Deutschland/Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte verfügbar.



Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

