

**1. Bezeichnung der Arzneimittel**

Sandimmun® Optoral 10 mg Kapseln  
Sandimmun® Optoral 25 mg Kapseln  
Sandimmun® Optoral 50 mg Kapseln  
Sandimmun® Optoral 100 mg Kapseln

Wirkstoff: Ciclosporin

**2. Verschreibungsstatus/  
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

**3. Zusammensetzung der Arzneimittel**

**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Immunsuppressivum

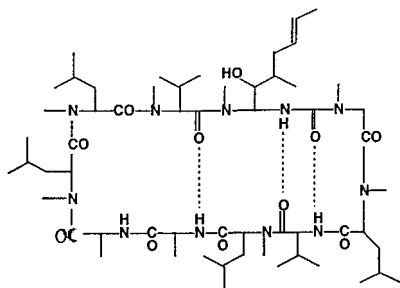
**3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil**

Sandimmun Optoral 10 mg Kapseln  
1 Kapsel enthält: 10 mg Ciclosporin

Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln  
1 Kapsel enthält: 25 mg Ciclosporin

Sandimmun Optoral 50 mg Kapseln  
1 Kapsel enthält: 50 mg Ciclosporin

Sandimmun Optoral 100 mg Kapseln  
1 Kapsel enthält: 100 mg Ciclosporin



Das Molekulargewicht beträgt: 1202,63

**3.3 Sonstige Bestandteile**

Sandimmun Optoral 10 mg, 25 mg, 50 mg,  
100 mg Kapseln

Ethanol 99,8 %, Gelatine, Glycerol 85 %, Glycerol-(mono-, di-, tri-)alkenoat (C<sub>16</sub>-C<sub>20</sub>), Propylenglykol, Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.), alpha-Tocopherol (Ph.Eur.), Titandioxid E 171

Sandimmun Optoral 25 mg, 100 mg Kapseln  
Eisen(II,III)-oxid E 172

**4. Anwendungsgebiete**

1. Prophylaxe der Transplantat-Abstoßung nach allogenen Transplantationen von Niere, Leber, Herz, Herz-Lunge, Lunge und Pankreas sowie Behandlung der Transplantat-Abstoßung bei Patienten, die zuvor andere Immunsuppressiva erhalten haben.
2. Prophylaxe der Transplantat-Abstoßung nach Knochenmark-Transplantationen; Prophylaxe und Therapie der Graft-versus-Host-Krankheit.
3. Schwere endogene Uveitis
  - manifeste, nicht infektiöse Uveitis intermedia oder posterior mit Erblindungsgefahr, soweit die übliche Therapie nicht anspricht oder unverträgliche Nebenwirkungen auftreten.
  - Behcet-Uveitis mit rezidivierend-entzündlicher Mitbeteiligung der Retina.

4. Schwerste therapieresistente Formen der Psoriasis, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.

5. Steroidabhängiges und steroidresistentes nephrotisches Syndrom infolge glomerulärer Krankheiten wie glomerulärer Minimalveränderungen, fokaler segmentaler Glomerulosklerose oder membranöser Glomerulonephritis bei Erwachsenen und Kindern, bei denen Glukokortikoide oder Alkylanzien entweder nicht ausreichend wirksam oder aufgrund ihrer Risiken nicht vertretbar sind.

Sandimmun Optoral<sup>1</sup> kann zur Erzielung von Remissionen und zur Aufrechterhaltung dieses Zustandes verabreicht werden. Es kann auch zur Aufrechterhaltung von steroidinduzierten Remissionen verwendet werden und dadurch das Absetzen der Kortikosteroide ermöglichen.

6. Schwere aktive rheumatoide Arthritis bei Patienten, bei denen sich eine konventionelle Therapie einschließlich mindestens eines stark wirksamen Basistherapeutikums (z. B. Sulfasalazin, parenterale Goldverbindungen, niedrig dosiertes Methotrexat) als ungeeignet erwiesen hat.

7. Schwere therapieresistente Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.

**5. Gegenanzeigen**

Gegenanzeigen bei allen Darreichungsformen und allen Anwendungsgebieten

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Ciclosporin und/oder gegen einen der sonstigen Bestandteile darf Sandimmun Optoral nicht angewendet werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Hyperurikämie; siehe speziellen Hinweis im Abschnitt „Schwerste Formen der Psoriasis“.

Über die Anwendung bei älteren Menschen liegen nur beschränkte Erfahrungen vor. Es sind aber keine besonderen Probleme nach Anwendung von Sandimmun Optoral in der empfohlenen Dosierung bekannt geworden.

Bei klinischen Studien mit Ciclosporin in der Indikation rheumatoide Arthritis waren 17,5 % der Patienten 65 Jahre und älter. Die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines systolischen Bluthochdrucks und Serum-Kreatinin-Erhöhungen  $\geq 50$  % über dem Ausgangswert war nach 3 bis 4 Monaten Therapie bei diesen Patienten erhöht.

In klinischen Studien mit Ciclosporin-Mikroemulsion bei transplantierten Patienten und Psoriasis-Patienten wurde keine ausreichende Zahl an Teilnehmern im Alter von  $\geq 65$  Jahren eingeschlossen, um zu ermitteln, ob diese Patienten anders auf die Therapie ansprechen als jüngere Patienten. In der klinischen Praxis wurde über keine Unterschiede im therapeutischen Ansprechen zwischen älteren und jüngeren Patienten berichtet. Generell sollte die Dosierung bei älteren

ren Patienten vorsichtig erfolgen, gewöhnlich im niedrigen Dosierungsbereich starten, die größere Häufigkeit einer verminderten hepatischen, renalen und kardialen Funktion widerspiegeln sowie begleitende Erkrankungen und deren Arzneimitteltherapie berücksichtigen.

Gegenanzeigen bei anderen Anwendungsgebieten als Transplantationen

- Nierenfunktionsstörungen (Ausnahmen siehe Abschnitt „Nephrotisches Syndrom“).
- Unkontrollierter Bluthochdruck. Wenn sich ein Bluthochdruck, der während der Behandlung mit Sandimmun Optoral entstanden ist, nicht angemessen behandeln lässt, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Therapie.
- Unkontrollierte Infektionskrankheiten (siehe auch Hinweise im Abschnitt 6. „Nebenwirkungen“).
- Anamnestisch bekannte oder diagnostizierte maligne Tumoren jeglicher Art (siehe auch Hinweise im Abschnitt „Schwerste Formen der Psoriasis“ sowie im Abschnitt 6. „Nebenwirkungen“).

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien besteht auch unter Sandimmun Optoral ein erhöhtes Risiko, lymphoproliferative Störungen und maligne Tumoren, insbesondere der Haut, zu entwickeln. Zur Früherkennung sollten Patienten, die über lange Zeit mit Sandimmun Optoral behandelt werden, sorgfältig überwacht werden. Sofern irgendwelche präkanzerösen oder kanzerösen Veränderungen entdeckt werden, ist die Behandlung abzubrechen.

Weitere indikationsbezogene Gegenanzeigen

Da keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen, ist Sandimmun Optoral in den Indikationen Psoriasis (s. u.), rheumatoide Arthritis und atopische Dermatitis (s. u.) nicht bei Kindern anzuwenden.

Schwerste Formen der Psoriasis

Sandimmun Optoral ist nicht anzuwenden bei Psoriasis-Patienten mit schwerwiegenden Lebererkrankungen, erhöhten Harnsäure- oder Kalium-Blutspiegeln sowie bei Psoriasis-Formen, die möglicherweise durch Arzneimittel hervorgerufen oder verschlimmert werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von Sandimmun Optoral mit PUVA, selektiver ultravioletter Phototherapie, Retinoiden oder immunsupprimierender Therapie darf nicht erfolgen.

Sandimmun Optoral sollte nicht vor Ablauf von 4 Wochen nach Beendigung einer Etretnat-Therapie Anwendung finden. Bei Patienten, die eine langjährige PUVA-Therapie erhielten (erhöhtes Hautkrebsrisiko), darf Sandimmun Optoral nur nach eingehender Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Übermäßige Sonnenbestrahlung sollte vermieden werden.

Bei Psoriasis-Patienten unter 18 Jahren, bei Alkoholkranken, bei erythrodermischer oder pustulöser Psoriasis und bei Psoriasis-Patienten mit vorangegangener langjähriger Methotrexat-Therapie ist Sandimmun Opto-

<sup>1</sup> Sandimmun Optoral steht für Sandimmun Optoral 10 mg Kapseln, Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln, Sandimmun Optoral 50 mg Kapseln und Sandimmun Optoral 100 mg Kapseln

ral nicht anzuwenden, da hierbei keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen.

**Hinweis:**

Bei Hautveränderungen, die nicht absolut typisch für eine Psoriasis sind, bei denen jedoch der Verdacht auf Hautkrebs, Mycosis fungoides oder auf eine kutane Präkanzerose (z. B. Morbus Bowen) besteht, ist eine Gewebsprobe zu untersuchen (Biopsie), bevor mit Sandimmun Optoral behandelt wird. Patienten mit bösartigen Hautveränderungen oder entsprechenden Vorstadien dürfen erst nach angemessener Behandlung dieser Krankheitszeichen und sofern keine andere Möglichkeit einer Erfolg versprechenden Therapie besteht mit Sandimmun Optoral behandelt werden.

Nephrotisches Syndrom

Da Patienten mit bereits primär eingeschränkter Nierenfunktion durch Sandimmun Optoral eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion erfahren können, müssen diese Patienten sehr sorgfältig überwacht werden. Die Grenze für Kreatinin-Ausgangswerte, bis zu denen eine vorsichtige Behandlung mit Dosen von maximal 2,5 mg pro kg Körpergewicht pro Tag durchgeführt werden kann, kann mit 200 µmol/l bei Erwachsenen und 140 µmol/l bei Kindern angesetzt werden.

Patienten mit nephrotischem Syndrom sollten Sandimmun Optoral nicht erhalten, wenn ein unkontrollierter Bluthochdruck vorliegt. Ein erhöhtes Risiko in Bezug auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion besteht bei der Behandlung von älteren Patienten.

**Schwere therapieresistente Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis**

Sämtliche Formen der atopischen Dermatitis, die mit konventioneller Therapie, insbesondere mit topischen Kortikosteroiden, behandelbar sind, dürfen nicht mit Sandimmun Optoral behandelt werden.

Auch bei Patienten mit atopischer Dermatitis (vgl. Abschnitt „Schwerste Formen der Psoriasis“) darf Sandimmun Optoral nicht gleichzeitig mit PUVA oder selektiver ultravioletter Phototherapie angewendet werden. Übermäßige Sonnenbestrahlung ist gleichfalls zu vermeiden.

Vor Behandlungsbeginn mit Sandimmun Optoral sollten Infektionen mit Varizellen und andere virale Infekte (z. B. Mollusken, Condylomata, multiple Warzen) abgeheilt sein.

Manifeste Herpes-simplex- und Herpeszoster-Infekte sollten abgeheilt sein, bevor mit der Sandimmun-Optoral-Behandlung begonnen wird. Sie sind aber nicht notwendigerweise ein Grund für das Absetzen von Sandimmun Optoral, wenn sie während der Behandlung auftreten, sofern es sich um keine schwere Infektion handelt.

Hautinfekte mit Staphylococcus aureus sind keine absolute Kontraindikation für eine Behandlung mit Sandimmun Optoral, sollten aber mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Peroral verabreichtes Erythromycin, von dem bekannt ist, dass es den Ciclosporin-Spiegel im Blut erhöhen kann (vgl. Wechselwirkungen), sollte vermieden werden. Falls keine Alternative zur Verfügung steht,

wird empfohlen, die Ciclosporin-Blutspiegel und die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen und auf Nebenwirkungen von Ciclosporin zu achten.

Bei Patienten unter 18 Jahren und bei Alkoholkranken ist Sandimmun Optoral nicht anzuwenden, da hierbei keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen.

Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit

In tierexperimentellen Studien an Ratten und Kaninchen zeigte Ciclosporin reproduktionstoxikologische Effekte (siehe Abschnitt 13.2 „Toxikologische Eigenschaften“). Die Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung bei schwangeren Frauen sind begrenzt. Bei Transplantationspatientinnen gibt es Hinweise darauf, dass Ciclosporin, wie andere Immunsuppressiva, die Wahrscheinlichkeit für schwangerschaftsspezifische Komplikationen, wie Präeklampsie und eine verfrühte Geburt bei verringertem Geburtsgewicht, erhöht. Eine begrenzte Anzahl von Beobachtungen an *in utero* mit Ciclosporin exponierten Kindern (bis zum Alter von 7 Jahren) ist verfügbar. Die Nierenfunktion und der Blutdruck bei diesen Kindern waren normal. Es gibt keine adäquaten, kontrollierten klinischen Studien mit Schwangeren. Daher sollte Ciclosporin während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, es sei denn, der positive Nutzen für die Mutter rechtfertigt die möglichen Risiken für den Fetus. Schwangere Frauen, die mit Ciclosporin behandelt werden, sollten sorgfältig beobachtet werden.

Ciclosporin und Alkohol als weiterer Bestandteil (siehe Abschnitt 3. „Zusammensetzung“) gehen in die Muttermilch über. Daher sollten während einer Behandlung mit Ciclosporin Mütter ihre Kinder nicht stillen.

**6. Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen der Sandimmun-Optoral-Therapie sind im Allgemeinen dosisabhängig und sprechen auf eine Dosisreduktion an. In den verschiedenen Indikationen ist das Gesamtbild der Nebenwirkungen im Wesentlichen dasselbe; es gibt jedoch Unterschiede in der Häufigkeit und dem Schweregrad. Da bei Transplantationspatienten höhere Initialdosen und eine Dauertherapie erforderlich sind, treten Nebenwirkungen dort üblicherweise häufiger und stärker ausgeprägt auf als bei Patienten, die wegen anderer Indikationen behandelt werden.

Eine wichtige Sicherheitsmaßnahme zur Therapieüberwachung bei Transplantationspatienten sowie bei Patienten mit Uveitis und nephrotischem Syndrom stellt die Bestimmung der Ciclosporin-Konzentration im Vollblut dar, gemessen mit spezifischem monoklonalen Antikörper (siehe Abschnitt 10. „Dosierungsanleitung Organtransplantationen“).

Niere

Häufig: Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5. „Gegenanzeigen“).

Als häufigste und möglicherweise schwerwiegendste Komplikation kann es in den ersten Wochen einer Sandimmun-Optoral-Therapie zu erhöhten Serumspiegeln von Kreatinin und Harnstoff kommen. Diese Be-

funde beruhen auf funktionellen Veränderungen der Niere, sind dosisabhängig und reversibel und sprechen üblicherweise auf eine Dosisreduktion an. Eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion, insbesondere bei älteren Patienten, ist wegen der Gefahr einer Niereninsuffizienz erforderlich.

Unter Langzeittherapie kann sich bei einigen Patienten eine Nierenschädigung mit Strukturveränderungen (z. B. eine interstitielle Fibrose) entwickeln, welche bei Patienten mit einer Nierentransplantation von Veränderungen infolge chronischer Abstoßung zu unterscheiden ist.

Bei einigen Patienten mit nephrotischem Syndrom kann es schwierig sein, eine durch Ciclosporin ausgelöste Nierenfunktionsstörung zu entdecken, wenn sie nämlich durch eine gleichzeitig eintretende Besserung des vorliegenden Krankheitsbildes maskiert wird. Dies erklärt, weshalb in seltenen Fällen Ciclosporin-assoziierte Strukturveränderungen in den Nieren ohne Anstieg der Serumkreatinin-Spiegel beobachtet wurden. Es empfiehlt sich daher, eine Nierenbiopsie durchzuführen, wenn zur Behandlung des nephrotischen Syndroms die Therapie mit Sandimmun Optoral über einen längeren Zeitraum fortgesetzt werden soll (z. B. länger als 1 Jahr).

Herz-Kreislauf-System

Häufig: Hypertonie.

Der Blutdruck sollte deswegen unter der Therapie mit Sandimmun Optoral regelmäßig gemessen werden. Zur Senkung des Bluthochdrucks sind angemessene Maßnahmen einzuleiten.

Selten: Ischämische Herzkrankheit

Nervensystem und Sinnesorgane

Häufig: Tremor, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Parästhesien, insbesondere ein Brennen in Händen und Füßen (im Allgemeinen in der ersten Behandlungswoche).

Gelegentlich: Konvulsionen

Selten: Motorische Polyneuropathie, Enzephalopathie, die sich in unterschiedlicher Ausprägung äußern kann: Verwirrheitszustände, Bewusstseinsstörungen, manchmal bis zum Koma, Seh- und Hörstörungen, Bewegungsstörungen, kortikale Blindheit, Taubheit, Paresen (Hemiplegie, Tetraplegie), Ataxie, Agitation, Schlafstörungen.

In Einzelfällen: Papilloedem mit möglicher Verschlechterung des Sehvermögens, auch als Folge eines Pseudotumor cerebri (benigne intrakranielle Hypertension, BIH).

Leber und Gastrointestinaltrakt

Häufig: Gingivitis hypertrophicans, gastrointestinale Beschwerden, z. B. Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gastritis oder Gastroenteritis.

Gelegentlich: Magenzulzera

Selten: Pankreatitis

In Einzelfällen: Kolitis

Sandimmun Optoral kann zum Anstieg von Bilirubin und Leberenzymen im Serum führen; diese Veränderungen scheinen dosisabhängig und reversibel zu sein. Gegebenenfalls ist die Dosierung zu reduzieren. Eine sorgfältige Überwachung der Leberfunktion ist wegen der Gefahr einer Leberinsuffizienz erforderlich.

Stoffwechsel/Veränderungen von Laborwerten (s. a. unter „Niere“ und „Leber“)

Häufig: Leichte, umkehrbare Erhöhung der Blutfettwerte, speziell in Kombination mit Kortikosteroiden.

Es empfiehlt sich deshalb, vor Beginn der Behandlung und nach dem 1. Behandlungsmonat die Blutfettwerte zu bestimmen. Bei Auftreten von erhöhten Blutfettwerten sollte eine Verminderung der Sandimmun-Optoral-Dosis und/oder eine Einschränkung der Fettzufuhr mit der Nahrung in Erwägung gezogen werden.

Gelegentlich: Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Gicht, Hyperkaliämie oder Verschlechterung einer bereits bestehenden Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie.

Die Bestimmung des Kalium-Blutspiegels wird insbesondere bei Patienten mit ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen empfohlen.

Hypomagnesiämien können gleichfalls Ausdruck (tubulärer) Nierenfunktionsstörungen sein. Die Bestimmung des Magnesium-Blutspiegels wird insbesondere in der perioperativen Phase und beim Vorliegen neurologischer Symptome empfohlen. Ggf. sollte eine Magnesium-Substitution erwogen werden.

#### Haut

Häufig: Hypertrichose

Gelegentlich: Akne, Hautausschlag oder allergische Hauterscheinungen.

Selten: Hautrötung, Juckreiz.

#### Muskulatur

Selten: Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Myopathie.

#### Blutbildendes System

Gelegentlich: Anämie

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie.

Sehr selten: Mikroangiopathische hämolytische Anämie — auch mit Nierenversagen, hämolytisch-urämisches Syndrom.

#### Immunsystem

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien besteht auch unter Sandimmun Optoral ein erhöhtes Risiko, lymphoproliferative Störungen und maligne Tumoren, insbesondere der Haut, zu entwickeln. Die Häufigkeit scheint eher von Ausmaß und Dauer der Immunsuppression abzuhängen als von der Anwendung bestimmter immunsuppressiver Substanzen. Daher sollten Patienten, die über längere Zeit mit Sandimmun Optoral behandelt werden, sorgfältig überwacht werden. Insbesondere ist die langfristige Behandlung mit einer Kombination aus verschiedenen hoch dosierten Immunsuppressiva mit Vorsicht durchzuführen, da es hier zu schwerwiegenden lymphoproliferativen Störungen und soliden Tumoren kommen kann mit unter Umständen tödlichem Ausgang.

Bei einigen mit Ciclosporin behandelten Psoriasis-Patienten traten benigne lymphoproliferative Störungen sowie B- und T-Zell-Lymphome auf, die bei sofortigem Absetzen des Mittels verschwanden.

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien kann bei der Behandlung mit Sandimmun Optoral das Risiko für verschiedene bakterielle, parasitäre, virale sowie Pilzinfek-

tionen, oft mit opportunistischen Erregern, erhöht sein. Da solche Infektionen unter Umständen einen tödlichen Ausgang haben können, sollten ausreichende Vorsichtsmaßnahmen und therapeutische Vorkehrungen getroffen werden. Insbesondere gilt dies für Patienten, die über längere Zeit mit einer Kombination aus verschiedenen hoch dosierten Immunsuppressiva behandelt werden.

#### Sonstiges

Gelegentlich: Ödeme, Menstruationsstörungen (z. B. reversible Dysmenorrhö, Amenorrhö).

Selten: Hyperthermie, Gynäkomastie, Hitzevallungen.

### **7. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Ciclosporin wird in der Regel mit anderen Immunsuppressiva kombiniert. Es sollte jedoch nicht zusammen mit anderen Calcineurin-Inhibitoren wie Tacrolimus gegeben werden, da ein erhöhtes Potenzial für Nephrotoxizität besteht.

Es muss bei einer Kombination mit anderen Immunsuppressiva berücksichtigt werden, dass übermäßige Immunsuppression die Infektionsanfälligkeit erhöhen und möglicherweise die Bildung von malignen Lymphomen (vorwiegend Non-Hodgkin-Lymphome und Retikulumzellsarkom) verursachen kann. Bei Psoriasis-Patienten, die nach einer konventionellen Therapie mit Sandimmun Optoral behandelt wurden, ist über die Entstehung bösartiger Tumoren, insbesondere der Haut, berichtet worden.

Bei Kombination mit den Kortikosteroiden Methylprednisolon, Prednison und Prednisolon wurde außer einer gegenseitigen Beeinflussung des Metabolismus (siehe nachfolgende Absätze) eine erhöhte Neigung zu zerebralen Krampfanfällen festgestellt. Dies gilt insbesondere für hohe Kortikosteroid-Dosen.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Sandimmun Optoral und anderen Verbindungen mit bekannter nephrotoxischer Wirkung (z. B. Aminoglykoside, wie Gentamycin und Tobramycin, Amphotericin B, Ciprofloxacin, Melphalan, Trimethoprim und Sulfamethoxazol, Vancomycin, nicht steroidale Antiphlogistika, wie Diclofenac, Naproxen und Sulindac, Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten, wie Cimetidin und Ranitidin, sowie Methotrexat) ist Vorsicht geboten. Die Nierenfunktion (insbesondere der Serum-Kreatinin-Spiegel) sollte häufig überwacht werden. Wenn eine signifikante Einschränkung der Nierenfunktion beobachtet wird, sollte die Dosis des Begleitmedikamentes verringert oder eine alternative Behandlung erwogen werden.

In Einzelfällen wurde bei organtransplantierten Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Fibrat-haltigen Arzneimitteln (z. B. Bezafibrat, Fenofibrat) über eine erhebliche, wenn auch reversible Einschränkung der Nierenfunktion (mit entsprechendem Anstieg des Serum-Kreatinins) berichtet. Daher ist bei diesen Patienten die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen. Bei einer signifikanten

Einschränkung der Nierenfunktion ist das Begleitmedikament ggf. abzusetzen.

Gleichzeitige Anwendung von Diclofenac und Sandimmun Optoral führt zu einer signifikanten Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Diclofenac, mit der möglichen Folge einer reversiblen Niereninsuffizienz. Dieser Anstieg der Bioverfügbarkeit von Diclofenac beruht höchstwahrscheinlich auf einer Reduzierung seines hohen First-pass-Effektes. Die Diclofenac-Dosis sollte entsprechend reduziert werden.

Orlistat hemmt die Fettresorption aus der Nahrung und kann daher die Bioverfügbarkeit von Ciclosporin verändern. Nach gegenwärtiger Erfahrung sind nur oral einzunehmende, Ciclosporin-haltige Produkte betroffen. Bei einer signifikanten Änderung der Ciclosporin-Talspiegel oder -Bioverfügbarkeit ist Orlistat gegebenenfalls abzusetzen.

Verschiedene Substanzen erhöhen oder senken die Vollblutkonzentrationen von Ciclosporin entweder durch kompetitive Hemmung oder durch Induktion der Leberenzyme, die am Abbau und an der Ausscheidung von Ciclosporin beteiligt sind, insbesondere Cytochrom-P-450.

Zu den Stoffen, die die Vollblutkonzentration von Ciclosporin erhöhen, gehören Ketoconazol und — weniger ausgeprägt — auch Fluconazol und Itraconazol, Voriconazol, einige Makrolid-Antibiotika, wie z. B. Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, Josamycin, Posinomycin und Pristinamycin, Doxycyclin, orale Kontrazeptiva, Propafenon, Methylprednisolon (hohe Dosen), Metoclopramid, Danazol, Allopurinol, Amiodaron, Cholsäure und -derivate, Protease-Inhibitoren (wie z. B. Saquinavir), Kalzium-Antagonisten (z. B. Diltiazem, Nifedipin, Verapamil, Mibefradil) sowie Imatinib und Colchicin.

Da Nifedipin Gingiva-Hyperplasie verursachen kann, sollte seine Anwendung bei Patienten unterbleiben, die unter Sandimmun Optoral Zahnfleischwucherungen entwickeln.

Zu den Stoffen, die die Vollblutkonzentration von Ciclosporin senken, gehören Barbiturate, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Metamizol, Rifampicin, Nafcillin, Octreotid, Probuco, Ticlopidin, Terbinafin, Bosentan, Sulfapyrazon und intravenös (nicht jedoch oral) verabreichtes Sulfamidin und Trimethoprim sowie **Johanniskraut-haltige Präparate**.

Wenn auf eine kombinierte Therapie mit Stoffen, die die Bioverfügbarkeit von Sandimmun Optoral erhöhen oder erniedrigen, nicht verzichtet werden kann, ist **eine sorgfältige Überwachung des Ciclosporin-Blutspiegels und entsprechende Anpassung der Sandimmun-Optoral-Dosierung angezeigt**, besonders zu Beginn und Ende der Begleitmedikation.

Sandimmun Optoral kann die Clearance von Digoxin, Colchicin, Prednisolon und einigen HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statinen) vermindern. Dadurch können deren Plasmaspiegel steigen und ihre Toxizität/Nebenwirkungen verstärkt werden. Bei einigen Patienten, die Digoxin einnahmen, wurde nach Beginn der Therapie mit Ciclosporin innerhalb von Tagen eine schwere Digitalis-Vergiftung beobachtet. Weiterhin gibt es bei gleichzeiti-

ger Gabe von Ciclosporin und Colchicin Berichte über eine mögliche Verstärkung der toxischen Wirkung von Colchicin, wie z. B. Myopathie und Neuropathie, insbesondere bei Patienten mit renaler Funktionsstörung. Wenn Digoxin oder Colchicin gleichzeitig mit Ciclosporin verabreicht werden, ist eine engmaschige klinische Überwachung erforderlich, damit toxische Effekte von Digoxin oder Colchicin frühzeitig erkannt werden können. In diesem Fall ist die Dosis zu reduzieren oder das Medikament abzusetzen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ciclosporin mit Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin und selten Fluvastatin wurde in der Literatur und aus den Erfahrungen nach der Zulassung über Fälle von Myotoxizität, einschließlich Muskelschmerzen, Abgeschlagenheit, Myositis und Rhabdomyolyse, berichtet. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung mit Ciclosporin erfolgen soll, muss die Dosierung der Statine gemäß ihrer Fachinformationen reduziert werden. Bei Anzeichen und Symptomen einer Myopathie oder bei Risikofaktoren für eine schwere Nierenschädigung, einschließlich Nierenversagen infolge einer Rhabdomyolyse, muss die Therapie mit Statinen zeitweise unterbrochen oder beendet werden. Der Nutzen einer gleichzeitigen Behandlung sollte daher sorgfältig gegen das Risiko abgewogen werden (siehe Abschnitt 8. „Warnhinweise“).

In klinischen Studien mit Everolimus und Sirolimus in Kombination mit einer vollen Dosis Ciclosporin-Mikroemulsion wurden Erhöhungen der Serum-Kreatinin-Spiegel beobachtet. Dieser Effekt ist bei einer Dosisreduktion von Ciclosporin häufig reversibel. Everolimus und Sirolimus hatten nur einen geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ciclosporin. Die gleichzeitige Verabreichung von Ciclosporin erhöhte signifikant die Blutspiegel von Everolimus und Sirolimus.

Während der Behandlung mit Ciclosporin sollten Kalium-reiche Ernährung sowie die Gabe Kalium-sparender Arzneimittel (z. B. Kalium-sparender Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) und Kalium-haltiger Arzneimittel vermieden werden, da dies zu einer signifikanten Erhöhung des Kalium-Blutspiegels führen kann. Gegebenenfalls sollte der Kalium-Blutspiegel regelmäßig überwacht werden.

Wegen des Disulfiram-ähnlichen Effektes (z. B. Antabus®), der nach Verabreichung von N-Methyl-thiotetrazol-Cephalosporinen beobachtet wurde, ist bei gleichzeitiger Gabe von Sandimmun Optoral (alkoholhaltiges Arzneimittel) Vorsicht geboten.

Grapefruitsaft kann durch Wechselwirkung mit dem Cytochrom-P-450-System die Blutspiegel von Ciclosporin erhöhen. Das Ausmaß der Blutspiegelveränderungen ist jedoch interindividuell sehr variabel und nicht vorhersehbar. Daher ist Grapefruitsaft in Zusammenhang mit der Einnahme von Sandimmun Optoral zu vermeiden.

Nach der gleichzeitigen Gabe von Ciclosporin und Lercanidipin kam es zu einer 3fachen Erhöhung der AUC von Lercanidipin und einer um 21 % erhöhten AUC von Ciclosporin. Daher ist bei der gleichzeitigen Gabe von Ciclosporin und Lercanidipin Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 8. „Warnhinweise“).

## 8. Warnhinweise

Sandimmun Optoral 10 mg, 25 mg, 50 mg und 100 mg Kapseln enthalten jeweils 12,7 Vol.-% Alkohol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Einnahme bis zu 0,6 g Alkohol (60 Kapseln à 10 mg, 24 Kapseln à 25 mg, 12 Kapseln à 50 mg oder 6 Kapseln à 100 mg) zugeführt. Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Hirngeschädigten, Schwangeren und Kindern. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin und Statinen sollen die Patienten engmaschig überwacht werden (u. a. durch Bestimmung der Serum-Kreatinin-Phosphokinasewerte), um frühzeitig das Auftreten von Myopathien erkennen zu können, gefolgt von einer Dosisreduktion oder ggf. einem Absetzen dieser Arzneimittel (siehe auch Abschnitt 7. „Wechselwirkungen“).

Wenn Anzeichen für eine intrakranielle Druckerhöhung unter Behandlung mit Sandimmun Optoral auftreten, soll bei den Patienten eine neurologische Untersuchung durchgeführt werden. Wird eine benigne intrakranielle Hypertension (BIH, Pseudotumor cerebri) festgestellt, soll Sandimmun Optoral abgesetzt werden, da es möglicherweise zu einer bleibenden Beeinträchtigung des Sehvermögens führen kann (siehe auch Abschnitt 6. „Nebenwirkungen“).

Durch Sandimmun Optoral kann die Wirksamkeit von Impfungen beeinträchtigt werden; Lebendimpfstoffe sollten nicht gegeben werden.

Aufgrund des potenziellen Risikos für maligne Hauterkrankungen sollen Patienten, die Ciclosporin erhalten, davor gewarnt werden, sich übermäßiger UV-Bestrahlung auszusetzen.

Vorsicht ist angezeigt bei einer gleichzeitigen Gabe von Lercanidipin und Ciclosporin (siehe Abschnitt 7. „Wechselwirkungen“).

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ciclosporin bei Kindern vor, die an endogener Uveitis, Psoriasis oder atopischer Dermatitis erkrankt sind.

## 9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher keine bekannt.

## 10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Einstellung von Patienten auf Sandimmun Optoral sollte nur von Ärzten, die mit der Immunsuppressiven Therapie bzw. der Behandlung von Transplantationspatienten vertraut sind, vorgenommen werden. Zur Durchführung einer Therapie mit Sandimmun Optoral muss die erforderliche Überwachung der Patienten einschließlich der vollständigen körperlichen Untersuchung, der Blutdruckmessung und der Laborwerte (siehe Abschnitt 6. „Nebenwirkungen“) gewährleistet sein. Der für die Nachsorge des Patienten verantwortliche Arzt sollte umfassend informiert sein.

Sandimmun Optoral 10 mg Kapseln können zweckmäßig sein für die exakte Dosierung bei Kindern (nur für die Indikationen 1–3 und 5) und niedriggewichtigen Erwachsenen. Sandimmun Optoral 10 mg Kapseln dienen zur Feineinstellung der Dosierung in Verbindung mit Kapseln höherer Wirkstärke (Sandimmun Optoral 25 mg, - 50 mg, - 100 mg Kapseln), falls dies aufgrund des Körpergewichtes des Patienten erforderlich ist. Es sollte darauf geachtet werden, dass die berechnete Dosierung mit so wenigen Kapseln wie möglich verabreicht wird.

Ergänzende Hinweise für Patienten, die von Sandimmun auf Sandimmun Optoral umgestellt werden:

### *Transplantationsindikationen*

Bei Transplantationspatienten erfolgt die Umstellung grundsätzlich im Dosisverhältnis 1:1, woraus in der Regel vergleichbare Minimalblutspiegel resultieren. In einigen Fällen kann es jedoch zu einem klinisch relevanten Anstieg der Bioverfügbarkeit von Ciclosporin kommen. Aus diesem Grund müssen die Minimalblutspiegel grundsätzlich innerhalb von 4–7 Tagen nach der Umstellung kontrolliert werden; ggf. ist die Dosierung entsprechend anzupassen. Zusätzlich sollten — zumindest während der ersten beiden Monate nach Umstellung — klinische Sicherheitsparameter wie Serum-Kreatinin und Blutdruck überwacht werden.

### *Andere Anwendungsgebiete als Transplantationen*

In den Anwendungsgebieten „Schwere endogene Uveitis“ und „Nephrotisches Syndrom“ erfolgt die Umstellung unter Blutspiegelkontrolle ebenfalls im Verhältnis 1:1, woraus in der Regel vergleichbare Minimalblutspiegel resultieren. In einigen Fällen kann es jedoch zu einem klinisch relevanten Anstieg der Bioverfügbarkeit von Ciclosporin kommen. Die in diesen Indikationen vorgeschriebenen Blutspiegelkontrollen (siehe „Dosierungsrichtlinien“) müssen innerhalb von 4–7 Tagen nach Umstellung durchgeführt werden; ggf. ist die Dosierung entsprechend anzupassen. Auf eine etwaige Zunahme unerwünschter Wirkungen ist sorgfältig zu achten. Zusätzlich sollten ebenfalls zumindest während der ersten beiden Monate nach Umstellung klinische Sicherheitsparameter wie Serum-Kreatinin und Blutdruck überwacht werden.

Im Anwendungsgebiet „Schwere rheumatoide Arthritis“ wird ebenfalls eine Umstellung im Dosisverhältnis 1:1 empfohlen, um eine mögliche Verschlechterung des Krankheitsbildes nach der Umstellung auszuschließen. Aufgrund der im Durchschnitt erhöhten Bioverfügbarkeit von Ciclosporin aus Sandimmun Optoral kann es in den ersten Wochen nach Umstellung zu einem vermehrten Auftreten unerwünschter Wirkungen kommen. Hierauf ist sorgfältig zu achten und ggf. die Dosierung entsprechend anzupassen.

2, 4 und 8 Wochen nach der Umstellung sind Blutdruck- und Kreatinin-Spiegelkontrollen durchzuführen. Alle weiteren Maßnahmen entsprechen den in der Dosierungsanleitung beschriebenen Empfehlungen.

In den Anwendungsgebieten „Schwerste Formen der Psoriasis“ und „Schwere therapieresistente Formen der atopischen Dermatitis“ sollte bei der Umstellung ebenso wie bei einer Neueinstellung verfahren werden, wie sie in den folgenden Abschnitten beschrieben ist:

Zunächst wird eine Tagesdosis von 2,5 mg/kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, verabreicht und der Patient dann in der unten beschriebenen Weise auf die niedrigste wirksame Dosis eingestellt.

Aufgrund der im Durchschnitt erhöhten Bioverfügbarkeit von Ciclosporin aus Sandimmun Optoral kann es in den ersten Wochen nach der Umstellung zu einem vermehrten Auftreten unerwünschter Wirkungen kommen. Hierauf ist sorgfältig zu achten und ggf. die Dosierung entsprechend anzupassen.

In den beiden letztgenannten Anwendungsgebieten sind 2, 4 und 8 Wochen nach der Umstellung Blutdruck- und Kreatinin-Spiegelkontrollen durchzuführen. Alle weiteren Maßnahmen entsprechen den in der Dosierungsanleitung beschriebenen Empfehlungen.

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Die Tagesdosis sollte immer auf 2 Einzeldosen verteilt werden.

a) Organtransplantationen

Die Initialdosis von 10–14 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht wird in 2 Einzeldosen innerhalb von 12 Stunden vor der Transplantation gegeben. Die Initialdosis sollte für 1–2 Wochen postoperativ beibehalten werden. Danach wird unter Blutspiegelkontrolle (vgl. Abschnitt 6. „Nebenwirkungen“) die Dosierung schrittweise vermindert, bis eine Erhaltungsdosis von 2–6 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich erreicht ist. Der Minimalblutspiegel vor der nächsten Anwendung („trough blood level“) liegt zwischen 100 und 400 ng Ciclosporin/ml (gemessen mit spezifischem monoklonalen Antikörper).

Bei Nierentransplantationspatienten hat sich gezeigt, dass Dosen am unteren Ende des genannten Bereichs, d. h. unter 3–4 mg/kg Körpergewicht pro Tag, und entsprechend niedrige Blutspiegel unter 100 ng/ml, zu einem erhöhten Risiko von Abstoßungsreaktionen führen.

Einige Patienten kommen schon einen Monat nach der Transplantation mit weniger als 5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich aus, wenn gleichzeitig Kortikosteroide gegeben werden.

Die Tagesdosis wird auf 2 Einzeldosen verteilt.

b) Knochenmark-Transplantationen

Zur Einleitung der Behandlung wird die erste Dosis von 12,5–15 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht, auf 2 Einzeldosen verteilt, am Tage vor der Transplantation verabreicht. Die gleiche Tagesdosis wird postoperativ etwa 5 Tage lang gegeben. Danach wird die Behandlung mit 12,5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich mindestens 3–6 Monate lang, vorzugsweise 6 Monate lang, fortgesetzt, bevor die Dosis schrittweise reduziert und schließlich Sandimmun Optoral abgesetzt werden kann. Dieser Vorgang kann bis zu einem Jahr dauern.

Eine nach dem Absetzen von Sandimmun Optoral etwa auftretende Graft-versus-Host-Krankheit (GVHK) kann erneut mit Sandimmun Optoral behandelt werden, eine milde chronische GVHK mit niedrigen Dosen.

Die Tagesdosis wird auf 2 Einzeldosen verteilt.

– **Behandlung einer bestehenden Graft-versus-Host-Krankheit**

Falls die Behandlung von Anfang an mit Sandimmun Optoral durchgeführt wird, beträgt die Tagesdosis 12,5–15 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht. Die Anfangsdosierung sollte 50 Tage lang fortgeführt und dann in wöchentlichen Abständen um je 5 % reduziert werden, bis eine Tagesdosis von 2 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht erreicht ist. Dann kann das Arzneimittel abgesetzt werden.

Zu a) und b)

Wird bei vorübergehenden gastrointestinalen Beschwerden, in deren Verlauf die Resorption von oral appliziertem Ciclosporin beeinträchtigt ist, ersatzweise auf die intravenöse Infusion von Sandimmun Infusionslösungskonzentrat zurückgegriffen, ist ein Drittel der zuvor eingenommenen oralen Ciclosporin-Tagesdosis in einmaliger Gabe intravenös zu verabreichen.

Bei Kleinkindern liegen bisher wenig Erfahrungen mit Sandimmun Optoral vor. Kinder ab einem Jahr haben Ciclosporin in der üblichen Dosierung erhalten, ohne dass besondere Probleme aufgetreten wären. In verschiedenen Studien haben Kinder höhere Dosen pro kg Körpergewicht benötigt und tragen als Erwachsene. Aufgrund der höheren Ciclosporin-Clearance bei Kindern werden unter Umständen höhere Sandimmun-Optoral-Dosen benötigt, um vergleichbare Blutspiegel wie bei Erwachsenen zu erzielen.

Einige Krankheitsbilder (z. B. Lebertransplantation mit Roux-Y-Schlinge, zystische Fibrose, Short-bowel-Syndrom) gehen zusätzlich mit einer Malabsorption von Sandimmun einher. Die Umstellung von Sandimmun auf Sandimmun Optoral kann bei diesen Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der Ciclosporin-Resorption führen. Die Hinweise zur Umstellung (s. o.) müssen in diesen Fällen besonders sorgfältig beachtet werden.

c) Schwere endogene Uveitis

Nur Ärzte mit Erfahrung in immunsuppressiver Therapie sollten Sandimmun Optoral unter augenärztlicher Kontrolle und unter ständiger Kontrolle des Ciclosporin-Blutspiegels einsetzen. Da Sandimmun Optoral die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, sollten nur Patienten mit intakter Nierenfunktion damit behandelt werden. Die Nierenfunktion ist häufig zu kontrollieren. Der Serum-Kreatinin-Spiegel sollte nach wiederholter Messung nicht mehr als 30 % über den Ausgangswert ansteigen, auch wenn er sich noch im Normbereich befindet. Anderenfalls muss die Dosis von Sandimmun Optoral um 25–50 % gesenkt werden. Wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel um mehr als 50 % ansteigt, muss die Dosis um mindestens 50 % reduziert werden.

Bis ausreichende Erfahrungen vorliegen, werden zu Beginn 5–10 mg Ciclosporin pro

kg Körpergewicht, verteilt auf 2 Einzeldosen, täglich eingenommen, bis eine Rückbildung der manifesten Uveitis und Besserung der Sehkraft eintritt.

Zur Einleitung einer raschen Remission oder im akuten Stadium kann zusätzlich eine systemische Kortikosteroid-Behandlung mit 0,2–0,6 mg Prednison pro kg Körpergewicht täglich oder gleichwirksame Dosen anderer Kortikosteroide erwogen werden, wenn Sandimmun Optoral allein nicht ausreicht.

Zur Weiterbehandlung sollte die Dosis langsam auf die niedrigste noch wirksame Dosis gesenkt werden.

Die erwünschten Vollblutkonzentrationen von Ciclosporin liegen zwischen 100 und 150 ng/ml (gemessen mit spezifischem monoklonalen Antikörper).

Bei Kleinkindern liegen keine und bei Kindern über 5 Jahren nur vereinzelte Erfahrungen vor.

d) Schwerste Formen der Psoriasis

Da Sandimmun Optoral die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, ist vor Behandlungsbeginn mit mindestens 2 Messungen der Ausgangswert des Serum-Kreatinin-Spiegels zu bestimmen. Anschließend sind die Serum-Kreatinin-Spiegel in den ersten 3 Behandlungsmonaten in zweiwöchentlichen Intervallen zu kontrollieren. Bei stabilen Serum-Kreatinin-Spiegeln und einer Dosierung von 2,5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich sind die Werte danach in zweiwöchentlichen Abständen zu kontrollieren. Die Dosis muss um 25–50 % gesenkt werden, wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel mehr als 30 % über den Ausgangswert ansteigt, auch wenn er sich noch im Normbereich befindet. Wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel um mehr als 50 % ansteigt, muss die Dosis um mindestens 50 % reduziert werden.

Wenn die Dosis senkung innerhalb eines Monats keine Wirkung zeigt, ist die Behandlung mit Sandimmun Optoral zu beenden.

Vor Behandlungsbeginn und in den ersten 3 Behandlungsmonaten sind die Harnsäure-Spiegel zu kontrollieren.

Leberenzym- und Bilirubin-Werte dürfen nur maximal doppelt so hoch wie die Norm sein.

Zur Einleitung einer raschen Rückbildung werden 2,5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, verabreicht. Tritt nach 1 Monat keine Besserung des Hautbefundes ein, kann die Tagesdosis in Schritten zu 1 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht bis auf maximal 5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich angehoben werden. Zur Weiterbehandlung sollte der Patient auf die niedrigste noch wirksame Dosis eingestellt werden.

Die Dosierung von Sandimmun Optoral darf 5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich nicht überschreiten. Bei Patienten, bei denen nach 6 Wochen mit 5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich keine ausreichende Besserung des Krankheitsbildes erzielt werden kann oder bei denen die wirksame Dosis nicht mit den oben genannten Hinweisen vereinbar ist, ist die Behandlung zu beenden.

Anfangsdosen von 5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich, verteilt auf 2 Einzeldosen, sind bei Patienten gerechtfertigt, deren Zustand eine besonders rasche Besserung erfordert.

**e) Nephrotisches Syndrom**

Die Dosis ist unter Berücksichtigung der Wirksamkeit (Proteinurie) und der Therapie-sicherheit (hauptsächlich Serum-Kreatinin-Spiegel) individuell einzustellen. Sie sollte aber 5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich bei Erwachsenen und 6 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich bei Kindern nicht überschreiten.

Zur Einleitung einer raschen Rückbildung des nephrotischen Syndroms werden 5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich für Erwachsene und 6 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich für Kinder, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, verabreicht, sofern die Nierenfunktion normal ist. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in noch zulässigem Ausmaß (Achtung: Serum-Kreatinin-Spiegel über 200 µmol/l bei Erwachsenen und 140 µmol/l bei Kindern sind Kontraindikationen) sollte die anfängliche Dosis 2,5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich nicht überschreiten. Die Patienten müssen sehr sorgfältig überwacht werden.

Zur Weiterbehandlung sollte die Dosis langsam auf die niedrigste noch wirksame Dosis gesenkt werden.

Die erwünschten Vollblutkonzentrationen von Ciclosporin liegen zwischen 60 und 160 ng/ml (gemessen mit spezifischem monoklonalen Antikörper). Die Einhaltung dieses Bereiches sollte anfangs möglichst täglich, später alle 2 Wochen, kontrolliert werden.

Da Sandimmun Optoral die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, sind in den ersten 3 Behandlungsmonaten die Serum-Kreatinin-Spiegel regelmäßig zu kontrollieren (bei normaler Nierenfunktion alle 2 Wochen, bei eingeschränkter Nierenfunktion einmal wöchentlich).

Bei stabilen Kreatinin-Spiegeln sind die Werte danach in zweimonatigen Abständen zu überprüfen. Die Dosis muss um 25–50 % gesenkt werden, wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel mehr als 30 % über den Ausgangswert ansteigt, auch wenn er sich noch im Normbereich befindet. Wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel um mehr als 50 % ansteigt, muss die Dosis um mindestens 50 % reduziert werden. Wenn die Dosissenkung innerhalb eines Monats keine Wirkung zeigt, ist die Behandlung mit Sandimmun Optoral zu beenden.

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die anfängliche Sandimmun Optoral-Dosis um 25–50 % zu senken.

Die Kombination von Sandimmun Optoral mit niedrigeren Dosen oraler Kortikosteroide ist empfehlenswert, wenn die Wirkung von Sandimmun Optoral allein nicht ausreicht, insbesondere bei Patienten mit einem steroidresistenten nephrotischen Syndrom.

**f) Schwere rheumatoide Arthritis**

Da Sandimmun Optoral die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, ist vor Behandlungs-

beginn mit mindestens 2 Messungen der Ausgangswert des Serum-Kreatinin-Spiegels zu bestimmen. Anschließend sind die Serum-Kreatinin-Spiegel für einen Monat wöchentlich, danach in zweiwöchentlichen Intervallen für 3 Monate zu kontrollieren. Bei stabilen Serum-Kreatinin-Spiegeln sind die Werte danach in monatlichen Abständen zu kontrollieren. Häufigere Kontrollen sind erforderlich, wenn die Sandimmun-Optoral-Dosis erhöht wird oder gleichzeitig mit einem nicht steroidal Antiphlogistikum behandelt wird oder wenn dessen Dosis erhöht wird. Die Dosis muss um 25–50 % gesenkt werden, wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel mehr als 30 % über den Ausgangswert ansteigt, auch wenn er sich noch im Normbereich befindet. Wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel um mehr als 50 % ansteigt, muss die Dosis um mindestens 50 % reduziert werden. Wenn die Dosissenkung innerhalb eines Monats keine Wirkung zeigt, ist die Behandlung mit Sandimmun Optoral zu beenden.

Bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis sollten zur Sicherheit des Patienten weitere Kontrollen in mindestens folgendem Zeitrahmen durchgeführt werden:

- Hämatologisches Profil (rotes Blutbild, Leukozyten- und Thrombozytenzahl): Primär und anschließend alle 4 Wochen.
- Leberwerte: Primär und anschließend alle 4 Wochen.
- Urinstatus: Primär und anschließend alle 4 Wochen.
- Blutdruckmessung: Primär und anschließend alle 2 Wochen für 3 Monate, danach alle 4 Wochen.
- Kalium, Lipide: Primär und anschließend alle 4 Wochen.

Für die ersten 6 Behandlungswochen beträgt die empfohlene Dosis 2,5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt auf 2 Einzelgaben. Es ist zu beachten, dass eine genaue Einstellung dieser Anfangsdosierung bei Patienten mit weniger als 80 kg Körpergewicht mit Sandimmun Optoral 100 mg Kapseln nicht möglich ist. Für diese Patienten sind Sandimmun Optoral 10 mg Kapseln, Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln oder Sandimmun Optoral 50 mg Kapseln zu verwenden. Sollte es aus Gründen der Verträglichkeit erforderlich sein, kann die Dosis auch auf unter 2,5 mg pro kg Körpergewicht pro Tag gesenkt werden. Anschließend kann die Tagesdosis entsprechend der Verträglichkeit schrittweise angehoben werden, wenn keine befriedigende Wirkung eingetreten ist. Die Tagesdosis sollte aber 4 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht pro Tag in der Regel nicht überschreiten. In begründeten Einzelfällen kann die Dosis bis 5 mg pro kg Körpergewicht pro Tag gesteigert werden. Wenn die Dosis bereits früher gesteigert wird, kann die Wirkung von Sandimmun Optoral noch nicht voll abgeschätzt werden und es besteht die Gefahr einer Überdosierung.

Zur Erhaltungstherapie sollte die Dosierung individuell auf die niedrigste wirksame Dosis eingestellt werden.

Sandimmun Optoral kann in Kombination mit niedrig dosierten Kortikosteroiden und/oder nicht steroidal Entzündungshemmern verabreicht werden (siehe hierzu auch Hinweise im Abschnitt 7. „Wechselwirkungen“).

**g) Schwere therapieresistente Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis**

Da Sandimmun Optoral die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, ist vor Behandlungsbeginn mit mindestens 2 Messungen der Ausgangswert des Serum-Kreatinin-Spiegels zu bestimmen. Anschließend sind die Serum-Kreatinin-Spiegel in zweiwöchigen Abständen zu kontrollieren. Die Dosis muss um 25–50 % gesenkt werden, wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel mehr als 30 % über den Ausgangswert ansteigt, auch wenn er sich noch im Normbereich befindet. Wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel um mehr als 50 % ansteigt, muss die Dosis um mindestens 50 % reduziert werden.

Wenn die Dosissenkung innerhalb eines Monats keine Wirkung zeigt, ist die Behandlung mit Sandimmun Optoral zu beenden.

Vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung sind die Harnsäure-Spiegel zu kontrollieren.

Leberenzym- und Bilirubin-Werte dürfen nur maximal doppelt so hoch wie die Norm sein.

Zur Einleitung einer raschen Rückbildung werden 2,5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, verabreicht. Tritt nach 2 Wochen keine zufrieden stellende Besserung ein, kann die Tagesdosis bis auf maximal 5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht angehoben werden. Bei Patienten, die Einzelfälle mit außerordentlich schweren Krankheitszuständen darstellen, kann eine Anfangsdosis von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag angebracht sein, um die Erkrankung schneller unter Kontrolle zu bringen. Wenn eine zufrieden stellende Besserung eingetreten ist, sollte die Dosis schrittweise reduziert und, wenn möglich, Sandimmun Optoral abgesetzt werden.

Bei Patienten, bei denen nach sechswöchiger Behandlung mit Ciclosporin keine ausreichende Besserung des Krankheitsbildes erzielt werden kann oder bei denen die wirksame Dosis nicht mit den oben genannten Hinweisen vereinbar ist, ist die Behandlung zu beenden.

**11. Art und Dauer der Anwendung**

Die Kapseln sind mit Flüssigkeit unzerkaut zu schlucken.

Sie sollen der Durchdrückpackung erst unmittelbar vor dem Einnehmen entnommen werden.

Transplantationsindikationen  
Eine bestimmte Begrenzung der Anwendungsdauer ist nicht vorgesehen.

Schwere endogene Uveitis  
Die Behandlungsdauer liegt zwischen 3 und 16 Monaten.

Schwerste Formen der Psoriasis  
Die Anwendungsdauer von Sandimmun Optoral beträgt üblicherweise 12 Wochen. Ausreichende Erfahrungen aus kontrollierten klinischen Studien mit Sandimmun Optoral

liegen über einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen vor. Über eine noch längere Anwendung liegen bisher noch keine ausreichenden Erfahrungen vor. Eine Beendigung der Therapie empfiehlt sich, wenn sich ein Bluthochdruck, der während der Therapie mit Sandimmun Optoral entstanden ist, nicht angemessen behandeln lässt.

#### Nephrotisches Syndrom

Wenn nach dreimonatiger Behandlung eine Wirkung auf die Symptomatik des nephrotischen Syndroms ausbleibt, ist die Therapie mit Sandimmun Optoral zu beenden.

#### Schwere rheumatoide Arthritis

Erfahrungen aus klinischen Studien mit Sandimmun Optoral liegen über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten vor. Über eine noch längere Anwendung von Sandimmun Optoral liegen bisher noch keine ausreichenden Erfahrungen vor. Tritt nach 3 Behandlungsmonaten noch keine erkennbare Wirkung ein, ist Sandimmun Optoral abzusetzen.

#### Schwere therapieresistente Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis

Im Allgemeinen reicht eine Behandlungsdauer von 6–8 Wochen für eine Remission aus. Erste klinische Erfahrungen an relativ wenigen ausgewählten Patienten, die gut auf Ciclosporin ansprachen und keine schwerwiegenden Verträglichkeitsprobleme aufwiesen, zeigen, dass unter exakter Einhaltung der o. g. Richtlinien der Therapieüberwachung (Serum-Kreatinin-Spiegel, Bluthochdruck u. a.) und bei Gabe einer durchschnittlichen Ciclosporin-Dosis von 2,2 mg/kg Körpergewicht/Tag die Therapie mit Sandimmun Optoral bei einer längeren Anwendung bis zu einem Jahr wirksam und hinreichend verträglich sein kann.

## 12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

#### Symptome der Intoxikation

Mit Überdosierungen liegen wenig Erfahrungen vor. Nach oral eingenommenen Dosen von bis zu 10 g (ca. 150 mg/kg Körpergewicht) wurden Erbrechen, Somnolenz, Kopfschmerzen, Tachykardie und, bei einigen Patienten, eine mittelschwere, reversible Niereninsuffizienz beobachtet. Es wurde jedoch über schwere Vergiftungssymptome nach versehentlichem parenteraler Überdosierung bei Frühgeborenen berichtet.

#### Therapie von Intoxikationen

Im Falle einer Überdosierung sind eine symptomatische Behandlung und allgemein unterstützende Maßnahmen angezeigt. Innerhalb der ersten Stunden nach Einnahme kann forciertes Erbrechen sowie eine Magenspülung von Nutzen sein. Es ist zu erwarten, dass etwaige Anzeichen von Nephrotoxizität nach Absetzen des Arzneimittels abklingen. Ciclosporin ist nicht in nennenswertem Ausmaß dialysierbar oder durch Aktivkohle-Hämoperfusion zu eliminieren.

## 13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

### 13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Ciclosporin (Cyclosporin A) ist ein zyklisches Polypeptid aus 11 Aminosäuren. Es ist ein hoch wirksames Immunsuppressivum, unter dessen Anwendung allogene Nieren-, Pankreas-, Leber-, Herz-, Herz-Lungen- und Lungen-Transplantationen sowie Knochenmark-Transplantationen erfolgreich durchgeführt worden sind. Darüber hinaus bewährte sich Ciclosporin auch bei der Behandlung verschiedener Autoimmunerkrankungen, wie z. B. der schweren endogenen Uveitis, der schwersten Psoriasis, des nephrotischen Syndroms, der schweren rheumatoiden Arthritis und der schweren therapieresistenten Formen der atopischen Dermatitis.

Aufgrund verschiedener Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass Ciclosporin die Entwicklung der folgenden zellvermittelten Reaktionen hemmt: Transplantat-Immunität, verzögerte kutane Hypersensibilität, experimentelle allergische Enzephalomyelitis, Arthritis durch Freund'sches Adjuvans, Graft-versus-Host-Krankheit und T-Zell-abhängige Antikörperbildung. Ciclosporin blockiert die ruhenden Lymphozyten in der G<sub>0</sub>- oder G<sub>1</sub>-Phase des Zellzyklus. Es hemmt auch die Produktion und Freisetzung von Lymphokinen einschließlich Interleukin 2 oder T-Zell-Wachstumsfaktor. Alle verfügbaren Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Ciclosporin spezifisch und reversibel auf die Lymphozyten wirkt.

### 13.2 Toxikologische Eigenschaften

Bei intravenöser Injektion beträgt die LD<sub>50</sub> 107 mg/kg KG (Maus), 25 mg/kg KG (Ratte) bzw. > 10 mg/kg KG (Kaninchen), bei oraler Verabreichung 2329 mg/kg KG (Maus), 1480 mg/kg KG (Ratte) bzw. > 1000 mg/kg KG (Kaninchen). Auch die chronische Toxizität erwies sich als gering: Bei Hunden und Rhesusaffen blieben orale Dosen bis 200 mg/kg KG/Tag ohne erkennbare toxische Wirkung; in 78 bzw. 104 Wochen dauernden Untersuchungen an Mäusen bzw. Ratten wurde bei den höchsten geprüften Dosen 16 bzw. 8 mg/kg KG/Tag eine erhöhte Mortalität als Folge toxischer Effekte auf Leber und Nieren beobachtet. Ciclosporin hat kein mutagenes oder kanzerogenes Potenzial. Ciclosporin wirkt in Dosen, die für die Muttertiere toxisch sind (100 und 300 mg/kg KG/Tag bei Kaninchen, 30 und 100 mg/kg KG/Tag bei Ratten), embryotoxisch. Die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten wurde durch Dosen bis 5 mg/kg KG/Tag nicht beeinträchtigt.

In zwei publizierten Forschungsstudien, bei denen Kaninchen im Uterus Ciclosporin ausgesetzt waren (10 mg/kg KG/Tag subkutan), wurde eine reduzierte Anzahl von Nephronen, renale Hypertrophie, systemische Hypertension und fortschreitende Niereninsuffizienz bis zu einem Alter der Tiere von 35 Wochen gezeigt.

Trächtige Ratten, die 12 mg/kg KG/Tag (die doppelte Dosis, die beim Menschen als in-

travenöse Dosis empfohlen wird) Ciclosporin intravenös verabreicht bekamen, hatten Feten mit einer erhöhten Inzidenz an Ventrikelseptumdefekten.

Diese Ergebnisse wurden nicht in anderen Spezies gezeigt und ihre Relevanz für Menschen ist unbekannt.

### 13.3 Pharmakokinetik

Die Zeit bis zum Erreichen maximaler Blutspiegel (t<sub>max</sub>) von Ciclosporin beträgt 1,2 ± 0,3 Stunden.

Ciclosporin ist größtenteils außerhalb des Blutvolumens verteilt, mit einem scheinbaren Verteilungsvolumen von durchschnittlich 3,5 l/kg. Innerhalb des Blutes ist die Verteilung von der Wirkstoffkonzentration abhängig: 33–47 % finden sich im Plasma, 4–9 % in den Lymphozyten, 5–12 % in den Granulozyten und 41–58 % in den Erythrozyten. Bei hohen Konzentrationen wird die Aufnahme durch Leukozyten und Erythrozyten gesättigt. Im Plasma ist Ciclosporin zu etwa 90 % an Proteine, überwiegend Lipoproteine, gebunden.

Die Substanz wird weitgehend metabolisiert; etwa 15 Metaboliten wurden nachgewiesen. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über das Cytochrom-P-450-abhängige Monooxygenase-System in der Leber. Hauptabbauwege sind die Mono- und Dihydroxylierung und die N-Demethylierung an verschiedenen Stellen des Moleküls. Es wurde festgestellt, dass Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das Cytochrom-P-450-abhängige Enzymsystem hemmen oder stimulieren, die Ciclosporin-Spiegel erhöhen oder herabsetzen (vgl. Abschnitt 7. „Wechselwirkungen“). Alle bisher identifizierten Metaboliten enthalten die intakte Peptidstruktur der Muttersubstanz; einige besitzen eine schwache immunsuppressive Aktivität (bis maximal ein Zehntel der Muttersubstanz).

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über die Galle und nur zu 6 % der oralen Dosis über den Urin; nur 0,1 % der unveränderten Substanz werden mit dem Urin ausgeschieden.

Über die terminale Eliminationshalbwertszeit von Ciclosporin liegen je nach verwendeter Bestimmungsmethode und Zielgruppe schwankende Angaben vor. Sie liegt zwischen 6,3 Stunden bei gesunden Probanden und 20,4 Stunden bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen.

Das Verteilungsvolumen von Ciclosporin bei Kindern nach Transplantation entspricht etwa dem bei Erwachsenen. Die Ciclosporin-Clearance ist bei Kindern jedoch ungefähr doppelt so hoch wie bei Erwachsenen.

Im Vergleich zu Sandimmun zeigt Sandimmun Optoral eine verbesserte Linearität zwischen verabreichter Dosis und erzielten Blutspiegeln, ein gleichmäßigeres Resorptionsprofil und geringere Abhängigkeit von Nahrungsaufnahme und biologischem Tagesrhythmus. Daraus resultiert eine geringere intraindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Ciclosporin sowie eine deutlich bessere Korrelation zwischen gemessenem Minimalblutspiegel und totaler Ciclosporin-Exposition.

Die Ergebnisse klinischer Studien zeigen, dass sich durch die Überwachung der Ciclosporin-Exposition während der ersten 4 Stunden nach der Einnahme ( $AUC_{0-4}$ ) eine genauere Vorhersage der Exposition unter Sandimmun Optoral erzielen lässt als durch die Überwachung der Minimalblutspiegel ( $C_0$ ).

Die Ergebnisse zusätzlicher Studien lassen darauf schließen, dass die Blutspiegel 2 Stunden nach der Gabe ( $C_2$ ) gut mit der  $AUC_{0-4}$  bei Transplantationspatienten korrelieren. Daher kann eine Messung der Ciclosporin- $C_2$ -Werte für die individuelle Einstellung der Dosis von Sandimmun Optoral eingesetzt werden.

Die vorhandenen Daten zeigen, dass nach einer Umstellung von Sandimmun auf Sandimmun Optoral im Dosisverhältnis 1 : 1 vergleichbare Minimalblutspiegel resultieren. Bei vielen Patienten können jedoch höhere Blutspiegelspitzen ( $C_{max}$ ) und eine insgesamt höhere Ciclosporin-Exposition (AUC) auftreten. Bei einem kleinen Anteil der Patienten können diese Veränderungen deutlicher ausgeprägt und von klinischer Relevanz sein. Im Vergleich zu den oralen Formen von Sandimmun wird Sandimmun Optoral schneller resorbiert und hat eine im Durchschnitt 29 % höhere Bioverfügbarkeit.

**13.4 Bioverfügbarkeit**

Die absolute Bioverfügbarkeit von Ciclosporin aus Sandimmun Lösung oder Kapseln zu 25 mg, 50 mg bzw. 100 mg beträgt im Steady State 20–50 % (Mittel 34 %).

Die Bioverfügbarkeit von Sandimmun Optoral ist im Durchschnitt 29 % höher als die von Sandimmun.

Sandimmun Optoral, Kapseln zu 10 mg, 25 mg, 50 mg bzw. 100 mg und Sandimmun Optoral Lösung sind bioäquivalent.

**14. Sonstige Hinweise**

Keine

**15. Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt bei Sandimmun Optoral 10 mg, -25 mg, -50 mg, -100 mg Kapseln:  
 3 Jahre

**16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise**

Sandimmun Optoral 10 mg Kapseln, Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln, Sandimmun Optoral 50 mg Kapseln und Sandimmun Optoral 100 mg Kapseln sollen nicht über 25 °C aufbewahrt werden.

**17. Darreichungsformen und Packungsgrößen**

Sandimmun Optoral 10 mg Kapseln  
 Gelbliche Weichgelatine-kapseln mit dem Aufdruck NVR 10  
 Packung mit 100 Kapseln [N 3]  
 Klinikpackung mit 300 Kapseln

Sandimmun Optoral 25 mg Kapseln  
 Blaugraue Weichgelatine-kapseln mit dem Aufdruck NVR 25 mg  
 Packungen mit 50 Kapseln [N 2] und 100 Kapseln [N 3]  
 Klinikpackung mit 250 Kapseln

Sandimmun Optoral 50 mg Kapseln  
 Gelbliche Weichgelatine-kapseln mit dem Aufdruck NVR 50 mg  
 Packungen mit 50 Kapseln [N 2] und 100 Kapseln [N 3]  
 Klinikpackung mit 250 Kapseln

Sandimmun Optoral 100 mg Kapseln  
 Blaugraue Weichgelatine-kapseln mit dem Aufdruck NVR 100 mg  
 Packungen mit 50 Kapseln [N 2] und 100 Kapseln [N 3]  
 Klinikpackung mit 250 Kapseln

**18. Stand der Information**

November 2007

**19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers**

Novartis Pharma GmbH  
 90327 Nürnberg

Hausadresse:  
 Roonstraße 25  
 90429 Nürnberg  
 Telefon: (09 11) 273-0  
 Telefax: (09 11) 273-12 653  
 Internet/E-Mail: www.novartispharma.de

Info-Service:  
 Telefon: (0 18 02) 23 23 00  
 Telefax: (09 11) 273-12 160



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin