Sandimmun Neoral 10 mg-Kapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Kapsel enthält: 10 mg Ciclosporin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ethanol: 10 mg/Kapsel.
Sandimmun Neoral Weichkapseln enthalten 11,8 Vol. % Ethanol (9,4% m/V).
Propylenglycol: 10 mg/Kapsel.
Macrogolglycerolhydroxystearat/Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl: 40,5 mg/Kapsel.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Weichkapseln
10 mg: Gelblich-weiße, ovale Weichkapseln mit dem Aufdruck “NVR 10” in rot.
25 mg: Blaugraue, ovale Weichkapseln mit dem Aufdruck “NVR 25mg” in rot.
50 mg: Gelblich-weiße, oblonge Weichkapseln mit dem Aufdruck “NVR 50mg” in rot.
100 mg: Blaugraue, oblonge Weichkapseln mit dem Aufdruck “NVR 100mg” in rot.

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).

Andere Anwendungsgebiete

Endogene Uveitis

Behandlung einer Uveitis intermedia oder posterior nichtinfektiöser Ätiologie mit Erblindungsgefahr bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht angesprochen oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen verursacht hat.
Behandlung einer Behçet-Uveitis mit wiederholtem entzündlichem Retinabefall bei Patienten ohne neurologische Manifestation.

Nephrotisches Syndrom

Steroidabhängiges und steroidresistentes nephrotisches Syndrom in der Folge primärer glomerulärer Krankheiten wie Minimal-Change-Nephropathie, fokale und segmentale Glomerulosklerose oder membranöse Glomerulonephritis.
Sandimmun Neoral kann zur Induktion und zur Aufrechterhaltung einer Remission eingesetzt werden. Es kann auch zur Aufrechterhaltung einer steroidinduzierten Remission eingesetzt werden und so ein Absetzen von Steroiden ermöglichen.

Rheumatoide Arthritis

Behandlung von schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis.

Psoriasis

Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.

Atopische Dermatitis

Sandimmun Neoral ist indiziert bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, falls eine systemische Therapie erforderlich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die für die orale Anwendung angegebenen Dosisbereiche sollten lediglich als Richtlinien dienen.
Die Tagesdosen von Sandimmun Neoral sind in zwei getrennten Einzeldosen gleichmäßig über den Tag verteilt einzunehmen. Es wird empfohlen, dass Sandimmun Neoral gemäß einem festen Dosierschema mit Bezug auf die Tageszeit und die Mahlzeiten verabreicht wird.
Sandimmun Neoral sollte nur von oder in enger Zusammenarbeit mit Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der immunosuppressiven Therapie und/oder der Organtransplantation haben.

Transplantation

Organtransplantation

Die Behandlung mit Sandimmun Neoral sollte innerhalb von 12 Stunden vor der Operation mit einer Dosis von 10 bis 15 mg/kg, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen, begonnen werden. 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 Erhaltungsdosis von etwa 2 bis 6 mg/kg in zwei getrennten Einzeldosen erreicht ist.

Wenn Sandimmun Neoral 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 Neoral in 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 orale 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 Neoral sollten zur Behandlung von leichter, chronisch verlaufender GvHD eingesetzt werden.

Andere Anwendungsgebiete

Wenn Sandimmun Neoral für eines der etablierten Anwendungsgebiete, abgesehen von Transplantationen, eingesetzt wird, sind die folgenden generellen Richtlinien zu beachten:

Vor Einleitung einer Behandlung ist mittels mindestens zwei getrennter Messungen ein zuverlässiger Ausgangswert für die Nierenfunktion zu bestimmen. Die geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) berechnet über die MDRD-Formel kann, zur Beurteilung der Nierenfunktion bei Erwachsenen verwendet werden und es sollte eine entsprechende Formel verwendet werden, um die eGFR bei pädiatrischen Patienten zu beurteilen. Da Sandimmun Neoral die Nierenfunktion verschlechtern kann, ist es notwendig, die Nierenfunktion häufig zu überprüfen. Wenn die eGFR bei mehr als einer Messung um mehr als 25 % unter den Ausgangswert sinkt, sollte die Dosis von Sandimmun Neoral um 25 bis 50 % reduziert werden. Wenn die Abnahme der eGFR vom Ausgangswert 35 % übersteigt, sollte über eine weitere Dosisreduktion von Sandimmun Neoral nachgedacht werden. Diese Empfehlungen treffen auch zu, wenn die Werte des Patienten immer noch im normalen Laborbereich liegen Wenn die Dosisreduktion nicht dazu führt, erfolgreich die eGFR innerhalb eines Monats zu verbessern, sollte die Behandlung mit Sandimmun Neoral abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine regelmäßige Überwachung des Blutdrucks ist erforderlich.

Die Bestimmung von Bilirubin und Parametern, die die Leberfunktion überprüfen, ist erforderlich, bevor die Therapie gestartet wird und es wird empfohlen eine enge Überwachung während der Therapie durchzuführen. Die Bestimmung von Serumlipiden, Kalium, Magnesium und Harnsäure ist vor und regelmäßig während der Behandlung empfehlenswert.

Eine gelegentliche Überwachung der Ciclosporin-Blutspiegel kann bei Nicht-Transplantations- Indikationen relevant sein, z. B. wenn Sandimmun Neoral zusammen mit Wirksoffen verabreicht wird, die die Pharmakokinetik von Ciclosporin beeinflussen, oder im Fall von ungewöhnlicher klinischer Response (z. B. ein Ausbleiben der Wirkung oder eine Erhöhung der Arzneimittelintoleranz wie eine renale Dysfunktion).

Die normale Form der Anwendung ist die orale Anwendung. Wenn das Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verwendet wird, sollte unter vorsichtiger Überprüfung die Anwendung von einer angemessenen intravenösen Dosis, die der oralen Dosis entspricht, in Betracht gezogen werden. Die Absprache mit einem Arzt mit Erfahrung im Einsatz von Ciclosporin wird empfohlen.

Außer bei Patienten mit einer das Sehvermögen bedrohenden endogenen Uveitis und bei Kindern mit nephrotischem Syndrom darf die Tagesgesamtdosis 5 mg/kg nicht überschreiten.

Für die Erhaltungstherapie ist die niedrigste wirksame und gut verträgliche Dosis auf individueller Basis zu bestimmen.

Bei Patienten, bei denen innerhalb einer vorgegebenen Zeit (genauere Angaben siehe nachstehend) kein entsprechendes Therapieansprechen erreicht wird oder bei denen mit der wirksamen Dosis die gültigen Sicherheitsrichtlinien nicht erfüllt werden können, ist die Behandlung mit Sandimmun Neoral abzusetzen.

Endogene Uveitis

Zur Einleitung einer Remission werden initial 5 mg/kg/Tag oral in zwei getrennten Dosen empfohlen, bis eine Remission der aktiven Uvea-Entzündung und eine Verbesserung der Sehschärfe erreicht werden konnten. In therapierefraktären Fällen kann die Dosis für eine beschränkte Zeitdauer auf 7 mg/kg/Tag erhöht werden.

Zur Erreichung einer initialen Remission oder um akuten Anfällen von Augenentzündung entgegenzuwirken, kann zusätzlich eine systemische Kortikosteroidtherapie mit Tagesdosen von 0,2 bis 0,6 mg/kg Prednison oder einem entsprechenden anderen Kortikosteroid eingesetzt werden, falls sich der Zustand mit Sandimmun Neoral alleine nicht ausreichend behandeln lässt. Nach 3 Monaten kann die Kortikosteroiddosis auf die

niedrigste wirksame Dosis reduziert werden.
Für die Erhaltungstherapie sollte die Dosis langsam auf die niedrigste wirksame Dosis gesenkt werden. Während der Remission sollte die Dosis 5 mg/kg nicht überschreiten.
Infektiöse Ursachen der Uveitis sollten ausgeschlossen werden, bevor Immunsuppressiva eingesetzt werden.

Nephrotisches Syndrom

Zur Einleitung einer Remission wird die empfohlene Dosis in zwei getrennten oralen Dosen gegeben.
Falls die Nierenfunktion (mit Ausnahme einer Proteinurie) normal ist, dann wird die folgende Tagesdosis empfohlen:

– Erwachsene: 5 mg/kg
– Kinder: 6 mg/kg

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Initialdosis 2,5 mg/kg/Tag nicht übersteigen.
Die Kombination von Sandimmun Neoral mit niedrigen Dosen oraler Kortikosteroide wird empfohlen, wenn die Wirkung von Sandimmun Neoral alleine nicht zufriedenstellend ist, vor allem bei steroidresistenten Patienten.
Die Zeit bis zur Besserung variiert von3 bis 6 Monaten abhängig von der Art der Glomerulonephritis. Wenn nach dieser Besserungsperiode keine Besserung festgestellt wird, sollte die Therapie mit Sandimmun Neoral abgesetzt werden.
Die Dosen müssen unter Berücksichtigung der Wirksamkeit (Proteinurie) und der Sicherheit individuell eingestellt werden, sollten aber bei Erwachsenen eine Dosis von 5 mg/kg/Tag und bei Kindern eine Dosis von 6 mg/kg/Tag nicht übersteigen.
Zur Erhaltungstherapie sollte die Dosis langsam auf die niedrigste wirksame Dosis reduziert werden.

Rheumatoide Arthritis

In den ersten 6 Behandlungswochen beträgt die empfohlene Dosis 3 mg/kg/Tag p.o. in zwei getrennten Dosen. Falls die Wirkung nicht ausreichend sein sollte, kann die Tagesdosis danach allmählich je nach Verträglichkeit erhöht werden, sollte aber 5 mg/kg nicht übersteigen. Zur Erzielung der vollen Wirksamkeit könnten bis zu 12 Wochen Behandlung mit Sandimmun Neoral erforderlich sein.
Zur Erhaltungstherapie ist die Dosis individuell je nach Verträglichkeit auf die niedrigste wirksame Dosis einzustellen.
Sandimmun Neoral kann in Kombination mit niedrig dosierten Kortikosteroiden und/oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4). Sandimmun Neoral kann bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Methotrexat alleine auch mit niedrig dosiertem wöchentlichen Methotrexat kombiniert werden. In solchen Fällen sollte initial eine Tagesdosis von 2,5 mg/kg Sandimmun Neoral in zwei getrennten Dosen pro Tag eingesetzt werden; diese Dosis kann bei entsprechender Verträglichkeit nach Bedarf erhöht werden.

Psoriasis

Die Behandlung mit Sandimmun Neoral sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Psoriasis haben. Aufgrund der Variabilität dieser Krankheit muss die Behandlung individuell eingestellt werden. Zur Einleitung einer Remission wird eine Initialdosis von 2,5 mg/kg/Tag p.o. in zwei getrennten Einzeldosen empfohlen. Falls nach 1 Monat keine Besserung festgestellt wird, kann die Tagesdosis allmählich erhöht werden, sollte aber 5 mg/kg nicht übersteigen. Bei Patienten, bei denen innerhalb von 6 Wochen mit einer Dosis von 5 mg/kg/Tag kein ausreichendes Ansprechen der psoriatischen Läsionen erreicht werden kann oder bei denen mit der wirksamen Dosis die gültigen Sicherheitsrichtlinien nicht erfüllt werden können, ist die Therapie abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).
Initialdosen von 5 mg/kg/Tag sind bei Patienten gerechtfertigt, deren Erkrankung eine rasche Besserung erfordert. Sobald ein zufriedenstellendes Ansprechen erreicht werden konnte, kann Sandimmun Neoral abgesetzt werden und spätere Rezidive können erneut mit Sandimmun Neoral in der zuvor wirksamen Dosis behandelt werden. Bei einigen Patienten könnte eine dauerhafte Erhaltungstherapie erforderlich sein.
Für eine Erhaltungstherapie sind die Dosen individuell auf die niedrigste wirksame Dosiseinzustellen und sollten 5 mg/kg/Tag nicht übersteigen.

Atopische Dermatitis

Die Behandlung mit Sandimmun Neoral sollte von Ärzten eingeleitet werden, die Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Atopischer Dermatitis haben. Aufgrund der Variabilität dieser Krankheit muss die Behandlung individuell eingestellt werden. Der empfohlene Dosisbereich ist 2,5bis 5 mg/kg/Tag p.o. in zwei getrennten Dosen. Wenn mit einer Initialdosis von 2,5 mg/kg/Tag innerhalb von 2 Wochen kein zufriedenstellendes Ansprechen erreicht wird, kann die Tagesdosis rasch auf maximal 5 mg/kg/Tag erhöht werden. In besonders schweren Fällen kann eine rasche und zufriedenstellende Kontrolle der Krankheit eher mit einer Initialdosis von 5 mg/kg/Tag erreicht werden. Sobald eine zufriedenstellende Besserung erreicht werden konnte, sollte die Dosis allmählich reduziert werden und Sandimmun Neoral sollte nach Möglichkeit abgesetzt werden. Ein späteres Rezidiv kann mit einer erneuten Verabreichung von Sandimmun Neoral behandelt werden.
Eine 8 - wöchige Therapie könnte zwar ausreichend sein, um eine entsprechende Besserung sicherzustellen, es konnte jedoch gezeigt werden, dass eine Behandlung bis zu 1 Jahr wirksam und gut verträglich sein

kann, sofern die Überwachungsrichtlinien beachtet werden.

Umstellung von oralem Sandimmun auf Sandimmun Neoral

Die vorliegenden Daten zeigen, dass nach einer Umstellung von oralem Sandimmun auf Sandimmun Neoral im Verhältnis 1:1 die Talspiegel von Ciclosporin im Vollblut vergleichbar sind. Allerdings können bei vielen Patienten höhere Maximalkonzentrationen (C_{max}) und erhöhte Exposition mit dem Wirkstoff (AUC) auftreten. Bei einem geringen Prozentsatz der Patienten sind diese Veränderungen stärker ausgeprägt und könnten von klinischer Relevanz sein.

Zusätzlich ist die Resorption von Ciclosporin aus Sandimmun Neoral weniger variabel und der Zusammenhang zwischen den Talspiegeln von Ciclosporin und der Exposition (im Sinne der AUC) stärker als bei oralem Sandimmun.

Da die Umstellung von oralem Sandimmun auf Sandimmun Neoral zu einer erhöhten Exposition mit Ciclosporin führen kann, sind folgende Richtlinien und Regeln zu beachten:

Bei Transplantationspatienten sollte Sandimmun Neoral mit der gleichen Tagesdosis begonnen werden, die zuvor mit oralem Sandimmun eingesetzt wurde. Die Talspiegel von Ciclosporin im Vollblut sind anfänglich in den ersten 4 bis 7 Tagen nach der Umstellung auf Sandimmun Neoral zu überwachen. Ebenso sind klinische Sicherheitsparameter, wie etwa Nierenfunktion und Blutdruck, während der ersten 2 Monate nach der Umstellung zu überwachen. Falls die Talspiegel von Ciclosporin im Blut über dem therapeutischen Bereich liegen und/oder eine Verschlechterung der klinischen Sicherheitsparameter festgestellt wird, dann ist die Dosierung entsprechend anzupassen.

Bei Patienten, die für andere Indikationen als eine Transplantation behandelt werden, sollte Sandimmun Neoral in der gleichen Dosis begonnen werden, die zuvor mit oralem Sandimmun eingesetzt wurde. 2, 4 und 8 Wochen nach der Umstellungmüssen die Nierenfunktion und der Blutdruck überwacht werden. Falls die Blutdruckwerte deutlich über den Werten vor der Umstellung liegen oder falls die eGFR bei mehr als einer Messung um mehr als 25 % unter den Wert vor der Therapie mit oralem Sandimmun sinkt, ist die Dosis zu reduzieren (siehe auch „Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen“ in Abschnitt 4.4). Im Falle einer unerwarteten Toxizität oder einer mangelnden Wirksamkeit von Ciclosporin sind die Talspiegel im Blut ebenfalls zu überwachen.

Wechsel zwischen oralen Ciclosporin-Darreichungsformen

Die Umstellung von einer oralen Darreichungsform von Ciclosporin auf eine andere muss unter ärztlicher Aufsicht erfolgen, einschließlich der Kontrolle der Ciclosporin-Blutspiegel für transplantierte Patienten.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eigeschränkter 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).

Anwendungsgebiete abgesehen von Transplantationen

Mit Ausnahme von Patienten, die für ein nephrotisches Syndrom behandelt werden, sollten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Ciclosporin nicht erhalten (siehe Unterabschnitt über zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen bei Anwendungsgebieten abgesehen von Transplantationen in Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom und eingeschränkter Nierenfunktion, sollte die Initialdosis 2,5 mg/kg/Tag nicht übersteigen.

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 Kreatinin-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 Neoral 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 Neoral bei älteren Patienten ist beschränkt.

In klinischen Studien mit oral verabreichtem Ciclosporin bei rheumatoider Arthritis bestand bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter, nach 3 bis 4 Monaten Therapie eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine systolische Hypertonie unter Therapie oder für einen Anstieg der Serumkreatininwerte ≥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 ein-

geschränkter Leber-, Nieren- oder Herzfunktion und von Begleitkrankheiten oder –therapien und eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Sandimmun Neoral Weichkapseln sollen als Ganzes geschluckt werden.

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 oder der Organo-Anion-Transporter (OATP)) sind und für die erhöhte Plasmakonzentrationen mit schweren 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 Neoral 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 Erhaltungstherapie verantwortliche Arzt muss umfassend über die weitere Kontrolle und Betreuung des Patienten informiert werden.

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 Neoral, insbesondere jene mit einer Behandlung auf Psoriasis oder atopische Dermatitis, darauf hinzuweisen, eine übermäßige Sonneneinstrahlung ohne entsprechenden Schutz zu vermeiden, und 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 (BKVN), oder zu JC-Virus-assoziierter progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) führt, 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 Neoral 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 Strukturveränderungen in den Nieren (z. B. interstitielle 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 Neoral 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 Transplantatpatienten, 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 un-

ter 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 Ciclosporinspiegel (siehe Abschnitt 4.2)

Wenn Sandimmun Neoral 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.

Bei Nicht-Transplantationspatienten wird eine gelegentliche Überwachung der Ciclosporin-Blutspiegel empfohlen, z. B. wenn Sandimmun Neoral zusammen mit Wirkstoffen verabreicht wird, die die Pharmakokinetik von Ciclosporin beeinflussen oder im Fall von ungewöhnlicher klinischer Response (z. B. ein Ausbleiben der Wirkung oder eine Erhöhung der Arzneimittelintoleranz wie eine renale Dysfunktion).

Es ist zu beachten, dass die Ciclosporin-Konzentration in Blut, Plasma oder Serum nur einer von vielen Faktoren ist, die den klinischen Status des Patienten bestimmen. Die Ergebnisse sollten daher nur als Richtlinie zur Wahl der Dosis in Verbindung mit anderen klinischen oder Laborparametern dienen.

Hypertonie

Eine regelmäßige Überwachung des Blutdrucks während der Therapie mit Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 kaliumhältigen 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-Glycoprotein 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).

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

Ciclosporin hemmt CYP3A4, den Multidrug-Efflux-Transporter P-Glycoprotein und die Organo- Anion-Transporter (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 Ciclosproin 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-Inhibitoen (Statine). Wenn gleichzeitig mit Ciclosporin verabreicht, sollte gemäß den Empfehlungen der Produktinformation die Dosierung von Statinen reduziert bzw.die gleichzeitige Anwendung bestimmter Statine vermieden werden. Eine Statin-Therapie muss vo-

rübergehend ausgesetzt oder abgebrochen werden bei Patienten mit Anzeichen und Symptome 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.

Spezielle sonstige Bestandteile: Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl

Sandimmun Neoral enthält Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl, das Magenverstimmungen und Diarrhö verursachen kann.

Spezielle sonstige Bestandteile: Ethanol

Sandimmun Neoral enthält etwa 12 Vol.- % Ethanol. Eine Dosis von 500 mg Sandimmun Neoral enthält 500 mg Ethanol, was nahezu 15 ml Bier oder 5 ml Wein entspricht. Dies kann ein gesundheitliches Risiko für Patienten darstellen, die unter Alkoholismus leiden und ist bei schwangeren oder stillenden Frauen und bei Patienten mit Lebererkrankung oder Epilepsie sowie bei Kindern zu berücksichtigen.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen bei Indikationen abgesehen von Transplantationen

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (mit Ausnahme von Patienten mit nephrotischem Syndrom mit einem zulässigen Grad der Nierenfunktionseinschränkung), unbehandelter Hypertonie, unbehandelten Infektionen oder jeglicher Form von Malignomen sollte Ciclosporin nicht angewendet werden.
Vor Einleitung einer Behandlung ist mittels mindestens zwei getrennter Messungen von eGFR eine zuverlässige Beurteilung der Nierenfunktion vorzunehmen. Die Nierenfunktion muss häufig während der Behandlung überprüft werden, um Dosisanpassungen vornehmen zu können (siehe Abschnitt 4.2).

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen bei endogener Uveitis

Sandimmun Neoral sollte bei Patienten mit neurologischem Behçet-Syndrom mit Vorsicht angewendet werden. Der neurologische Status dieser Patienten ist sorgfältig zu überwachen.
Es liegen nur beschränkte Erfahrungen für die Anwendung von Sandimmun Neoral bei Kindern mit endogener Uveitis vor.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen bei nephrotischem Syndrom

Patienten mit anormalen Nierenfunktionswerten bei Behandlungsbeginn sollten initial mit 2,5 mg/kg/Tag behandelt werden und müssen besonders sorgfältig überwacht werden.
Bei einigen Patienten könnte es aufgrund von Veränderungen der Nierenfunktion in Verbindung mit dem nephrotischen Syndrom schwierig sein, eine durch Sandimmun Neoral induzierte Nierenfunktionsstörung festzustellen. Dadurch erklärt sich auch, warum in seltenen Fällen durch Sandimmun Neoral induzierte Veränderungen der Nierenstruktur ohne begleitende Erhöhungen von Serumkreatinin beobachtet wurden. Bei Patienten mit steroidabhängiger Minimal-Change-Nephropathie, bei denen Sandimmun Neoral für mehr als 1 Jahr angewendet wurde, sollte eine Nierenbiopsie in Erwägung gezogen werden.
Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom unter Behandlung mit Immunsuppressiva (einschließlich Ciclosporin) wurde gelegentlich das Auftreten von Malignomen (einschließlich Hodgkin-Lymphom) berichtet.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen bei rheumatoider Arthritis

Nach 6 Monaten Therapie ist die Nierenfunktion je nach Stabilität der Krankheit, der Begleitmedikationen und der Begleitkrankheiten alle 4 bis 8 Wochen zu beurteilen. Häufigere Kontrollen sind dann erforderlich, wenn die Dosis von Sandimmun Neoral erhöht wird oder eine Begleittherapie mit einem NSAR begonnen oder in seiner Dosis erhöht wird.
Ein Absetzen von Sandimmun Neoral könnte auch erforderlich sein, wenn eine sich während der Therapie entwickelnde Hypertonie nicht entsprechend behandeln lässt.
Wie bei anderen langfristigen immunsuppressiven Therapien muss ein erhöhtes Risiko von lymphoproliferativen Erkrankungen berücksichtigt werden. Besondere Vorsicht ist aufgrund einer synergistischen nephrotoxischen Wirkung dann geboten, wenn Sandimmun Neoral in Kombination mit Methotrexat angewendet wird.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen bei Psoriasis

Ein Absetzen von Sandimmun Neoral wird empfohlen, wenn eine sich während der Therapie entwickelnde Hypertonie nicht entsprechend behandeln lässt.
Ältere Patienten sollten nur bei Vorliegen einer mit Behinderungen verbundenen Psoriasis behandelt werden und die Nierenfunktion sollte besonders sorgfältig überwacht werden.
Es liegt nur beschränkte Erfahrung für die Anwendung von Sandimmun Neoral bei Kindern mit Psoriasis vor.
Bei psoriatischen Patienten unter Behandlung mit Ciclosporin wurde, wie auch bei Patienten mit herkömmlicher immunsuppressiver Therapie, die Entwicklung von Malignomen (insbesondere der Haut) berichtet. Für Psoriasis untypische Hautläsionen sollten vor Beginn der Behandlung mit Sandimmun Neoral biopsiert werden, sofern ein Verdacht auf Malignität oder Prämalignität besteht. Patienten mit malignen oder prämalignen Hautveränderungen sollten nur nach einer entsprechenden Behandlung solcher Läsionen mit Sandimmun Neoral behandelt werden und auch nur dann, wenn keine anderen Möglichkeiten für eine erfolgreiche Therapie bestehen.

Bei einigen wenigen mit Sandimmun Neoral behandelten Patienten mit Psoriasis kam es zu lymphoproliferativen Erkrankungen. Diese sprachen auf ein promptes Absetzen der Behandlung an.
Patienten unter Behandlung mit Sandimmun Neoral sollten keine begleitende UVB-Bestrahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.

Zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen bei atopischer Dermatitis

Ein Absetzen von Sandimmun Neoral wird empfohlen, wenn eine sich während der Therapie entwickelnde Hypertonie nicht entsprechend behandeln lässt.
Die Erfahrung mit Sandimmun Neoral bei Kindern mit atopischer Dermatitis ist beschränkt. Ältere Patienten sollten nur bei Vorliegen einer mit Behinderungen verbundenen atopischen Dermatitis behandelt werden und die Nierenfunktion sollte besonders sorgfältig überwacht werden.
Eine benigne Lymphadenopathie ist häufig mit Erkrankungsschüben von atopischer Dermatitis verbunden und bildet sich ausnahmslos entweder spontan oder mit einer generellen Besserung der Krankheit zurück.
Eine unter Behandlung mit Ciclosporin festgestellte Lymphadenopathie sollte regelmäßig überwacht werden. Lymphadenopathien, die trotz einer Besserung der Krankheitsaktivität fortbestehen, sollten als Vorsichtsmaßnahme mittels Biopsie untersucht werden, um sicherzustellen, dass kein Lymphom vorliegt.
Aktive Infektionen mit Herpes simplex sollten abgeheilt sein, bevor eine Behandlung mit Sandimmun Neoral begonnen wird, sind aber nicht notwendigerweise ein Grund für einen Therapieabbruch, falls sie während der Therapie auftreten, es sei denn es handelt sich um eine schwere Infektion.
Hautinfektionen mit *Staphylococcus aureus* sind keine absolute Kontraindikation für eine Therapie mit Sandimmun Neoral, sollten aber mit einer entsprechenden antibakteriellen Therapie behandelt werden. Orales Erythromycin sollte vermieden werden, da es bekanntermaßen die Blutspiegel von Ciclosporin erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.5). Falls es jedoch keine Alternative gibt, wird empfohlen, die Blutspiegel von Ciclosporin und die Nierenfunktion engmaschig zu kontrollieren und den Patienten auf mögliche Nebenwirkungen von Ciclosporin zu überwachen.
Patienten unter Behandlung mit Sandimmun Neoral sollten keine gleichzeitige UVB-Bestrahlung oder PUVA-Photochemotherapie erhalten.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen in anderen Indikationen als Transplantationen

Abgesehen von der Behandlung von nephrotischem Syndrom liegen keine entsprechenden Erfahrungen mit Sandimmun Neoral vor. Eine Anwendung bei Kindern unter16 Jahren außerhalb der Transplantationsindikationen mit Ausnahme des nephrotischen Syndroms kann daher nicht empfohlen werden.

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-Transporters P- Glycoprotein und der Organo-Anion-Transporter (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, ist 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-Glycoproteins könne voraussichtlich die Ciclosporinspiegel vermindern. Beispiele von Arzneimitteln, die die Konzentrationen von Ciclosporin vermindern, sind:
Barbiturate, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin; Nafcillin, intravenöses Sulfadimidin, Probucol, Orlistat, Hypericum perforatum (Johanniskraut), Ticlopidin, Sulfinpyrazon, Terbinafin, Bosentan.
Produkte, die ***Hypericum perforatum*** (Johanniskraut) enthalten, dürfen aufgrund des Risikos verminderter Ciclosporin-Blutspiegel und die dadurch reduzierte Wirkung nicht gleichzeitig mit Sandimmun Neoral 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-Glycoproteins 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-Antibiotika: 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 bis zu 50 % erhöhen.
Imatinib kann die Ciclosporin-Exposition und C_{max} um circa 20 % erhöhen.
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); Fibratsäurederivate 8z. B. Bezafibrat, Fenofibrat); NSARs (eineschließlich 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 CAP3A4 und/oder P-gp vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
Ciclosporin-Effekte auf andere Arzneimittel
Ciclosporin ist ein Hemmer von CYP3A4, des Multidrug-Efflux-Transporter P-Glycoproteins (P-gp) und der Organo-Anion-Transporter (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 dess Absetzen, zu ermöglichen. Wenn gleichzeitig mit Ciclosporin verabreicht, sollte gemäß den Empfehlungen der Produktinformation die Dosierung von Statinen reduziert bzw die gleichzeitige Anwendung bestimmter Statine 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 bei Patienten mit Risikofaktoren, die für eine schwere Nierenschädigung einschließlich Nierenversagen infolge einer Rhabdomyolyse prädisponiert sind.
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 Ciclospo-

rin wurde hingegen nicht signifikant verändert. Die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin und Aliskiren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3).
Aufgrund der P-gp inhibitorischen Aktivität von Ciclosporin wird eine gleichzeitige Anwendung mit Dabigatran Etexilat 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 Mikoremulsion 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 oben, 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, Mitoxanthron, 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.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei Ratten und Kaninchen gezeigt.
Die Erfahrung mit Sandimmun Neoral bei schwangeren Frauen ist beschränkt. 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).
Es liegt eine beschränkte Anzahl von Beobachtungsberichten für Kinder mit *in utero* Exposition mit Ciclosporin vor, und zwar bis zu einem Alter von etwa 7 Jahren. Nierenfunktion und Blutdruck bei diesen Kindern waren normal. Allerdings liegen keine adäquaten und gut kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen vor und Sandimmun Neoral sollte daher während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der mögliche Nutzen für die Mutter rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fetus. Der Gehalt an Ethanol in Sandimmun Neoral ist bei schwangeren Frauen ebenfalls zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Ciclosporin tritt in die Muttermilch über. Der Gehalt an Ethanol in Sandimmun Neoral ist bei stillenden Frauen ebenfalls zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4). Frauen, die mit Sandimmun Neoral behandelt werden, sollten nicht stillen, da Sandimmun Neoral 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 Arzneimittels für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen nur beschränkte Daten zur Wirkung von Sandimmun Neoral auf die Fertilität beim Menschen vor (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es liegen keine Daten zur den Wirkungen von Sandimmun Neoral auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor.

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, Diarrhö, 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 höheren Initialdosen und der längeren Erhaltungstherapie, die nach einer Transplantation erforderlich sind, 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 Leukoenzephalopathie (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 1) werden nach MedDRA-Systemorganklassen angeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit gereiht, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst angeführt werden. Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gereiht. Zusätzlich beruht die entsprechende Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung auf den folgenden Definitionen (CIOMS II): sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Tabelle 1: 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
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig	Hypertonie
Häufig	Flush
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Bauchbeschwerden/Bauchschmerzen, Diarrhö, Gingivahyperplasie, Magenulcera
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 Knochenerkrankungen

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.

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 Neoral. In Fällen von akuter Nephrotoxizität wurden Störungen der Homöostase, wie Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie und Hyperurikämie, berichtet. Fälle, die chronische morphologische Veränderungen beschrieben, umfassten Arteriolenhyalinose, tubuläre Atrophie und interstitielle Fibrose (siehe Abschnitt 4.4).

Schmerzen der unteren Extremitäten

In vereinzelten 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 über das
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http/www.basg.gv.at
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die orale LD_{50} von Ciclosporin beträgt 2329 mg/kg bei Mäusen, 1480 mg/kg bei Ratten und >1000 mg/kg bei Kaninchen. Die intravenöse LD_{50} 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 versehentlicher 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 G_0- oder G_1-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 Steroid-abhängigen nephrotischen Syndrom.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe von Sandimmun Neoral werden Peak-Konzentrationen von Ciclosporin im Blut innerhalb von 1-2 Stunden erreicht. Die absolute orale Bioverfügbarkeit von Ciclosporin nach der Verabreichung von Sandimmun Neoral liegt bei 20 bis 50%. Eine 13 bzw. 33% ige Abnahme der AUC und C_{max} wurde beobachtet, wenn Sandimmun Neoral mit einer fettreichen Mahlzeit verabreicht wurde. Die Beziehung zwischen Dosis und Exposition (AUC) von Ciclosporin ist im therapeutischen Dosisbereich linear. Die interindividuelle und intraindividuelle Variabilität für AUC und C_{max} beträgt etwa 10-20%. Sandimmun Neoral Lösung und Weichgelatinekapseln sind bioäquivalent.

Die Verabreichung von Sandimmun Neoral resultiert in einer 59% höheren Cmax und einer ca. 29% höheren Bioverfügbarkeit als Sandimmun. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass nach einer 1:1-Umstellung von Sandimmun Weichgelatinekapseln zu Neoral Weichgelatinekapseln die Talspiegel im Vollblut vergleichbar sind und im gewünschten therapeutischen Bereich bleiben. Die Verabreichung von Sandimmun Neoral verbessert die Dosislinearität in der Ciclosporin-Exposition (AUCB). Es ergibt sich ein einheitlicheres Resorptionsprofil als bei Sandimmun mit weniger Beeinflussung durch gleichzeitiger Nahrungsaufnahme oder durch den Tagesrhythmus.

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

Elimination erfolgt primär über die Galle, wobei nur 6 % einer oralen Dosis in den Harn ausgeschieden werden, nur 0,1 % in unveränderter Form.

Die zur terminalen Halbwertszeit 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 (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Die Eliminationshalbwertszeit bei nierentransplantierten Patienten beträgt ungefähr 11 Stunden, innerhalb eines Bereichs von 4 bis 25 Stunden.

Spezielle Patientenpopulationen

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-fach erhöhter 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 Neoral oder Sandimmun verabreicht worden ist, sind sehr begrenzt. Bei 15 nierentransplantierten Patienten im Alter von 3- 16 Jahre 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 und16 Jahren betrug die Ciclosporin-Clearance 9,8-15,5 ml/min/kg. Bei 9 lebertransplantierten Patienten zwischen 0,65 und 6 Jahre betrug die Clearance 9,3±5,4 ml/min/kg (Assay: HPLC). Im Vergleich zu transplantierten Erwachsenenpopulationen, sind die Unterscheide in der Bioverfügbarkeit zwischen Sandimmun Neoral und Sandimmun in der Pädiatrie vergleichbar mit denen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mit den Standardtestsystemen bei oraler Verabreichung (Ratten bis zu 17 mg/kg/Tag und Kaninchen bis zu 30 mg/kg/Tag oral) ergaben sich für Ciclosporin keine Hinweise auf mutagene oder teratogene Effekte. Bei toxischen Dosierungen (Ratten 30 mg/kg/Tag und Kaninchen 100 mg/kg/Tag oral) war Ciclosporin embryo- und fetotoxisch was sich an der erhöhten pränatalen und postnatalen Toxizität und am reduzierten Fetusgewicht sowie damit verbundenen Verzögerungen der Knochenbildung zeigte.
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. Die Föten von trächtige Ratten, die 12 mg/kg/Tag Ciclosporin i.v. (das Doppelte der empfohlenen i.v. Dosis beim Menschen) erhielten,zeigten einer erhöhten Inzidenz von Schäden am Ventrikelseptum. Diese Befunde wurden bei anderen Tiergattungen nicht beobachtet und ihre Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt. In Studien an männlichen und weiblichen Ratten konnte keine Beeinträchtigung der Fertilität festgestellt werden.
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 der Pankreas in der niedrigen Dosisgruppe signifikant über dem Kontrollwert. Hepatozelluläre Karzinome und Inselzelladenome der Pankreas waren nicht dosisabhängig.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

10 mg:
Kapselinhalt
Alpha-Tocopherol
Ethanol (wasserfrei)
Propylenglycol
Maisöl-Monoditriglyzeride
Macrogolglycerolhydroxystearat / Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl
Kapselhülle
Titandioxid (E 171)
Glycerol 85%
Propylenglycol
Gelatine
Aufdruck
Karminsäure (E 120)
25 mg:
Kapselinhalt
Alpha-Tocopherol
Ethanol (wasserfrei)
Propylenglycol
Maisöl-Monoditriglyzeride

Macrogolglycerolhydroxystearat / Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl
Kapselhülle
Schwarzs Eisenoxid (E172)
Titaniumdioxid (E171)
Glycerol 85%
Propylenglycol
Gelatine
Aufdruck
Karminsäure (E120)
50 mg:
Kapselinhalt
Alpha-Tocopherol
Ethanol (wasserfrei)
Propylenglycol
Maisöl-Monoditriglyzeride
Macrogolglycerolhydroxystearat / Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl
Kapselhülle
Titaniumdioxid (E171)
Glycerol 85%
Propylenglycol
Gelatine
Aufdruck
Karminsäure (E120)
100 mg:
Kapselinhalt
Alpha-Tocopherol
Ethanol (wasserfrei)
Propylenglycol
Maisöl-Monoditriglyzeride
Macrogolglycerolhydroxystearat / Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl
Kapselhülle
Schwarzes Eisenoxid (E172)
Titaniumdioxid (E 171)
Glycerol 85%
Propylenglycol
Gelatine
Aufdruck
Karminsäure (E 120)

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Sandimmun Neoral Weichkapseln sollen bei Raumtemperatur nicht über 25°C gelagert werden. Ein Überschreiten der Temperatur bis 30°C für eine Dauer von maximal 3 Monaten wirkt sich nicht auf die Qualität des Produktes aus. Sandimmun Neoral Weichkapseln sollen bis zu ihrem Gebrauch in der Blisterpackung aufbewahrt werden. Wird die Blisterpackung geöffnet, ist ein charakteristischer Geruch zu bemerken. Dies ist ein normaler Geruch und bedeutet nicht, dass etwas mit der Kapsel nicht in Ordnung ist.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Blister: Aluminiumverbundfolie, PVC-Trägerfolie,
50 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung
Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung
Novartis Pharma GmbH
Wien

8. Zulassungsnummer
1–26595

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
30. November 1994 / 30. August 1999

10. Stand der Information

Juli 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.