

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Sandimmun Lösung
Sandimmun 25 mg*, Kapseln
Sandimmun 100 mg*, Kapseln

Wirkstoff: Ciclosporin

2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.

Diese Arzneimittel enthalten einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Der pharmazeutische Unternehmer hat dafür der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

3. Zusammensetzung der Arzneimittel**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**

Immunsuppressivum

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil

Sandimmun Lösung
1 ml enthält: 100 mg Ciclosporin

Sandimmun 25 mg*, Kapseln
1 Kapsel enthält: 25 mg Ciclosporin

Sandimmun 100 mg*, Kapseln
1 Kapsel enthält: 100 mg Ciclosporin

Strukturformel siehe Anlage

Das Molekulargewicht beträgt: 1202,63

3.3 Sonstige Bestandteile

Sandimmun Lösung
Ethanol, unverestertes Maiskeimöl, Maiskeimöl.

Sandimmun 25 mg*, 100 mg*, Kapseln
Ethanol, Maiskeimöl, unverestertes Maiskeimöl, Glycerol 85 %, Gelatine, Sorbitol-Lösung, Titandioxid (E 171), Eisenoxid (E 172)

4. Anwendungsgebiete

- 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.
- Prophylaxe der Transplantat-Abstoßung nach Knochenmark-Transplantationen; Prophylaxe und Therapie der Graft-versus- Host-Krankheit.
- Schwere endogene Uveitis
 - manifeste, nichtinfektiöse 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 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.

5. Gegenanzeigen

Gegenanzeigen bei allen Darreichungsformen und allen Anwendungsgebieten

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

Ciclosporin wirkt am Versuchstier nicht teratogen. Obwohl die Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung bei schwangeren Frauen begrenzt sind, gibt es keine Hinweise auf Teratogenität bei der Anwendung am Menschen. Erste Erfahrungen bei Transplantations- Patientinnen weisen jedoch darauf hin, dass Ciclosporin wie andere Immunsuppressiva die Wahrscheinlichkeit für schwangerschaftsspezifische Komplikationen wie Präeklampsie und eine verfrühte Geburt bei verringertem Geburtsgewicht erhöht. Sandimmun sollte während der Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn der positive Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Schwangere Frauen, die mit Sandimmun 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 Sandimmun Mütter ihre Kinder nicht stillen.

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

Gegenanzeigen bei anderen Anwendungsgebieten als Transplantationen

- Nierenfunktionsstörungen (Ausnahmen s. Abschnitt „Nephrotisches Syndrom“)
- Unkontrollierter Bluthochdruck. Wenn sich ein Bluthochdruck, der während der Behandlung mit

Sandimmun entstanden ist, nicht angemessen behandeln lässt, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Therapie.

- Unkontrollierte Infektionskrankheiten (s. auch Hinweise im Abschnitt 6. „Nebenwirkungen“).
- Anamnestisch bekannte oder diagnostizierte maligne Tumoren jeglicher Art (s. auch Hinweise im Abschnitt „Schwerste Formen der Psoriasis“ sowie im Abschnitt 6. „Nebenwirkungen“).

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien besteht auch unter Sandimmun ein erhöhtes Risiko, lymphoproliferative Störungen und maligne Tumoren, insbesondere der Haut, zu entwickeln. Zur Früherkennung sollten Patienten, die über lange Zeit mit Sandimmun 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 in der Indikation Psoriasis (s. u.) nicht bei Kindern anzuwenden.

Schwerste Formen der Psoriasis

Sandimmun 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 mit PUVA, selektiver ultravioletter Phototherapie, Retinoiden oder immunsupprimierender Therapie darf nicht erfolgen.

Sandimmun sollte nicht vor Ablauf von 4 Wochen nach Beendigung einer Etretinat- Therapie Anwendung finden. Bei Patienten, die eine langjährige PUVA-Therapie erhielten (erhöhtes Hautkrebsrisiko), darf Sandimmun 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 Patienten mit vorangegangener langjähriger Methotrexat- Therapie ist Sandimmun 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 Gewebeprobe zu untersuchen (Biopsie), bevor mit Sandimmun behandelt wird. Patienten mit bösartigen Hautveränderungen oder entsprechenden Vorstadien dürfen erst nach angemessener Behandlung dieser Krankheitszeichen und sofern keine andere Möglichkeit einer erfolgversprechenden Therapie besteht, mit Sandimmun behandelt werden.

Nephrotisches Syndrom

Da Patienten mit bereits primär eingeschränkter Nierenfunktion durch Sandimmun 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 nicht erhalten, wenn ein unkontrollierter Bluthochdruck vorliegt. Ein erhöhtes Risiko in Bezug auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion besteht bei der Behandlung von älteren Patienten.

6. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der Sandimmun-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 Transplantations-Patienten 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 Transplantations-Patienten 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

Als häufigste und möglicherweise schwerwiegendste Komplikation kann es in den ersten Wochen einer Sandimmun-Therapie zu erhöhten Serumspiegeln von Kreatinin und Harnstoff kommen. Diese Befunde beruhen auf funktionellen Veränderungen der Niere, sind dosisabhängig und reversibel und sprechen üblicherweise auf eine Dosisreduktion an. Eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion 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 Serum-Kreatinin-Spiegel beobachtet wurden. Es empfiehlt sich daher, eine Nierenbiopsie durchzuführen, wenn zur Behandlung des nephrotischen Syndroms die Therapie mit Sandimmun über einen längeren Zeitraum fortgesetzt werden soll (z. B. länger als 1 Jahr).

Herz-Kreislauf-System

Häufig: Arterielle Hypertonie.

Der Blutdruck sollte deswegen unter der Therapie mit Sandimmun 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: Papillenödem mit möglicher Verschlechterung des Sehvermögens, auch als Folge eines Pseudotumor cerebri (benigne intrakranielle Hypertension, BIH). Falls Anzeichen für eine intrakranielle Druckerhöhung auftreten, sollte eine entsprechende Untersuchung des Patienten durchgeführt werden. Wird eine BIH bestätigt, sollte wegen des Risikos einer bleibenden Beeinträchtigung des Sehvermögens die Dosis reduziert oder — falls möglich — Sandimmun abgesetzt werden.

Leber und Gastrointestinaltrakt

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

Gelegentlich: Magengeschwüre

Selten: Pankreatitis

In Einzelfällen: Kolitis

Sandimmun 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-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

In Einzelfällen: Thrombozytopenie in Kombination mit mikroangiopathischer hämolytischer Anämie mit Nierenversagen (hämolytisch-urämisches Syndrom).

Immunsystem

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien besteht auch unter Sandimmun 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 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 das Risiko für verschiedene bakterielle, parasitäre, virale sowie Pilzinfektionen, 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, reversible Dysmenorrhö, Amenorrhö.

Selten: Hyperthermie, Gynäkomastie, Hitzewallungen.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Ciclosporin wird in der Regel mit anderen Immunsuppressiva kombiniert. Es sollte jedoch nicht zusammen mit anderen Calcineurin-Inhibitoren wie Tacrolimus gegeben werden.

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 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 (s. nachfolgende Absätze) eine erhöhte Neigung zu zerebralen Krampfanfällen festgestellt. Dies gilt insbesondere für hohe Kortikosteroid-Dosen.

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Sandimmun und anderen Verbindungen mit bekannter nephrotoxischer Wirkung (z. B. Aminoglykoside wie beispielsweise Gentamycin und Tobramycin, Amphoterin B, Ciprofloxacin, Melphalan, Trimethoprim und Sulfamethoxazol, Vancomycin, nichtsteroidale Antiphlogistika wie Diclofenac, Naproxen und Sulindac) 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 fibrathaltigen 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 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, einige Makrolid-Antibiotika wie z. B. Erythromycin, 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) sowie Kalzium-Antagonisten (z. B. Diltiazem, Nicardipin, Verapamil, Mibefradil).

Da Nifedipin Gingivahyperplasie verursachen kann, sollte seine Anwendung bei Patienten unterbleiben, die unter Sandimmun Zahnfleischwucherungen entwickeln.

Zu den Stoffen, die die Vollblutkonzentration von Ciclosporin senken, gehören Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Metamizol, Rifampicin, Nafcillin, Octreotid, Probucol, Ticlopidin, Troglitazon und intravenös (nicht jedoch oral) verabreichtes

Sulfadimidin und Trimethoprim sowie Johanniskraut-haltige Präparate.

Wenn auf eine kombinierte Therapie mit Stoffen, die die Bioverfügbarkeit von Sandimmun erhöhen oder erniedrigen, nicht verzichtet werden kann, ist eine sorgfältige Überwachung des Ciclosporin-Blutspiegels und entsprechende Anpassung der Sandimmun-Dosierung angezeigt, besonders zu Beginn und Ende der Begleitmedikation. Sandimmun kann die Clearance von Digoxin, Colchicin, Prednisolon und einigen HMG-CoA-Reduktasehemmern (z. B. Lovastatin) vermindern. Dadurch können deren Plasmaspiegel steigen und ihre Toxizität/ Nebenwirkungen verstärkt werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin und HMG-CoA-Reduktasehemmern (so genannten Statinen) wurden Myopathien beobachtet (z. B. Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Myositis und Rhabdomyolyse). Der Nutzen einer gleichzeitigen Behandlung sollte daher sorgfältig gegen das Risiko abgewogen werden (siehe Abschnitt 8. „Warnhinweise“).

Während der Behandlung mit Sandimmun sollten kaliumreiche Ernährung sowie die Gabe kaliumhaltiger Arzneimittel, von ACE-Hemmern, von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder kaliumsparender Diuretika vermieden werden.

Wegen des disulfiramähnlichen Effektes (z. B. Antabus), der nach Verabreichung von N-Methyl-thiotetrazol-Cephalosporinen beobachtet wurde, ist bei gleichzeitiger Gabe von Sandimmun (alkoholhaltiges Arzneimittel) Vorsicht geboten. Durch Sandimmun kann die Wirksamkeit von Impfungen beeinträchtigt werden; Lebendimpfstoffe sollten nicht gegeben werden.

Fettreiche Mahlzeiten können die Bioverfügbarkeit von Ciclosporin erhöhen.

Auch 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 zu vermeiden.

8. Warnhinweise

Sandimmun Lösung enthält 12,65 Vol.-% Alkohol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Einnahme (11,25 ml) bis zu 1,125 g Alkohol zugeführt.

Sandimmun 25 mg und Sandimmun 100 mg enthalten jeweils 12,8 Vol.-% Alkohol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Einnahme bis zu 1,0 g Alkohol (40 Kapseln à 25 mg oder 10 Kapseln à 100 mg) zugeführt.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Hirn geschädigten, 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 mit anderen Mitteln“).

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Einstellung von Patienten auf Sandimmun sollte nur von Ärzten, die mit der immunsuppressiven Therapie bzw. der Behandlung von Transplantations-Patienten vertraut sind, vorgenommen werden. Zur Durchführung einer Therapie mit Sandimmun 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 25 mg*, Kapseln, dienen vorwiegend zur Feineinstellung der Dosis, die aufgrund des Körpergewichtes des Patienten erforderlich ist. Sobald eine höhere Tagesdosis benötigt wird, empfiehlt sich der Übergang auf Sandimmun 100 mg*, Kapseln. Zusätzlich steht zur oralen Therapie Sandimmun Lösung zur Verfügung.

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

a) Organtransplantationen

Die Initialdosis von 10 – 14 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht wird als Einzeldosis 4 – 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 Nierentransplantations-Patienten 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 am Tage aus, wenn gleichzeitig Kortikosteroide gegeben werden. Die Tagesdosis wird entweder auf einmal gegeben oder vorzugsweise auf 2 Einzelgaben verteilt.

b) Knochenmark-Transplantationen

Zur Einleitung der Behandlung wird die erste Dosis von 12,5 – 15 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht 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, vorzugsweise 6 Monate lang, fortgesetzt, bevor die Dosis schrittweise reduziert und schließlich Sandimmun abgesetzt werden kann. Dieser Vorgang kann bis zu einem Jahr dauern.

Eine nach dem Absetzen von Sandimmun etwa auftretende Graft-versus-Host-Krankheit (GVHK) kann erneut mit Sandimmun behandelt werden, eine milde chronische GVHK mit niedrigen Dosen. Die Tagesdosis wird entweder auf einmal gegeben oder vorzugsweise auf 2 Einzelgaben verteilt.

– Behandlung einer bestehenden Graft-versus-Host-Krankheit

Falls die Behandlung von Anfang an mit Sandimmun 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 Sandimmun 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 vor. Kinder ab einem Jahr haben Sandimmun in der üblichen Dosierung erhalten, ohne dass besondere Probleme aufgetreten wären. In verschiedenen Studien haben Kinder höhere Dosen pro kg Körpergewicht benötigt und vertragen als Erwachsene. Aufgrund der höheren Ciclosporin-Clearance bei Kindern werden unter Umständen höhere Sandimmun-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.

c) *Schwere endogene Uveitis*

Nur Ärzte mit Erfahrung in immunsuppressiver Therapie sollten Sandimmun unter ophthalmologischer Kontrolle und unter ständiger Kontrolle des Ciclosporin-Blutspiegels einsetzen.

Da Sandimmun 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 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 als Einzeldosis oder verteilt auf mehrere Gaben täglich eingenommen, bis eine Remission der manifesten Uveitis und Besserung der Sehkraft eintritt.

Zur Einleitung einer raschen Remission oder im akuten Schub kann zusätzlich eine systemische Kortikosteroid-Behandlung mit 0,2 – 0,6 mg Prednison pro kg Körpergewicht täglich oder äquivalente Dosen anderer Kortikosteroide erwogen werden, wenn Sandimmun allein nicht ausreicht. Zur Erhaltungstherapie sollte die Dosis langsam auf die niedrigste noch wirksame Dosis gesenkt werden. Bei Kleinkindern liegen keine und bei Kindern über 5 Jahren nur vereinzelte Erfahrungen vor.

d) *Schwerste Formen der Psoriasis*

Da Sandimmun 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 zweimonatlichen Abständen, bei höheren Dosen in monatlichen 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 zu beenden.

Vor Behandlungsbeginn und in den ersten 3 Behandlungsmonaten sind die Harnsäurespiegel 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/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 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 Therapiesicherheit (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 die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, sind in den ersten 3 Behandlungsmonaten die Serum-Kreatinin-Spiegel regelmäßig zu kon-

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

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

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

11. Art und Dauer der Anwendung

Sandimmun Lösung

Die verordnete Dosis wird in einem Glas (kein Kunststoffbecher!) mit vorzugsweise kaltem Kakao, gegebenenfalls auch Milch, Fruchtsaft oder Cola verrührt. Grapefruitsaft ist jedoch zu vermeiden. Das Getränk darf nicht stehen bleiben, sondern ist sofort zu trinken. Danach wird das Glas mit dem gleichen Getränk ausgespült und ausgetrunken, um sicherzustellen, dass die gesamte Dosis eingenommen wird. Das einmal zum Verdünnen gewählte Getränk sollte möglichst beibehalten werden. Zur Entnahme der Sandimmun Lösung aus der Flasche beachten Sie bitte die Anleitung in dem der Packung beiliegenden Heftchen.

Sandimmun 25 mg, Kapseln*

Sandimmun 100 mg, Kapseln*

Die Kapseln sind mit Flüssigkeit unzerkaut zu schlucken. Grapefruitsaft ist jedoch zu vermeiden. Sie sollen der Durchdrückpackung erst unmittelbar vor dem Einnehmen entnommen werden.

Sandimmun Lösung

Sandimmun 25 mg, Kapseln*

Sandimmun 100 mg, Kapseln*

Transplantations-Indikationen:

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 beträgt üblicherweise 12 Wochen. Erfahrungen, insbesondere anhand von Dosisfindungsstudien an ca. 100 Patienten, liegen für maximal 1 Jahr 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 entstanden ist, nicht angemessen behandeln lässt.

Nephrotisches Syndrom:

Wenn nach dreimonatiger Behandlung eine Wirkung auf die Symptomatik des nephrotischen Syn-

droms ausbleibt, ist die Therapie mit Sandimmun zu beenden.

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 versehentlich 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-Hämo-perfusion zu eliminieren.

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

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Ciclosporin (Ciclosporin A) ist ein zyklisches Polypeptid aus 11 Aminosäuren. Es ist ein hochwirksames 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 schwersten endogenen Uveitis, der schweren Psoriasis und des nephrotischen Syndroms.

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 G₀- oder G₁-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 LD₅₀ 107 mg/kg (Maus), 25 mg/kg (Ratte) bzw. >10 mg/kg (Kaninchen), bei oraler Verabreichung 2329 mg/kg (Maus), 1480 mg/kg (Ratte) bzw. >1000 mg/kg (Kaninchen). Auch die chronische Toxizität erwies sich als gering: Bei Hunden und Rhesusaffen blieben orale Dosen bis 200 mg/kg/Tag ohne erkennbare toxische Wirkung; in 78 bzw. 104 Wochen dauernden Untersuchungen an Mäusen bzw. Ratten wurde bei den höchsten getesteten Dosen 16

bzw. 8 mg/kg/Tag eine erhöhte Mortalität als Folge toxischer Effekte auf Leber und Nieren beobachtet. Ciclosporin hat kein mutagenes oder kanzerogenes Potenzial und zeigt keine teratogenen Wirkungen. Es wirkt jedoch in Dosen, die für die Muttertiere toxisch sind (100 und 300 mg/kg/Tag bei Kaninchen, 30 und 100 mg/kg/Tag bei Ratten), embryotoxisch. Die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten wurde durch Dosen bis 5 mg/kg/Tag nicht beeinträchtigt.

13.3 Pharmakokinetik

Nach Einnahme von Sandimmun werden maximale Plasmakonzentrationen von Ciclosporin innerhalb von 1 – 6 Stunden erreicht.

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. Hauptabbauelemente 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 bei Kindern nach Transplantation sowie bei Kindern mit nephrotischem Syndrom entspricht etwa dem bei Erwachsenen. Die Ciclosporin-Clearance ist bei Kindern jedoch ungefähr doppelt so hoch wie bei Erwachsenen.

13.4 Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von Sandimmun Lösung oder Kapseln zu 25 mg* bzw. 100 mg* beträgt im Steady-state 20 – 50 % (Mittel 34 %). Die Kapseln und die Lösung zum Einnehmen sind bioäquivalent.

14. Sonstige Hinweise

Keine

15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt bei
– Sandimmun Lösung: 3 Jahre

Nach dem Öffnen der Flasche darf der Inhalt nach Ablauf von 2 Monaten nicht mehr angewendet werden.

– Sandimmun 25 mg*, Kapseln: 3 1/2 Jahre
– Sandimmun 100 mg*, Kapseln: 3 1/2 Jahre

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Sandimmun Lösung soll nicht im Kühlschrank, sondern bei Raumtemperatur nicht über 30 °C aufbewahrt werden. Ein leichter Niederschlag, der während der Lagerung auftreten kann, beeinträchtigt die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Präparates nicht.

Sandimmun 25 mg und 100 mg, Kapseln, sollen nicht über 30 °C aufbewahrt werden.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Sandimmun Lösung

Packung mit 50 ml Lösung zum Einnehmen (N 2)

Sandimmun 25 mg, Kapseln*

Rosafarbene Weichgelatine-kapseln
Packung mit 50 Kapseln (N 2)

Sandimmun 100 mg, Kapseln*

Bräunlich-rosafarbene Weichgelatine-kapseln
Packung mit 50 Kapseln (N 2)

18. Stand der Information

Januar 2003

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

Mitvertrieb:
MTK-PHARMA Vertriebs-GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

* zzt. nicht im Sortiment der kohlpharma/MTK-Pharma