

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

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Sandimmun Neoral 10 mg Kapseln

Sandimmun Neoral 25 mg Kapseln

Sandimmun Neoral 50 mg Kapseln

Sandimmun Neoral 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 Neoral 10 mg Kapseln

1 Kapsel enthält 10 mg Ciclosporin

Sandimmun Neoral 25 mg Kapseln

1 Kapsel enthält: 25 mg Ciclosporin

Sandimmun Neoral 50 mg Kapseln

1 Kapsel enthält: 50 mg Ciclosporin

Sandimmun Neoral 100 mg Kapseln

1 Kapsel enthält: 100 mg Ciclosporin

3.3 Sonstige Bestandteile

Sandimmun Neoral 10 mg

alpha-Tocopherol (Ph.Eur.), Ethanol 99,8 %, Propylenglykol, Glycerolmono/di/trialkenoat (C16-C20), Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.), Titandioxid, Glycerol 85 %, Gelatine.

Sandimmun Neoral 25 mg, 50 mg, 100 mg Kapseln

Ethanol, Gelatine, Glycerol 85 %, Maisöl-mono-di-tri-glyceride, Propylenglykol, Macrogol-Glycerolhydroxy-stearat, α -Tocopherol, Farbstoff E 171

Sandimmun Neoral 25 mg, 100 mg Kapseln

Farbstoff E 172

4. Anwendungsgebiete

1. Prophylaxe der Transplantat-Abstoßung nach allogenen Transplantationen von Niere, Leber, Herz-, Herz-Lunge, Lunge und Pankreas sowie Behandlung der Transplantat-Abstoßung bei Patienten, die zuvor andere Immunsuppressiva erhalten haben.
2. Prophylaxe der Transplantat-Abstoßung nach Knochenmark-Transplantationen; Prophylaxe und Therapie der Graft-versus-Host-Krankheit.

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

3. 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 Alkylantien entweder nicht ausreichend wirksam oder aufgrund ihrer Risiken nicht vertretbar sind.

Sandimmun Neoral¹ kann zur Erzielung von Remissionen und zur Aufrechterhaltung dieses Zustandes verabreicht werden. Es kann auch zur Aufrechterhaltung von steroidinduzierten Remissionen verwendet werden und dadurch das Absetzen der Kortikosteroide ermöglichen.

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

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

5. Gegenanzeigen

Gegenanzeigen bei allen Darreichungsformen und allen Anwendungsgebieten

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Ciclosporin und/oder gegen einen der Hilfsstoffe darf Sandimmun Neoral 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 Neoral sollte während der Schwangerschaft nur eingesetzt werden, wenn der positive Nutzen die möglichen Risiken überwiegt. Schwangere Frauen, die mit Sandimmun Neoral behandelt werden, sollten sorgfältig beobachtet werden.

Ciclosporin und Alkohol als weiterer Bestandteil der Kapsel (siehe Abschnitt 3. "Zusammensetzung") gehen in die Muttermilch über. Daher sollten während einer Behandlung mit Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral entstanden ist, nicht angemessen behandeln lässt, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Therapie.
- Unkontrollierte Infektionskrankheiten (s. auch Hinweise im Abschnitt 6. "Nebenwirkungen").
- Anamnestic bekannte oder diagnostizierte maligne Tumore 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 Neoral ein erhöhtes Risiko, lymphoproliferative Störungen und maligne Tumoren, insbesondere der Haut, zu entwickeln. Zur Früherkennung sollten Patienten, die

¹ Sandimmun Neoral steht für Sandimmun Neoral 10 mg Kapseln, Sandimmun Neoral 25 mg Kapseln, Sandimmun Neoral 50 mg Kapseln und Sandimmun Neoral 100 mg Kapseln

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

über lange Zeit mit Sandimmun Neoral 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 Neoral in den Indikationen Psoriasis (s.u.), rheumatoide Arthritis und atopische Dermatitis (s.u.) nicht bei Kindern anzuwenden.

Schwerste Formen der Psoriasis

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

Sandimmun Neoral 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 Neoral nur nach eingehender Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Übermäßige Sonnenbestrahlung sollte vermieden werden.

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

Patienten mit bösartigen Hautveränderungen oder entsprechenden Vorstadien dürfen erst nach angemessener Behandlung dieser Krankheitszeichen und sofern keine andere Möglichkeit einer erfolgsversprechenden Therapie besteht, mit Sandimmun Neoral behandelt werden.

Nephrotisches Syndrom

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

Schwere therapieresistente Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis

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

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

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

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

Hautinfekte mit Staphylococcus aureus sind keine absolute Kontraindikation für eine Behandlung mit Sandimmun Neoral, sollten aber mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Peroral verabreichtes Erythromycin, von dem bekannt ist, dass

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

es den Ciclosporin-Spiegel im Blut erhöhen kann (vgl. Wechselwirkungen) sollte vermieden werden. Falls keine Alternative zur Verfügung steht, wird empfohlen, die Ciclosporin-Blutspiegel und die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen und auf Nebenwirkungen von Ciclosporin zu achten

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

6. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der Sandimmun Neoral-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 Neoral-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 Neoral 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 Neoral 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, corticale Blindheit, Taubheit, Paresen (Hemiplegie, Tetraplegie), Ataxie, Agitation, Schlafstörungen.

In Einzelfällen: Papillenödem

Leber und Gastrointestinaltrakt

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

Gelegentlich: Magenulcera

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

Selten: Pankreatitis

In Einzelfällen: Kolitis

Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral behandelt werden, sorgfältig überwacht werden. Insbesondere ist die langfristige Behandlung mit einer Kombination aus verschiedenen hochdosierten 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 Neoral 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 hochdosierten Immunsuppressiva behandelt werden.

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

Sonstiges

Gelegentlich: Ödeme, reversible Dysmenorrhoe, Amenorrhoe.

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 Neoral 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 Neoral und anderen Verbindungen mit bekannter nephrotoxischer Wirkung (z.B. Aminoglykoside wie Gentamycin und Tobramycin, Amphotericin B, Ciprofloxacin, Melphalan, Trimethoprim und Sulfamethoxazol, Vancomycin, nichtsteroidalen 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 Neoral 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 sowie Calciumantagonisten (z.B. Diltiazem, Nicardipin, Verapamil, Mibefradil). Da Nifedipin Gingivahyperplasie verursachen kann, sollte seine Anwendung bei Patienten unterbleiben, die unter Sandimmun Neoral Zahnfleischwucherungen entwickeln.

Zu den Stoffen, die die Vollblutkonzentration von Ciclosporin senken, gehören Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Metamizol, Rifampicin, Nafcillin, Octreotid, Probuco, 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 Neoral erhöhen oder erniedrigen, nicht verzichtet werden kann, ist eine sorgfältige Überwachung des Ciclosporin-Blutspiegels und entsprechende Anpassung der Sandimmun Neoral-Dosierung angezeigt, besonders zu Beginn und Ende der Begleitmedikation.

Sandimmun Neoral kann die Clearance von Digoxin, Colchicin, CSE-Hemmern, z.B. Lovastatin, und Prednisolon vermindern. Dadurch können die Toxizität von Digoxin erhöht und die Nebenwirkungen von Colchicin und CSE-Hemmern auf

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

die Muskeln (z.B. Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Myositis und Rhabdomyolyse) verstärkt werden. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Sandimmun Neoral sollte sorgfältig abgewogen werden.

Während der Behandlung mit Sandimmun Neoral 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 Neoral (alkoholhaltiges Arzneimittel) Vorsicht geboten.

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

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 Neoral zu vermeiden.

8. Warnhinweise

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

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher keine bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

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

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

Transplantations-Indikationen

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

Andere Anwendungsgebiete als Transplantationen

In den Anwendungsgebieten "schwere endogene Uveitis" und "nephrotisches Syndrom" erfolgt die Umstellung unter Blutspiegelkontrolle ebenfalls im Verhältnis 1:1, woraus in der Regel vergleichbare Minimalblutspiegel resultieren. In einigen Fällen kann es jedoch zu einem klinisch relevanten Anstieg der Bioverfügbarkeit von Ciclosporin kommen. Die in diesen Indikationen vorgeschriebenen Blutspiegelkontrollen (siehe Dosierungsrichtlinien) müssen innerhalb von 4-7 Tagen nach Umstellung durchgeführt werden; ggf. ist die Dosierung entsprechend anzupassen. Auf eine etwaige Zunahme unerwünsch-

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

ter Wirkungen ist sorgfältig zu achten. Zusätzlich sollten ebenfalls zumindest während der ersten beiden Monate nach Umstellung klinische Sicherheitsparameter wie Serum-Kreatinin und Blutdruck überwacht werden.

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

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

In den Anwendungsgebieten "schwerste Formen der Psoriasis" und „schwere therapieresistente Formen der atopischen Dermatitis" sollte bei der Umstellung ebenso wie bei einer Neueinstellung verfahren werden, wie sie in den folgenden Abschnitten beschrieben ist.

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

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

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

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Die Tagesdosis sollte immer auf 2 Einzelgaben verteilt werden.

a) Organtransplantationen

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

Bei 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 täglich aus, wenn gleichzeitig Kortikosteroide gegeben werden.

Die Tagesdosis wird auf 2 Einzeldosen verteilt.

b) Knochenmark-Transplantationen

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

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

Die Tagesdosis wird auf 2 Einzelgaben verteilt.

- Behandlung einer bestehenden Graft-versus-Host-Krankheit

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

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

Zu a) und b)

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

Bei Kleinkindern liegen bisher wenig Erfahrungen mit Sandimmun Neoral vor. Kinder ab einem Jahr haben Ciclosporin in der üblichen Dosierung erhalten, ohne dass besondere Probleme aufgetreten wären. In verschiedenen Studien haben Kinder höhere Dosen pro kg Körpergewicht benötigt und vertragen als Erwachsene. Aufgrund der höheren Ciclosporin-Clearance bei Kindern werden unter Umständen höhere Sandimmun Neoral-Dosen benötigt, um vergleichbare Blutspiegel wie bei Erwachsenen zu erzielen. Einige Krankheitsbilder (z.B. Lebertransplantation mit Roux-Y-Schlinge, zystische Fibrose, Short-bowel-Syndrom) gehen zusätzlich mit einer Malabsorption von Sandimmun einher. Die Umstellung von Sandimmun auf Sandimmun Neoral kann bei diesen Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der Ciclosporin-Resorption führen. Die Hinweise zur Umstellung (s.o.) müssen in diesen Fällen besonders sorgfältig beachtet werden.

c) Schwere endogene Uveitis

Nur Ärzte mit Erfahrung in immunsuppressiver Therapie sollten Sandimmun Neoral unter augenärztlicher Kontrolle und unter ständiger Kontrolle des Ciclosporin-Blutspiegels einsetzen. Da Sandimmun Neoral 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 Neoral um 25-50 % gesenkt werden. Wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel um mehr als 50 % ansteigt, muss die Dosis um mindestens 50 % reduziert werden.

Bis ausreichende Erfahrungen vorliegen, werden zu Beginn 5-10 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht verteilt auf 2 Einzeldosen täglich eingenommen, bis eine Rückbildung der manifesten Uveitis und Besserung der Sehkraft eintritt.

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

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

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

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

d) Schwerste Formen der Psoriasis

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

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

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

Zur Einleitung einer raschen Rückbildung werden 2,5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, verabreicht. Tritt nach 1 Monat keine Besserung des Hautbefundes ein, kann die Tagesdosis in Schritten zu 1 mg

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

Ciclosporin pro kg Körpergewicht bis auf maximal 5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich angehoben werden. Zur Weiterbehandlung sollte der Patient auf die niedrigste noch wirksame Dosis eingestellt werden.

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

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

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

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

f) Schwere rheumatoide Arthritis

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

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

- Hämatologisches Profil (rotes Blutbild, Leukozyten- und Thrombozytenzahl): Primär und anschließend alle 4 Wochen
- Leberwerte: Primär und anschließend alle 4 Wochen

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

- Urinstatus: Primär und anschließend alle 4 Wochen
- Blutdruckmessung: Primär und anschließend alle 2 Wochen für 3 Monate, danach alle 4 Wochen
- Kalium, Lipide: Primär und anschließend alle 4 Wochen

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

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

Sandimmun Neoral kann in Kombination mit niedrig dosierten Kortikosteroiden und/oder nichtsteroidalen Entzündungshemmern verabreicht werden (s. hierzu auch Hinweise im Abschnitt 7. "Wechselwirkungen").

g) Schwere therapieresistente Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis

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

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

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

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

Zur Einleitung einer raschen Rückbildung werden 2,5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, verabreicht. Tritt nach 2 Wochen keine zufrieden stellende Besserung ein, kann die Tagesdosis bis auf maximal 5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht angehoben werden.

Bei Patienten, die Einzelfälle mit außerordentlich schweren Krankheitszuständen darstellen, kann eine Anfangsdosis von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag angebracht sein, um die Erkrankung schneller unter Kontrolle zu bringen. Wenn eine zufrieden stellende Besserung eingetreten ist, sollte die Dosis schrittweise reduziert und, wenn möglich, Sandimmun Neoral abgesetzt werden.

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

11. Art und Dauer der Anwendung

Die Kapseln sind mit Flüssigkeit unzerkaut zu schlucken.

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

Transplantations-Indikationen:

Eine bestimmte Begrenzung der Anwendungsdauer ist nicht vorgesehen.

Schwere endogene Uveitis:

Die Behandlungsdauer liegt zwischen 3 und 16 Monaten.

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

Schwerste Formen der Psoriasis:

Die Anwendungsdauer von Sandimmun Neoral beträgt üblicherweise 12 Wochen.

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

Nephrotisches Syndrom:

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

Schwere rheumatoide Arthritis

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

Schwere therapieresistente Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis

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

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Symptome der Intoxikation

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

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

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Ciclosporin (Cyclosporin A) ist ein zyklisches Polypeptid aus 11 Aminosäuren. Es ist ein 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 schweren endogenen Uveitis, der schwersten Psoriasis, des nephrotischen Syndroms, der schweren rheumatoiden Arthritis und der schweren therapieresistenten Formen der atopischen Dermatitis.

Aufgrund verschiedener Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass Ciclosporin die Entwicklung der folgenden zellvermittelten Reaktionen hemmt: Transplantat-Immunität, verzögerte kutane Hypersensibilität, experimentelle allergische Enzephalomyelitis, Arthritis durch Freund'sches Adjuvans, Graft-versus-Host-Krankheit und T-zellabhängige Antikörperbildung. Ciclosporin blockiert die ruhenden Lymphozyten in der G₀- oder G₁-Phase des Zellzyklus. Es hemmt auch die Pro-

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

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

13.3 Pharmakokinetik

Die Zeit bis zum Erreichen maximaler Blutspiegel (t_{max}) von Ciclosporin beträgt $1,2 \pm 0,3$ Stunden.

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

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

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

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

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

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

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

13.4 Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von Ciclosporin aus Sandimmun Lösung oder Kapseln zu 10 mg, 25 mg, 50 mg bzw. 100 mg beträgt im steady state 20-50 % (Mittel 34 %).

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

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

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

14. Sonstige Hinweise

Keine

15. Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend der in den Lieferländern festgelegten Haltbarkeitsdauer.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

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

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Sandimmun Neoral 10 mg Kapseln

OP: 100 Kapseln

Anstaltspackungen

Sandimmun Neoral 25 mg Kapseln

OP: 50, 100 (1x100, 2x50) Kapseln

Anstaltspackungen

Sandimmun Neoral 50 mg Kapseln

OP: 50, 100 (1x100, 2x50) Kapseln

Anstaltspackungen

Sandimmun Neoral 100 mg Kapseln

OP: 50, 100 (1x100, 2x50) Kapseln

Anstaltspackungen

18. Stand der Information

Juni 2001

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH

Am Gänslehen 4 - 6

83451 Piding

Tel.: 08651/704-0