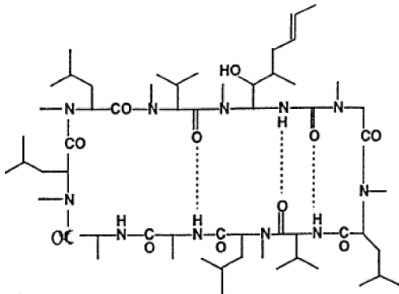


**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

*Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen*

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Ciclosporin.



Das Molekulargewicht beträgt: 1202,63

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Lösung zum Einnehmen

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 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
- Schwerste therapieresistente Formen der Psoriasis, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.
- 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 auf Grund ihrer Risiken nicht vertretbar sind. *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* zum Einnehmen 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.

**4.2 Dosierung,**

**Art und Dauer der Anwendung**

Die Einstellung von Patienten auf *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* sollte nur von Ärzten, die mit der immunsuppressiven Therapie bzw. der Behandlung von Transplantationspatienten vertraut sind, vorgenommen werden. Zur Durchführung einer Therapie mit *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* muss die erforderliche Überwachung der Patienten einschließlich der vollständigen körperlichen Untersuchung, der Blutdruckmessung und der Laborwerte (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“) gewährleistet sein. Der für die Nachsorge des Patienten verantwortliche Arzt sollte umfassend informiert sein.

**Ergänzende Hinweise für Patienten, die von anderen Ciclosporin-haltigen Arzneimitteln auf Ciclosporin Pro 100 mg/ml umgestellt werden**

Transplantationsindikationen

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

Im Anwendungsgebiet „Schwerste Formen der Psoriasis“ sollte bei der Umstellung ebenso wie bei einer Neueinstellung vorgefahren 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. Auf Grund der im Durchschnitt erhöhten Bioverfügbarkeit von Ciclosporin aus *Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung* 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.

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.

**Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien**

Die Tagesdosis sollte immer auf 2 Einzeldosen verteilt werden.

**a) Organtransplantationen**

Die Initialdosis von 10–14 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht wird in 2 Einzeldosen innerhalb von 12 Stunden vor der Transplantation gegeben. Die Initialdosis sollte für 1–2 Wochen postoperativ beibehalten werden. Danach wird unter Blutspiegelkontrolle (vgl. Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“) die Dosierung schrittweise vermindert, bis eine Erhaltungsdosis von 2–6 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich erreicht ist. Der Minimalblutspiegel vor der nächsten Anwendung („trough blood level“) liegt zwischen 100 und 400 ng Ciclosporin/ml (gemessen mit spezifischem monoklonalen Antikörper). Bei Nierentransplantationspatienten hat sich gezeigt, dass Dosen am unteren Ende des genannten Bereichs, d. h. unter 3–4 mg/kg Körpergewicht pro Tag, und entsprechend niedrige Blutspiegel unter 100 ng/ml, zu einem erhöhten Risiko von Abstoßungsreaktionen führen.

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

Die Tagesdosis wird auf 2 Einzeldosen verteilt.

**b) Knochenmark-Transplantationen**

Zur Einleitung der Behandlung wird die erste Dosis von 12,5–15 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht, auf 2 Einzeldosen verteilt, am Tage vor der Transplantation verabreicht. Die gleiche Tagesdosis wird postoperativ etwa 5 Tage lang gegeben. Danach wird die Behandlung mit 12,5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich mindestens 3–6 Monate lang, vorzugsweise 6 Monate lang, fortgesetzt, bevor die Dosis schrittweise reduziert und schließlich *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* abgesetzt werden kann. Dieser Vorgang kann bis zu einem Jahr dauern.

Eine nach dem Absetzen von *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* etwa auftretende Graft-versus-Host-Krankheit (GVHK) kann erneut mit *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* behandelt werden, eine milde chronische GVHK mit niedrigen Dosen.

Die Tagesdosis wird auf zwei Einzeldosen verteilt.

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

Falls die Behandlung von Anfang an mit *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* 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 Tages-

dosis 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 ein Ciclosporin-haltiges Arzneimittel zur intravenösen Verabreichung zurückgegriffen, ist ein Drittel der zuvor eingenommenen oralen Ciclosporin-Tagesdosis in einmaliger Gabe intravenös zu verabreichen.

Bei Kleinkindern liegen bisher wenige Erfahrungen mit Ciclosporin-haltigen Lösungen 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. Auf Grund der höheren Ciclosporin-Clearance bei Kindern werden unter Umständen höhere Dosen von **Ciclosporin Pro 100 mg/ml** 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 Ciclosporin einher. Die Umstellung von einem Ciclosporin-haltigen Arzneimittel auf **Ciclosporin Pro 100 mg/ml** 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 **Ciclosporin Pro 100 mg/ml** unter augenärztlicher Kontrolle und unter ständiger Kontrolle des Ciclosporin-Blutspiegels einsetzen. Da **Ciclosporin Pro 100 mg/ml** 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 **Ciclosporin Pro 100 mg/ml** 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 **Ciclosporin Pro 100 mg/ml** 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 **Ciclosporin Pro 100 mg/ml** 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 Dosisenkung innerhalb eines Monats keine Wirkung zeigt, ist die Behandlung mit **Ciclosporin Pro 100 mg/ml** zu beenden.

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

Leberenzym- und Bilirubin-Werte dürfen nur maximal doppelt so hoch wie die Norm sein. Zur Einleitung einer raschen Rückbildung werden 2,5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, verabreicht. Tritt nach 1 Monat keine Besserung des Hautbefundes ein, kann die Tagesdosis in Schritten zu 1 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht bis auf maximal 5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich angehoben werden. Zur Weiterbehandlung sollte der Patient auf die niedrigste noch wirksame Dosis eingestellt werden.

Die Dosierung von **Ciclosporin Pro 100 mg/ml** darf 5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich nicht überschreiten. Bei Patienten, bei denen nach 6 Wochen mit 5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich keine ausreichende Besserung des Krankheitsbildes erzielt werden kann oder bei denen die wirksame Dosis nicht mit den oben genannten Hinweisen vereinbar ist, ist die Behandlung zu beenden.

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

#### **e) Nephrotisches Syndrom**

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

Zur Einleitung einer raschen Rückbildung des nephrotischen Syndroms werden

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

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

Da **Ciclosporin Pro 100 mg/ml** 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 Dosisenkung innerhalb eines Monats keine Wirkung zeigt, ist die Behandlung mit **Ciclosporin Pro 100 mg/ml** zu beenden.

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die anfängliche Dosis von **Ciclosporin Pro 100 mg/ml** um 25–50 % zu senken.

Die Kombination von **Ciclosporin Pro 100 mg/ml** mit niedrigeren Dosen oraler Kortikosteroide ist empfehlenswert, wenn die Wirkung von **Ciclosporin Pro 100 mg/ml** allein nicht ausreicht, insbesondere bei Patienten mit einem steroidresistenten nephrotischen Syndrom.

#### **Art und Dauer der Anwendung**

Es empfiehlt sich, **Ciclosporin Pro 100 mg/ml** vorzugsweise mit Orangen- oder Apfelsaft zu verdünnen; es können jedoch je nach Geschmack auch andere alkoholfreie Getränke verwendet werden. Grapefruitsaft eignet sich jedoch nicht.

Zur Entnahme der **Ciclosporin Pro 100 mg/ml** aus der Flasche beachten Sie bitte die Anleitung am Ende der Packungsbeilage.

Die verordnete Menge der Lösung wird mit einer Messpipette (Spritze) der Flasche entnommen und in das Getränk überführt. Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass die Messpipette (Spritze) mit dem zur Verdünnung benutzten Getränk nicht in Berührung kommt. Unmittelbar vor der Einnahme sollte die zugefügte Menge der Lösung im Getränk gut verrührt werden.

Zur Reinigung soll die Spritze nicht ausgespült, sondern nur von außen mit einem trockenen Tuch abgewischt werden. Die Spritze soll in der Schutzhülle gelagert werden.

#### Transplantationsindikationen

Eine bestimmte Begrenzung der Dauer der Anwendung ist nicht vorgesehen.

#### Schwere endogene Uveitis

Die Dauer der Behandlung liegt zwischen 3 und 16 Monaten.

#### Schwerste Formen der Psoriasis

Die Dauer der Anwendung von *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* beträgt üblicherweise 12 Wochen. Ausreichende Erfahrungen aus kontrollierten klinischen Studien mit *Ciclosporin*-haltigen Lösungen 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 *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* 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 *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* zu beenden.

### 4.3 Gegenanzeigen

#### Gegenanzeigen bei allen Darreichungsformen und allen Anwendungsgebieten

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen *Ciclosporin* und/oder einen der sonstigen Bestandteile darf *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* nicht angewendet werden.

#### Gegenanzeigen bei anderen Anwendungsgebieten als Transplantationen

- Nierenfunktionsstörungen (Ausnahmen siehe Abschnitt „Nephrotisches Syndrom“).
- unkontrollierter Bluthochdruck. Wenn sich ein Bluthochdruck, der während der Behandlung mit *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* entstanden ist, nicht angemessen behandeln lässt, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Therapie.
- unkontrollierte Infektionskrankheiten (siehe auch Hinweise im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).
- anamnestisch bekannte oder diagnostizierte maligne Tumoren jeglicher Art (siehe auch Hinweise im Abschnitt „Schwerste Formen der Psoriasis“ sowie im Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

#### Weitere indikationsbezogene Gegenanzeigen

Da keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen, ist *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* in der Indikation Psoriasis (s. u.) nicht bei Kindern anzuwenden.

#### Schwerste Formen der Psoriasis

*Ciclosporin Pro 100 mg/ml* 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 *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* mit PUVA, selektiver ultravioletter Phototherapie, Retinoiden oder immunsupprimierender Therapie darf nicht erfolgen. *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* sollte nicht vor Ablauf von 4 Wochen nach Beendigung einer Etreinat-Therapie Anwendung finden. Bei Patienten, die eine langjährige PUVA-Therapie erhielten (erhöhtes Hautkrebsrisiko), darf *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* 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 *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* nicht anzuwenden, da hierbei keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Wenn Anzeichen für eine intrakranielle Druckerhöhung unter Behandlung mit *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* auftreten, soll bei den Patienten eine neurologische Untersuchung durchgeführt werden. Wird eine benigne intrakranielle Hypertension (BIH, Pseudotumor cerebri) festgestellt, soll *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* abgesetzt werden, da es möglicherweise zu einer bleibenden Beeinträchtigung des Sehvermögens führen kann (siehe auch Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien besteht auch unter *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* ein erhöhtes Risiko, lymphoproliferative Störungen und maligne Tumoren, insbesondere der Haut, zu entwickeln. Zur Früherkennung sollten Patienten, die über lange Zeit mit *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* behandelt werden, sorgfältig überwacht werden. Sofern irgendwelche präkanzerösen oder kanzerösen Veränderungen entdeckt werden, ist die Behandlung abzubrechen.

#### Schwerste Formen der Psoriasis

##### Hinweis:

Bei Hautveränderungen, die nicht absolut typisch für eine Psoriasis sind, bei denen jedoch der Verdacht auf Hautkrebs, Mycosis fungoides oder auf eine kutane Präkanzerose (z. B. Morbus Bowen) besteht, ist eine Gewebsprobe zu untersuchen (Biopsie), bevor mit *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* behandelt wird. Patienten mit bösartigen Hautveränderungen oder entsprechenden Vor-

stadien dürfen erst nach angemessener Behandlung dieser Krankheitszeichen und sofern keine andere Möglichkeit einer Erfolg versprechenden Therapie besteht mit *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* behandelt werden.

#### Nephrotisches Syndrom

Da Patienten mit bereits primär eingeschränkter Nierenfunktion durch *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* 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 *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* nicht erhalten, wenn ein unkontrollierter Bluthochdruck vorliegt. Ein erhöhtes Risiko in Bezug auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion besteht bei der Behandlung von älteren Patienten.

#### Ältere Menschen

Über die Anwendung bei älteren Menschen liegen nur beschränkte Erfahrungen vor. Es sind aber keine besonderen Probleme nach Anwendung von *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* in der empfohlenen Dosierung bekannt geworden.

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

In klinischen Studien mit *Ciclosporin*-Mikroemulsion bei transplantierten Patienten und Psoriasis-Patienten wurde keine ausreichende Zahl an Teilnehmern im Alter von  $\geq 65$  Jahren eingeschlossen, um zu ermitteln, ob diese Patienten anders auf die Therapie ansprechen als jüngere Patienten. In der klinischen Praxis wurde über keine Unterschiede im therapeutischen Ansprechen zwischen älteren und jüngeren Patienten berichtet. Generell sollte die Dosierung bei älteren Patienten vorsichtig erfolgen, gewöhnlich im niedrigen Dosierungsbereich starten, die größere Häufigkeit einer verminderten hepatischen, renalen und kardialen Funktion widerspiegeln sowie begleitende Erkrankungen und deren Arzneimitteltherapie berücksichtigen.

#### Warnhinweis

Dieses Arzneimittel enthält 15,2 Vol.-% Alkohol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung und bezogen auf ein Körpergewicht von 70 kg werden bis zu 0,6 g Alkohol zugeführt, was maximal 5,25 ml *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* entspricht.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Es muss bei einer Kombination mit anderen Immunsuppressiva berücksichtigt werden, dass übermäßige Immunsuppression die Infektionsanfälligkeit erhöhen und möglicherweise die Bildung von malignen Lymphomen (vorwiegend Non-Hodgkin-Lymphome und Retikulumzellsarkom) verursachen kann. Bei Psoriasis-Patienten, die nach einer konventionellen Therapie mit *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* behandelt wurden, ist über die Entstehung bösartiger Tumoren, insbesondere der Haut, berichtet worden.

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

Bei der gleichzeitigen Anwendung von *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* und anderen Verbindungen mit bekannter nephrotoxischer Wirkung (z. B. Aminoglykoside wie Gentamycin und Tobramycin, Amphotericin B, Ciprofloxacin, Melphalan, Trimethoprim und Sulfamethoxazol, Vancomycin, nicht steroidale Antiphlogistika wie Diclofenac, Naproxen und Sulindac, Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten wie Cimetidin und Ranitidin) ist Vorsicht geboten. Die Nierenfunktion (insbesondere der Serum-Kreatinin-Spiegel) sollte häufig überwacht werden. Wenn eine signifikante Einschränkung der Nierenfunktion beobachtet wird, sollte die Dosis des Begleitmedikamentes verringert oder eine alternative Behandlung erwogen werden.

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

Gleichzeitige Anwendung von Diclofenac und *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* 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 be-

troffen. 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, Azithromycin, Clarithromycin, Josamycin, Posinomycin und Pristinamycin, Doxycyclin, orale Kontrazeptiva, Propafenon, Methylprednisolon (hohe Dosen), Metoclopramid, Danazol, Allopurinol, Amiodaron, Cholsäure und -derivate, Protease-Inhibitoren (wie z. B. Saquinavir), Kalzium-Antagonisten (z. B. Diltiazem, Nicardipin, Verapamil, Mibefradil) sowie Imatinib.

Da Nifedipin Gingiva-Hyperplasie verursachen kann, sollte seine Anwendung bei Patienten unterbleiben, die unter *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* Zahnfleischwucherungen entwickeln.

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

Wenn auf eine kombinierte Therapie mit Stoffen, die die Bioverfügbarkeit von *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* erhöhen oder erniedrigen, nicht verzichtet werden kann, ist eine sorgfältige Überwachung des Ciclosporin-Blutspiegels und entsprechende Anpassung der Dosierung von *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* angezeigt, besonders zu Beginn und Ende der Begleitmedikation.

*Ciclosporin Pro 100 mg/ml* kann die Clearance von Digoxin, Colchicin, Prednisolon und einigen HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statinen) vermindern. Dadurch können deren Plasmaspiegel steigen und ihre Toxizität/Nebenwirkungen verstärkt werden. Bei einigen Patienten, die Digoxin einnahmen, wurde nach Beginn der Therapie mit Ciclosporin innerhalb von Tagen eine schwere Digitalis-Vergiftung beobachtet. Weiterhin gibt es bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin und Colchicin Berichte über eine mögliche Verstärkung der toxischen Wirkung von Colchicin wie z. B. Myopathie und Neuropathie, insbesondere bei Patienten mit renaler Funktionsstörung. Wenn Digoxin oder Colchicin gleichzeitig mit Ciclosporin verabreicht werden, ist eine engmaschige klinische Überwachung erforderlich, damit toxische Effekte von Digoxin oder Colchicin frühzeitig erkannt werden können. In diesem Fall ist die Dosis zu reduzieren oder das Medikament abzusetzen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ciclosporin mit Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin und selten Fluvastatin wurde in der Literatur und aus den Erfahrungen nach

der Zulassung über Fälle von Myotoxizität, einschließlich Muskelschmerzen, Abgeschlagenheit, Myositis und Rhabdomyolyse, berichtet. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung mit Ciclosporin erfolgen soll, muss die Dosierung der Statine gemäß ihrer Fachinformationen reduziert werden. Bei Anzeichen und Symptomen einer Myopathie oder bei Risikofaktoren für eine schwere Nierenschädigung, einschließlich Nierenversagen infolge einer Rhabdomyolyse, muss die Therapie mit Statinen zeitweise unterbrochen oder beendet werden. Der Nutzen einer gleichzeitigen Behandlung sollte daher sorgfältig gegen das Risiko abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

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

Während der Behandlung mit Ciclosporin sollten kaliumreiche Ernährung sowie die Gabe Kalium-sparender Arzneimittel (z. B. kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) und kaliumhaltiger Arzneimittel vermieden werden. Gegebenenfalls sollte der Kalium-Blutspiegel regelmäßig überwacht werden.

Wegen des Disulfiram ähnlichen Effektes (z. B. Antabus), der nach Verabreichung von N-Methyl-thiotetrazol-Cephalosporinen beobachtet wurde, ist bei gleichzeitiger Gabe von *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* (alkoholhaltiges Arzneimittel) Vorsicht geboten.

Durch *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* 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 *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* zu vermeiden.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In tierexperimentellen Studien an Ratten und Kaninchen zeigte Ciclosporin reproduktionstoxikologische Effekte (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Die Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung bei schwangeren Frauen sind begrenzt. Bei Transplantationspatientinnen gibt es Hinweise darauf, dass Ciclosporin, wie andere Immunsuppressiva, die Wahrscheinlichkeit für schwangerschaftsspezifische Komplikationen wie Präeklampsie und eine verfrühte Geburt bei verringertem Geburtsgewicht erhöht. Eine begrenzte Anzahl von Beobachtungen an Kindern (bis zum Alter von 7 Jahren), die im Uterus Ciclosporin ausgesetzt waren, ist verfügbar.

Die Nierenfunktion und der Blutdruck bei diesen Kindern waren normal. Es gibt keine adäquaten, kontrollierten klinischen Studien mit Schwangeren. Daher sollte *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, es sei denn der positive Nutzen für die Mutter rechtfertigt die möglichen Risiken für den Fetus. Schwangere Frauen, die mit *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* behandelt werden, sollten sorgfältig beobachtet werden.

Ciclosporin und Alkohol als weiterer Bestandteil der Lösung (siehe Abschnitt 6.1 „Liste der sonstigen Bestandteile“) gehen in die Muttermilch über. Daher sollten während einer Behandlung mit *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* Mütter ihre Kinder nicht stillen.

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der *Ciclosporin Pro*-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 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung – a) Organtransplantationen“).

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

**Häufig:** Nierenfunktionsstörungen (siehe auch Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“).

Als häufigste und möglicherweise schwerwiegendste Komplikation kann es in den ersten Wochen einer *Ciclosporin Pro*-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 *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* über einen längeren Zeitraum fortgesetzt werden soll (z. B. länger als 1 Jahr).

#### Herzkrankungen

**Häufig:** Hypertonie.

Der Blutdruck sollte deswegen unter der Therapie mit *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* regelmäßig gemessen werden. Zur Senkung des Bluthochdrucks sind angemessene Maßnahmen einzuleiten.

**Selten:** ischämische Herzkrankheit.

#### Erkrankungen des Nervensystems

**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.

#### Augenerkrankungen

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

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

**Gelegentlich:** Magenzulera.

**Selten:** Pankreatitis.

**In Einzelfällen:** Kolitis.

#### Leber- und Gallenerkrankungen

*Ciclosporin Pro 100 mg/ml* 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- und Ernährungsstörungen

**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 Dosis von *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* 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 Ausdrück (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.

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

**Häufig:** Hypertrichose.

**Gelegentlich:** Akne, Hautausschlag oder allergische Hauterscheinungen.

**Selten:** Hautrötung, Juckreiz.

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

**Selten:** Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Myopathie.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

**Gelegentlich:** Anämie.

**Selten:** Leukopenie, Thrombozytopenie.

**Sehr selten:** mikroangiopathische hämolytische Anämie – auch mit Nierenversagen, hämolytisch-urämisches Syndrom.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien besteht auch unter *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* 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 *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* 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 *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* 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.

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

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

**Selten:** Gynäkomastie.

Allgemeine Erkrankungen

Gelegentlich: Ödeme.

Selten: Hyperthermie, Hitzewallungen.

**4.9 Überdosierung**

Symptome der Intoxikation

Mit Überdosierungen liegen wenige 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-Hämoperfusion zu eliminieren.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva – Calcineurin-Inhibitoren – Ciclosporin

ATC-Code: L04AD01

*Ciclosporin Pro 100 mg/ml* ist eine galenische Form, die auf dem so genannten Mikroemulsionsprinzip beruht (Emulsion aus kleinsten Tröpfchen). Die Mikroemulsion entsteht durch die Gegenwart von Wasser, entweder in Form eines Getränks oder in Form einer Magenflüssigkeit.

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

Auf Grund verschiedener Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass Ciclosporin die Entwicklung der folgenden zellvermittelten Reaktionen hemmt: Transplantat-Immunität, verzögerte kutane Hypersensibilität, experimentelle allergische Enzephalomyelitis, Arthritis durch Freund'sches Adjuvans, Graft-versus-Host-Krankheit und T-Zell-abhängige Antikörperbildung. Ciclosporin blockiert die ruhenden Lymphozyten in der G<sub>0</sub>- oder G<sub>1</sub>-Phase des Zellzyklus. Es hemmt auch die Produktion und Freisetzung von Lymphoki-

nen einschließlich Interleukin 2 oder T-Zell-Wachstumsfaktor. Alle verfügbaren Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Ciclosporin spezifisch und reversibel auf die Lymphozyten wirkt.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die absolute Bioverfügbarkeit von Ciclosporin aus *Ciclosporin Pro 100 mg/ml zum Einnehmen* oder aus *Ciclosporin Pro Weichkapseln* zu 25 mg, 50 mg bzw. 100 mg beträgt im Steady State 20–50 % (Mittel 34 %).

*Ciclosporin Pro 25 mg, 50 mg* bzw. *100 mg Weichkapseln* sowie *Ciclosporin Pro 100 mg/ml* sind bioäquivalent.

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

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

Die Substanz wird weitgehend metabolisiert; etwa 15 Metaboliten wurden nachgewiesen. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über das Cytochrom-P-450-abhängige Monooxygenase-System in der Leber. Hauptabbauwege sind die Mono- und Dihydroxylierung und die N-Demethylierung an verschiedenen Stellen des Moleküls. Es wurde festgestellt, dass Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das Cytochrom-P-450-abhängige Enzymsystem hemmen oder stimulieren, die Ciclosporin-Spiegel erhöhen oder herabsetzen (vgl. Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige 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.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Bei intravenöser Injektion beträgt die LD<sub>50</sub> 107 mg/kg KG (Maus), 25 mg/kg KG (Ratte)

bzw. > 10 mg/kg KG (Kaninchen), bei oraler Verabreichung 2329 mg/kg KG (Maus), 1480 mg/kg KG (Ratte) bzw. > 1000 mg/kg KG (Kaninchen). Auch die chronische Toxizität erwies sich als gering: Bei Hunden und Rhesusaffen blieben orale Dosen bis 200 mg/kg KG/Tag ohne erkennbare toxische Wirkung. In 78 bzw. 104 Wochen dauernden Untersuchungen an Mäusen bzw. Ratten wurde bei den höchsten geprüften Dosen 16 bzw. 8 mg/kg KG/Tag eine erhöhte Mortalität als Folge toxischer Effekte auf Leber und Nieren beobachtet. Ciclosporin hat kein mutagenes oder kanzerogenes Potenzial 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.

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

Trächtige Ratten, die 12 mg/kg KG/Tag (die doppelte Dosis, die beim Menschen als intravenöse Dosis empfohlen wird) Ciclosporin intravenös verabreicht bekamen, hatten Feten mit einer erhöhten Inzidenz an Ventrikelseptumdefekten.

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

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Ethanol, Polyglycerololeat, Macrogolglycerolhydroxystearat

**6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

Nach dem Öffnen der Flasche darf der Inhalt nach Ablauf von 8 Wochen nicht mehr angewendet werden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Idealerweise soll die Lösung bei einer Temperatur zwischen 20 ° und 25 °C aufbewahrt werden.

Bei Lagerung unter 20 °C können Schlieren und Flocken entstehen. Diese Erscheinungen verschwinden bei Temperaturerhöhung. Die Wirksamkeit und Dosiergenauigkeit wird durch eventuell weiter bestehende, kleine Flocken nicht beeinträchtigt.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Glasflasche mit Stopfen und Aluminiumkappe zu 50 ml. Ein Entnahmeset mit Messspitze (Spritze) liegt bei.

Packung mit 50 ml Lösung zum Einnehmen

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Zur Entnahme der *Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung* aus der Flasche beachten Sie bitte die Anleitung am Ende der Packungsbeilage.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

62306.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

14.08.2007

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2011

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin