

# Sandimmun® Optoral 10 mg Weichkapseln

Wirkstoff: Ciclosporin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

Seite

1. Was ist Sandimmun Optoral und wofür wird es angewendet?.....	6
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Sandimmun Optoral beachten? .....	9
3. Wie ist Sandimmun Optoral einzunehmen? .....	38
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich? .....	65
5. Wie ist Sandimmun Optoral aufzubewahren? .....	74
6. Weitere Informationen .....	75

**1. Was ist Sandimmun Optoral und wofür wird es angewendet?**

Sandimmun Optoral ist ein Medikament, das die körpereigene Abwehr dämpft (Immunsuppressivum).

**Anwendungsgebiete**

1. Zur Vorbeugung der Transplantat-Abstoßung nach allogenen Transplantationen von Niere, Leber, Herz, Herz-Lunge, Lunge und Bauchspeicheldrüse sowie zur Behandlung der Transplantat-Abstoßung bei Patienten, die zuvor andere Mittel, die die körpereigene Abwehr dämpfen (Immunsuppressiva), erhalten haben.
2. Zur Vorbeugung der Transplantat-Abstoßung nach Knochenmark-Transplantationen; zur Vorbeugung und Behandlung der Graft-versus-Host-Krankheit.
3. Schwere endogene Uveitis
  - manifeste, nicht infektiöse Uveitis intermedia oder posterior (Entzündung der Aderhaut des Auges) mit Erblindungsgefahr, soweit die übliche Therapie nicht anspricht oder unverträgliche Nebenwirkungen auftreten.
  - Behcet-Uveitis (Entzündung der Aderhaut des Auges) mit wiederholtem entzündlichem Befall der Netzhaut.
4. Schwerste therapieresistente Formen der Psoriasis (Schuppenflechte), insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.
5. Steroidabhängiges und steroidresistentes nephrotisches Syndrom (Nierenerkrankungen mit ausgeprägtem Eiweißverlust und anderen Symptomen) infolge glomerulärer Krankheiten wie glomerulärer Minimalveränderungen, fokaler segmentaler Glomerulosklerose oder membranöser Glomerulonephritis bei Erwachsenen und Kindern, bei denen Glukokortikoide oder Alkylanzien entweder nicht ausreichend wirksam oder aufgrund ihrer Risiken nicht vertretbar sind. Sandimmun Optoral kann zur Rückbildung der Krankheitszeichen (Remissionen) und zur Aufrechterhaltung dieses Zustandes verabreicht werden. Es kann auch zur Aufrechterhaltung von steroidinduzierten Remissionen verwendet werden und dadurch das Absetzen der Kortikosteroide ermöglichen.
6. Schwere aktive rheumatoide Arthritis bei Patienten, bei denen sich eine konventionelle Therapie einschließlich mindestens eines stark wirksamen Basistherapeutikums (z. B. Sulfasalazin, parenterale Goldverbindungen, niedrig dosiertes Methotrexat) als ungeeignet erwiesen hat.
7. Schwere therapieresistente Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis, die mit einer konventionellen Therapie nicht behandelbar sind.

**2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Sandimmun Optoral beachten?**

**Sandimmun Optoral darf nicht eingenommen werden**

Gegenanzeigen bei allen Anwendungsgebieten

- bekannte Überempfindlichkeit gegen Ciclosporin und/oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

Gegenanzeigen bei anderen Anwendungsgebieten als Transplantationen

- Nierenfunktionsstörungen (Ausnahmen siehe unten Abschnitt „Nephrotisches Syndrom“).
- unkontrollierter Bluthochdruck. Wenn sich ein Bluthochdruck, der während der Behandlung mit Sandimmun Optoral entstanden ist, nicht angemessen behandeln lässt, empfiehlt sich eine Dosisenkung oder die Beendigung der Therapie.
- unkontrollierte Infektionskrankheiten (siehe unten und Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

- aus der Vorgeschichte bekannte oder diagnostizierte bösartige Tumoren jeglicher Art (siehe auch Hinweise im Abschnitt „Schwerste Formen der Psoriasis“ sowie unter Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien besteht auch unter Sandimmun Optoral ein erhöhtes Risiko, lymphoproliferative (mit übermäßiger Teilung von Lymphozyten verbundene) Störungen und bösartige Tumoren, insbesondere der Haut, zu entwickeln. Zur Früherkennung sollten Patienten, die über lange Zeit mit Sandimmun Optoral behandelt werden, sorgfältig überwacht werden. Sofern irgendwelche präkanzerösen oder kanzerösen (auf Krebs hindeutenden) Veränderungen entdeckt werden, ist die Behandlung abzubrechen.

Weitere indikationsbezogene Gegenanzeigen

*Schwerste Formen der Psoriasis*

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

Sandimmun Optoral darf nicht gleichzeitig mit Psoralen und UV-A-Licht (PUVA), selektiver ultravioletter Phototherapie, Retinoiden oder immunsupprimierender Therapie angewendet werden.

Bei Psoriasis-Patienten unter 18 Jahren, bei Alkoholkranken, bei erythrodermischer oder pustulöser Psoriasis und bei Psoriasis-Patienten mit vorangegangener langjähriger Methotrexat-Therapie darf Sandimmun Optoral nicht eingenommen werden, da hierbei keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen.

*Hinweise:*

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

*Nephrotisches Syndrom*

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

*Schwere therapieresistente Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis*  
Sämtliche Formen der atopischen Dermatitis, die mit konventioneller Therapie, insbesondere mit topischen Kortikosteroiden, behandelbar sind, dürfen nicht mit Sandimmun Optoral behandelt werden.

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

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

**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Sandimmun Optoral ist erforderlich**

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit erhöhten Harnsäure-Blutspiegeln (Hyperurikämie; siehe speziellen Hinweis im Abschnitt 2. „Schwerste Formen der Psoriasis“).

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

Patienten mit nephrotischem Syndrom sollten Sandimmun Optoral nicht erhalten, wenn ein unkontrollierter Bluthochdruck vorliegt. Ein erhöhtes Risiko in Bezug auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion besteht bei der Behandlung von älteren Patienten. Vor Behandlungsbeginn mit Sandimmun Optoral sollten Infektionen mit Varizellen und andere virale Infekte (z. B. Mollusken, Condylomata, multiple Warzen) abgeheilt sein.

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

Hautinfekte mit Staphylococcus aureus sind keine absolute Gegenanzeige für eine Behandlung mit Sandimmun Optoral, sollten aber mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Peroral verabreichtes Erythromycin, von dem bekannt ist, dass es den Ciclosporin-Spiegel im Blut erhöhen kann (vgl. Abschnitt „Bei Einnahme von Sandimmun Optoral mit anderen Arzneimitteln“) 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 Transplantationspatienten, Patienten mit Uveitis und Patienten mit nephrotischem Syndrom sind die Ciclosporin-Blutspiegel während der Therapie zu kontrollieren, um die Dosis gegebenenfalls anpassen zu können. Die Bestimmung erfolgt mittels eines spezifischen monoklonalen Antikörpers. Näheres entnehmen Sie bitte dem Abschnitt 3. „Wie ist Sandimmun Optoral einzunehmen?“.

Als häufigste und möglicherweise schwerwiegendste Komplikation kann es in den ersten Wochen einer Therapie mit Sandimmun Optoral 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.

Bei allen Patienten ist eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion durch Bestimmung des Serum-Kreatinins erforderlich. Die Dosis muss gegebenenfalls entsprechend angepasst werden. Näheres siehe ebenfalls unter Abschnitt 3. „Wie ist Sandimmun Optoral einzunehmen?“.

Sandimmun Optoral kann zum Anstieg von Bilirubin und Leberenzymen im Serum führen; diese Veränderungen scheinen dosisabhängig und reversibel zu sein. Die Leberfunktion muss deshalb sorgfältig überwacht werden und gegebenenfalls ist die Dosierung zu reduzieren.

Der Blutdruck sollte unter der Therapie mit Sandimmun Optoral regelmäßig gemessen werden. Sofern ein Bluthochdruck festgestellt wird, sind zur Senkung angemessene Maßnahmen einzuleiten.

Die Bestimmung des Kalium-Blutspiegels wird insbesondere bei Patienten mit ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen empfohlen. Niedrige Magnesium-Blutspiegel können gleichfalls Ausdruck (tubulärer) Nierenfunktionsstörungen sein. Die Bestimmung des Magnesium-Blutspiegels wird insbesondere in der operationsnahen Zeit und beim Vorliegen neurologischer Auffälligkeiten empfohlen. Gegebenenfalls sollte eine zusätzliche Gabe von Magnesium erwogen werden.

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin und bestimmten Arzneimitteln zur Senkung des Cholesterin-Blutspiegels (sogenannten Statinen) muss die Behandlung engmaschig überwacht werden (u. a. durch Bestimmung von Abbauprodukten aus dem muskulären Stoffwechsel), um frühzeitig nachteilige Wirkungen auf die Muskeln erkennen zu können. Gegebenenfalls muss die Dosis reduziert oder Sandimmun Optoral muss abgesetzt werden.

Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom empfiehlt es sich, eine Nierenbiopsie (Entnahme einer Gewebeprobe aus der Niere) durchzuführen, wenn die Therapie mit Sandimmun Optoral über einen längeren Zeitraum fortgesetzt werden soll (z. B. länger als 1 Jahr).

Patienten, die über längere Zeit mit Sandimmun Optoral behandelt werden, sollten aufgrund des erhöhten Risikos, lymphoproliferative Störungen und maligne Tumoren, insbesondere der Haut, zu entwickeln, sorgfältig überwacht werden. Insbesondere ist die langfristige Behandlung mit einer Kombination aus verschiedenen hoch dosierten Immunsuppressiva (einschließlich Ciclosporin) mit Vorsicht durchzuführen, da es hier zu schwerwiegenden lymphoproliferativen Störungen und soliden Tumoren kommen kann mit unter Umständen tödlichem Ausgang.

Aufgrund des möglicherweise erhöhten Risikos für verschiedene bakterielle, parasitäre, virale sowie Pilzinfektionen, oft mit opportunistischen Erregern mit unter Umständen tödlichem Ausgang, 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.

Falls Anzeichen für eine Druckerhöhung im Schädelinneren auftreten, sollte eine Untersuchung des Patienten durch den Neurologen durchgeführt werden. Wird eine Druckerhöhung im Schädelinneren bestätigt, soll Sandimmun Optoral abgesetzt werden, da es möglicherweise zu einer bleibenden Beeinträchtigung des Sehvermögens führen kann (siehe auch Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

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

Aufgrund des möglichen Risikos für bösartige Hauterkrankungen sollten Sie sich bei Anwendung von Sandimmun Optoral nicht ungeschützt übermäßiger Sonnenstrahlung aussetzen.

#### Kinder und ältere Menschen

Aufgrund der höheren Ciclosporin-Clearance bei Kindern werden unter Umständen höhere Dosen von Sandimmun Optoral benötigt, um vergleichbare Blutspiegel wie bei Erwachsenen zu erzielen (siehe Abschnitt 3. „Wie ist Sandimmun Optoral einzunehmen?“).

Da keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen, ist Sandimmun Optoral in den Indikationen schwerste Formen der Psoriasis, schwere aktive rheumatoide Arthritis und schwere therapieresistente Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis nicht bei Kindern anzuwenden.

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

Generell sollte die Dosierung bei älteren Patienten vorsichtig erfolgen, gewöhnlich im niedrigen Dosierungsbereich starten, die größere Häufigkeit einer verminderten Funktion der Leber, der Nieren und des Herzens widerspiegeln sowie begleitende Erkrankungen und deren medikamentöse Behandlung berücksichtigen.

In klinischen Studien mit Ciclosporin-Mikroemulsion bei transplantierten Patienten und Psoriasis-Patienten wurde keine ausreichende Zahl an Teilnehmern im Alter von  $\geq 65$  Jahren untersucht, 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.

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 Erhöhung bestimmter Blutwerte (Serum-Kreatinin-Erhöhen  $\geq 50$  % über dem Ausgangswert) war nach 3 bis 4 Monaten Therapie bei diesen Patienten größer.

#### **Bei Einnahme von Sandimmun Optoral mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Sandimmun Optoral wird in der Regel mit anderen Immunsuppressiva kombiniert. Es sollte jedoch nicht zusammen mit anderen Calcineurin-Inhibitoren wie Tacrolimus gegeben werden, da ein erhöhtes Risiko für eine Nierenschädigung besteht.

Es muss bei einer Kombination mit anderen Immunsuppressiva berücksichtigt werden, dass übermäßige Immunsuppression die Empfindlichkeit gegenüber Infektionen erhöhen und möglicherweise die Bildung von malignen Lymphomen (bösartigen Tumoren des Lymphsystems, vorwiegend Non-Hodgkin-Lymphome und Retikulumzell Sarkome) verursachen kann. Bei Psoriasis-Patienten, die nach einer konventionellen Therapie mit Ciclosporin 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 eine erhöhte Neigung zu zerebralen Krampfanfällen festgestellt. Dies gilt insbesondere für hohe Kortikosteroid-Dosen.

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

In Einzelfällen wurde bei organtransplantierten Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von 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 gegebenenfalls abzusetzen.

Gleichzeitige Anwendung von Diclofenac und Sandimmun Optoral führt zu einer signifikanten Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Diclofenac, mit der möglichen Folge einer reversiblen Niereninsuffizienz. Dieser Anstieg der Bioverfügbarkeit von Diclofenac beruht höchstwahrscheinlich auf einer Reduzierung seines hohen First-pass-Effektes, d. h., die sonst gleich bei der ersten Leberpassage abgebaute Menge von Diclofenac wird vermindert und entsprechend mehr Wirkstoff verbleibt im Blut und gelangt an den Wirkort. Die Diclofenac-Dosis und die Dosis anderer Arzneimittel aus dieser Klasse mit einem hohen First-pass-Effekt 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 Vollblutkonzentration von Ciclosporin entweder durch kompetitive Hemmung oder durch Induktion (Aktivierung) der Leberenzyme, die am Abbau und an der Ausscheidung von Ciclosporin beteiligt sind, insbesondere CYP3A4.

Ciclosporin hemmt außerdem das P-Glycoprotein, ein Transportprotein, das viele Stoffe aus den Zellen pumpt. Werden neben Ciclosporin noch andere Medikamente eingenommen, die auch mit dem Enzym CYP3A4 oder dem P-Glycoprotein reagieren, kann es sein, dass die Vollblutkonzentration der anderen Medikamente erhöht wird.

Ciclosporin kann den Blutspiegel gleichzeitig angewandeter Arzneimittel erhöhen, die ein Substrat für P-Glycoprotein (Pgp) der Leber sind, wie Aliskiren.

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

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

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

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

Sandimmun Optoral kann die Ausscheidung von Digoxin, Colchicin, Prednisolon, Etoposid und bestimmten Arzneimitteln zur Senkung des Cholesterin-Blutspiegels (HMG-CoA-Reduktasehemmern, auch Statine genannt) vermindern. Dadurch können die Toxizität (Gifftigkeit) erhöht und die 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 Nebenwirkungen von Colchicin, wie z. B. bestimmte Muskel- und Nervenkrankungen (Myopathie und Neuropathie), insbesondere bei Patienten mit Funktionsstörungen der Nieren. Wenn Digoxin oder Colchicin gleichzeitig mit Ciclosporin verabreicht werden, ist eine engmaschige ärztliche Überwachung erforderlich, damit Nebenwirkungen 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 Muskelerkrankungen, einschließlich Muskelschmerzen, Abgeschlagenheit, Muskellentzündungen (Myositis) und Auflösung quergestreifter Muskelfasern (Rhabdomyolyse), berichtet. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung mit Ciclosporin erfolgen soll, muss Ihr Arzt die Dosierung der Statine angemessen anpassen. Bei Anzeichen und Symptomen einer Muskelerkrankung (Myopathie) oder bei Risikofaktoren für eine schwere Nierenschädigung, einschließlich Nierenversagen infolge einer Auflösung quergestreifter Muskelfasern (Rhabdomyolyse), muss die Behandlung mit Statinen zeitweise unterbrochen oder beendet werden. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Sandimmun Optoral sollte sorgfältig abgewogen und engmaschig überwacht werden, um frühzeitig das Auftreten dieser Nebenwirkungen erkennen zu können (siehe „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Sandimmun Optoral ist erforderlich“).

In klinischen Studien mit Everolimus und Sirolimus in Kombination mit einer vollen Dosis Ciclosporin-Mikroemulsion wurden Erhöhungen bestimmter Blutwerte (Serum-Kreatinin-Spiegel) beobachtet. Dieser Effekt bildet sich bei einer Dosisverringerung von Ciclosporin häufig zurück. Everolimus und Sirolimus hatten nur einen geringen Einfluss auf die Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung und Ausscheidung von Ciclosporin im Körper. Die gleichzeitige Verabreichung von Ciclosporin erhöhte signifikant die Blutspiegel von Everolimus und Sirolimus.

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

Ciclosporin kann die Plasmakonzentration von Repaglinid, einem Arzneimittel, das bei Typ-2-Diabetes eingesetzt wird, erhöhen, was zu einem herabgesetzten Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie) führen kann.

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

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie neben der Anwendung von Sandimmun Optoral zusätzlich Lercanidipin einnehmen. Die Wirksamkeit beider Präparate könnte in diesem Fall verändert sein.

#### **Bei Einnahme von Sandimmun Optoral zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Sandimmun Optoral soll nicht gleichzeitig mit Grapefruitsaft eingenommen werden, da Grapefruitsaft die Bioverfügbarkeit erhöht. Das Ausmaß der Blutspiegelveränderungen ist jedoch interindividuell sehr variabel und nicht vorhersehbar. Daher ist Grapefruitsaft in Zusammenhang mit der Einnahme von Sandimmun Optoral zu vermeiden.

Fetteiche Mahlzeiten können ebenfalls die Bioverfügbarkeit von Ciclosporin erhöhen. Eine kaliumreiche Ernährung sollte vermieden werden (siehe oben).

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Fragen Sie vor der Einnahme/Anwendung von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

##### Schwangerschaft

In Tierstudien zeigte Ciclosporin, der Wirkstoff von Sandimmun Optoral, Auswirkungen auf die Nachkommen. Schwangere, die nach einer Transplantation eine immun-supprimierende Behandlung, Ciclosporin eingeschlossen (alleine oder in Kombination), erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen, wie schwangerschaftsinduzierten Bluthochdruck (Präeklampsie) und eine verfrühte Geburt (früher als in der 37. Schwangerschaftswoche) bei verringertem Geburtsgewicht. Eine begrenzte Anzahl von Beobachtungen an Kindern (bis zum Alter von 7 Jahren), deren Mütter während der Schwangerschaft mit Ciclosporin behandelt wurden, ist verfügbar. Die Nierenfunktion und der Blutdruck bei diesen Kindern waren normal.

Sie dürfen Sandimmun Optoral während der Schwangerschaft nur nach Rücksprache mit Ihrem Arzt anwenden und nur wenn der Nutzen für Sie die möglichen Risiken für Ihr ungeborenes Kind rechtfertigt. Wenn Sie während der Schwangerschaft mit Sandimmun Optoral behandelt werden, sollten Sie sorgfältig beobachtet werden.

##### Stillzeit

Ciclosporin, der Wirkstoff von Sandimmun Optoral, und Alkohol als weiterer Bestandteil der Weichkapsel (siehe Abschnitt 6. „Weitere Informationen“) gehen in die Muttermilch über. Daher sollten Sie während einer Behandlung mit Sandimmun Optoral Ihre Kinder nicht stillen.

#### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es liegen keine Erfahrungen hinsichtlich der Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor.

#### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Sandimmun Optoral**

Dieses Arzneimittel enthält ungefähr 12 Vol.-% Alkohol. Eine 500-mg-Dosis dieses Arzneimittels enthält 500 mg Ethanol. Das entspricht fast 15 ml Bier oder 5 ml Wein. Ein gesundheitliches Risiko besteht bei Alkoholkranken und sollte bei Schwangeren, Stillenden, Leberkranken, Epileptikern sowie bei Kindern berücksichtigt werden. Macrogolglycerolhydroxystearat kann Magenverstopfungen und Durchfall hervorrufen.

#### **3. Wie ist Sandimmun Optoral einzunehmen?**

Nehmen Sie Sandimmun Optoral immer genau nach der Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die Einstellung von Patienten auf Sandimmun Optoral sollte nur von Ärzten, die mit der immunsuppressiven Therapie bzw. der Behandlung von Transplantationspatienten vertraut sind, vorgenommen werden. Zur Durchführung einer Therapie mit Sandimmun Optoral muss die erforderliche Überwachung der Patienten einschließlich der vollständigen körperlichen Untersuchung, der Blutdruckmessung und der Laborwerte (siehe Abschnitte 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ sowie 2. „Was müssen Sie vor der Einnahme von Sandimmun Optoral beachten?“) gewährleistet sein. Der für die Nachsorge des Patienten verantwortliche Arzt sollte umfassend informiert sein.

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

Die Tagesdosis sollte immer auf 2 Einzelgaben verteilt werden und täglich zur selben Zeit eingenommen werden.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

##### 1. Organtransplantationen

Die Anfangsdosierung von 10 bis 14 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht wird in 2 Einzeldosen innerhalb von 12 Stunden vor der Transplantation gegeben. Die Anfangsdosierung sollte für 1 bis 2 Wochen nach der Operation beibehalten werden. Danach wird unter Blutspiegelkontrolle (vgl. Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“) die Dosierung schrittweise vermindert, bis eine Erhaltungsdosis von 2 bis 6 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich erreicht ist. Der Minimalblutspiegel vor der nächsten Anwendung („trough blood level“) liegt zwischen 100 und 400 Nanogramm Ciclosporin/ml (gemessen mit spezifischem monoklonalem Antikörper).

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

Einige Patienten kommen schon einen Monat nach der Transplantation mit weniger als 5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht am Tage aus, wenn Sandimmun Optoral zusammen mit Kortikosteroiden gegeben wird.

Die Tagesdosis wird auf 2 Einzelgaben verteilt.

##### 2a. Knochenmark-Transplantationen

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

Eine nach dem Absetzen von Sandimmun Optoral etwa auftretende Graft-versus-Host-Krankheit kann erneut mit Sandimmun Optoral behandelt werden, eine milde chronische Graft-versus-Host-Krankheit mit niedrigen Dosen. Die Tagesdosis wird auf 2 Einzelgaben verteilt.

##### 2b. Behandlung einer bestehenden Graft-versus-Host-Krankheit

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

Zu 1. und 2.

Wird bei vorübergehenden gastrointestinalen Beschwerden, in deren Verlauf die Aufnahme von Ciclosporin beeinträchtigt ist, ersatzweise auf die intravenöse Infusion von Sandimmun 50 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zurückgegriffen, ist ein Drittel der zuvor eingenommenen oralen Ciclosporin-Tagesdosis in einmaliger Gabe intravenös zu verabreichen.

Bei Kleinkindern liegen bisher wenige Erfahrungen mit Sandimmun Optoral vor. Kinder ab einem Jahr haben Ciclosporin in der üblichen Dosierung erhalten, ohne dass besondere Probleme aufgetreten wären. In verschiedenen Studien haben Kinder höhere Dosen pro kg Körpergewicht benötigt und vertragen als Erwachsene. Aufgrund der höheren Ciclosporin-Clearance bei Kindern werden unter Umständen höhere Dosen von Sandimmun Optoral 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 verminderten Aufnahme von Sandimmun einher. Die Umstellung von Sandimmun auf Sandimmun Optoral kann bei diesen Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der Ciclosporin-Resorption führen. Die Hinweise zur Umstellung (siehe Informationen für Ärzte und medizinisches Fachpersonal am Ende dieser Gebrauchsinformation) müssen in diesen Fällen besonders sorgfältig beachtet werden.

Eine bestimmte Begrenzung der Anwendungsdauer ist im Bereich der Transplantationen nicht vorgesehen.

### 3. Schwere endogene Uveitis

Nur Ärzte mit Erfahrung in immunsuppressiver Therapie sollten Sandimmun Optoral unter augenärztlicher Kontrolle und unter ständiger Kontrolle des Ciclosporin-Blutspiegels einsetzen. Da Sandimmun Optoral die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, sollten nur Patienten mit intakter Nierenfunktion damit behandelt werden. Die Nierenfunktion ist häufig zu kontrollieren. Der Serum-Kreatinin-Spiegel sollte nach wiederholter Messung nicht mehr als 30 % über den Ausgangswert ansteigen, auch wenn er sich noch im Normbereich befindet. Anderenfalls muss die Dosis von Sandimmun Optoral um 25 bis 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 bis 10 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht, verteilt auf 2 Einzeldosen täglich, eingenommen, bis eine Rückbildung der manifesten Uveitis und eine Besserung der Sehkraft eintritt.

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

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

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

Die erwünschten Vollblutkonzentrationen von Ciclosporin liegen zwischen 100 und 150 Nanogramm/ml (gemessen mit spezifischem monoklonalem Antikörper). Die Behandlungsdauer liegt zwischen 3 und 16 Monaten.

### 4. Schwerste Formen der Psoriasis

Da Sandimmun Optoral die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, ist vor Behandlungsbeginn mit mindestens 2 Messungen der Ausgangswert des Serum-Kreatinin-Spiegels zu bestimmen. Anschließend sind die Serum-Kreatinin-Spiegel in den ersten 3 Behandlungsmonaten in zweiwöchentlichen Intervallen zu kontrollieren. Bei stabilen Serum-Kreatinin-Spiegeln und einer Dosierung von 2,5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich sind die Werte danach in zweiwöchentlichen Abständen, bei höheren Dosen in monatlichen Abständen zu kontrollieren. Die Dosis muss um 25 bis 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 Sandimmun Optoral zu beenden.

Vor Behandlungsbeginn und in den ersten 3 Behandlungsmonaten sind die Harnsäurespiegel zu kontrollieren.

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

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

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

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

Die Anwendungsdauer von Sandimmun Optoral beträgt üblicherweise 12 Wochen. Ausreichende Erfahrungen aus kontrollierten klinischen Studien mit Sandimmun Optoral liegen über einen Zeitraum von bis zu 24 Wochen vor. Über eine noch längere Anwendung liegen bisher noch keine ausreichenden Erfahrungen vor. Eine Beendigung der Therapie empfiehlt sich, wenn sich ein Bluthochdruck, der während der Therapie mit Sandimmun Optoral entstanden ist, nicht angemessen behandeln lässt.

### 5. Nephrotisches Syndrom

Die Dosis ist unter Berücksichtigung der Wirksamkeit (Eiweißausscheidung mit dem Urin) 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 Mikromol/l bei Erwachsenen und 140 Mikromol/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 Nanogramm/ml (gemessen mit spezifischem monoklonalem Antikörper). Die Einhaltung dieses Bereiches sollte anfangs möglichst täglich, später alle 2 Wochen, kontrolliert werden.

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

Bei stabilen Kreatinin-Spiegeln sind die Werte danach in zweimonatlichen Abständen zu überprüfen. Die Dosis muss um 25 bis 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 Sandimmun Optoral zu beenden.

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

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

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

### 6. Schwere rheumatoide Arthritis

Da Sandimmun Optoral die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, ist vor Behandlungsbeginn mit mindestens 2 Messungen der Ausgangswert des Serum-Kreatinin-Spiegels zu bestimmen. Anschließend sind die Serum-Kreatinin-Spiegel 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 Dosis von Sandimmun Optoral erhöht wird oder gleichzeitig mit einem nicht steroidal Antiphlogistikum behandelt wird oder wenn dessen Dosis erhöht wird. Die Dosis muss um 25 bis 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 Sandimmun Optoral zu beenden.

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

- Blutbild (Erythrozyten, Leukozyten- und Thrombozyten): primär und anschließend alle 4 Wochen
- Leberwerte: primär und anschließend alle 4 Wochen
- Urinstatus: primär und anschließend alle 4 Wochen
- Blutdruckmessung: primär und anschließend alle 2 Wochen für 3 Monate, danach alle 4 Wochen
- Kalium, Lipide: primär und anschließend alle 4 Wochen

Für die ersten 6 Behandlungswochen beträgt die empfohlene Dosis 2,5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen. Es ist zu beachten, dass eine genaue Einstellung dieser Anfangsdosierung bei Patienten mit weniger als 80 kg Körpergewicht mit Sandimmun Optoral 100 mg Weichkapseln nicht möglich ist. Für diese Patienten sind Sandimmun Optoral 10 mg Weichkapseln, Sandimmun Optoral 25 mg Weichkapseln oder Sandimmun Optoral 50 mg Weichkapseln 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 schneller gesteigert wird, kann die Wirkung von Sandimmun Optoral noch nicht voll abgeschätzt werden und es besteht die Gefahr einer Überdosierung. Zur Erhaltungstherapie sollte die Dosierung individuell auf die niedrigste wirksame Dosis eingestellt werden.

Sandimmun Optoral kann in Kombination mit niedrig dosierten Kortikosteroiden und/oder nicht steroidal entzündungshemmern verabreicht werden (siehe hierzu auch Hinweise unter „Bei Einnahme von Sandimmun Optoral mit anderen Arzneimitteln“). Erfahrungen aus klinischen Studien mit Sandimmun Optoral liegen über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten vor. Über eine noch längere Anwendung von Sandimmun Optoral liegen bisher noch keine ausreichenden Erfahrungen vor. Tritt nach 3 Behandlungsmonaten noch keine erkennbare Wirkung ein, ist Sandimmun Optoral abzusetzen.

### 7. Schwere therapieresistente Formen der atopischen Dermatitis

Da Sandimmun Optoral die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, ist vor Behandlungsbeginn mit mindestens 2 Messungen der Ausgangswert des Serum-Kreatinin-

Spiegels zu bestimmen. Anschließend sind die Serum-Kreatinin-Spiegel in zweiwöchigen Abständen zu kontrollieren. Die Dosis muss um 25 bis 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 Sandimmun Optoral zu beenden.

Vor Behandlungsbeginn und während der Behandlung sind die Harnsäurespiegel zu kontrollieren.

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

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

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

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

#### Art der Anwendung

Die Weichkapseln sind mit Flüssigkeit unzerkaut zu schlucken. Sie sollen der Durchdrückpackung erst unmittelbar vor dem Einnehmen entnommen werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Sandimmun Optoral zu stark oder zu schwach ist.

#### Wenn Sie bisher eine andere orale Ciclosporin-Darreichungsform eingenommen haben

Ihr Arzt wird den Wechsel von einer oralen Darreichungsform zu einer anderen für kurze Zeit enghmaschiger kontrollieren.

Falls Sie von einer oralen Ciclosporin-Darreichungsform zu einer anderen wechseln, kann es sein, dass einige Nebenwirkungen auftreten. Falls dies der Fall ist, sollten Sie Ihren Arzt oder Apotheker aufsuchen, da es sein könnte, dass die Dosierung angepasst werden muss. Korrigieren Sie NIEMALS die Dosis eigenständig, außer es ist vom Arzt verordnet.

#### Wenn Sie eine größere Menge Sandimmun Optoral eingenommen haben, als Sie sollten

Mit Überdosierungen liegen begrenzte Erfahrungen vor. Nach oral eingenommenen Dosen von bis zu 10 g (ca. 150 mg/kg Körpergewicht) wurden relativ geringfügige klinische Folgen wie Erbrechen, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen, gesteigerte Herzfrequenz und, bei einigen Patienten, eine mittelschwere reversible Niereninsuffizienz beobachtet. Es wurde jedoch über schwere Vergiftungssymptome nach versehentlicher Überdosierung bei Frühgeborenen nach Infusion bzw. Injektion (parenteral) berichtet.

Im Falle einer Überdosierung sind eine Behandlung der aufgetretenen Symptome und allgemein unterstützende Maßnahmen angezeigt. Innerhalb der ersten Stunden nach Einnahme sollte beim Patienten Erbrechen ausgelöst werden. Auch eine Magenspülung kann von Nutzen sein. Es ist zu erwarten, dass etwaige Anzeichen von Nierenschädigungen (Nephrotoxizität) nach Absetzen des Arzneimittels abklingen. Ciclosporin ist nicht in nennenswertem Ausmaß dialysierbar oder durch Aktivkohle-Hämoperfusion zu eliminieren.

#### Wenn Sie die Einnahme von Sandimmun Optoral vergessen haben

Die vergessene Dosis wird nicht nachgeholt und die folgende Dosis nicht erhöht. Nehmen Sie die nächste Dosis zur üblichen Zeit ein.

#### Wenn Sie die Einnahme von Sandimmun Optoral abbrechen

Bei Absetzen des Arzneimittels besteht ein sehr großes Risiko der Transplantat-Abstoßung. Bei den anderen Anwendungsgebieten (außerhalb der Transplantation) muss mit einer Verschlimmerung bzw. einem Wiedereinsetzen der Beschwerden gerechnet werden. Wenn Sie Sandimmun Optoral absetzen möchten, halten Sie unbedingt Rücksprache mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Sandimmun Optoral Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	Mehr als 1 Behandler von 10
Häufig:	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich:	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten:	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten:	Weniger als 1 Behandler von 10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### Mögliche Nebenwirkungen

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

Eine wichtige Sicherheitsmaßnahme zur Therapieüberwachung bei Transplantationspatienten sowie bei Patienten mit Uveitis und nephrotischem Syndrom stellt die Bestimmung der Ciclosporin-Spiegel im Blut dar, gemessen mit spezifischem monoklonalem Antikörper (siehe „Dosierungsanleitung Organtransplantationen“ im Abschnitt 3. „Wie ist Sandimmun Optoral einzunehmen?“).

#### Sehr häufig:

- Erhöhte Blutfettwerte
- Zittern (Tremor), Kopfschmerzen, einschließlich Migräne
- Bluthochdruck
- Verschlechterung der Nierenfunktion (siehe Abschnitt 2. „Was müssen Sie vor der Einnahme von Sandimmun Optoral beachten?“).

#### Häufig:

- Erhöhte Harnsäure-Blutspiegel (Hyperurikämie), erhöhter Kalium-Blutspiegel (Hyperkaliämie) oder Verschlechterung eines bereits bestehenden erhöhten Kalium-Blutspiegels, erniedrigter Magnesium-Blutspiegel (Hypomagnesiämie), leichte, umkehrbare Erhöhung der Blutfettwerte, speziell in Kombination mit Kortikosteroiden.
- Empfindungsstörungen (Parästhesien), insbesondere ein Brennen in Händen und Füßen (im Allgemeinen in der ersten Behandlungswoche)
- Zahnfleischentzündung und -wucherung (Gingivitis hypertrophicans), Magen-Darm-Beschwerden, z. B. Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Entzündung der Magen- und Darmschleimhaut (Gastritis, Gastroenteritis)
- Leberfunktionsstörung
- Verstärkte Körperbehaarung (Hypertrichose)
- Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen
- Müdigkeit

#### Gelegentlich:

- Blutarmut (Anämie), Blutplättchenmangel (Thrombozytopenie)
- Erhöhte Blutzucker-Spiegel (Hyperglykämie), Gicht
- Krampfanfälle (Konvulsionen), Enzephalopathie, die sich in unterschiedlicher Ausprägung äußern kann: Verwirrheitszustände, verminderte Ansprechbarkeit, Bewusstseinsstörungen, manchmal bis zum Koma, Seh- und Hörstörungen, Bewegungsstörungen, Rindenblindheit (Kortikale Blindheit), Taubheit, Lähmungen (Paresen: Hemiplegie, Tetraplegie), Koordinationsstörungen (Ataxie), Erregungszustände, Schlafstörungen
- Magengeschwüre
- Akne, Hautausschlag oder allergische Hauterscheinungen
- Menstruationsstörungen (z. B. reversible Dysmenorrhö, Amenorrhö)
- Schwellungen (Ödeme), Gewichtszunahme, Überwärmung (Hyperthermie), Hitzewallungen

#### Selten:

- Verminderung der Zahl der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), Schädigung von kleinen Blutgefäßen und roten Blutkörperchen (mikroangiopathische hämolytische Anämie) – auch mit Nierenversagen, hämolytisch-urämisches Syndrom
- Ischämische Herzkrankheit
- Störung der die quergestreifte Muskulatur steuernden Nerven (motorische Polyneuropathie)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Hautrötung, Juckreiz
- Muskelschwäche, Muskelerkrankungen (Myopathie)
- Vergrößerung der männlichen Brust (Gynäkomastie)

#### In Einzelfällen:

- Schwellung des Sehnervenflecks (Papillenödem) mit möglicher Verschlechterung des Sehvermögens, auch als Folge einer Druckerhöhung im Schädelinneren
- Entzündung des Dickdarms (Kolitits)

Für Patienten, die immunsupprimierende Behandlungen mit Ciclosporin oder Kombinationen aus verschiedenen Immunsuppressiva (einschließlich Ciclosporin) erhalten, erhöht sich das Risiko für Virus- und Bakterieninfektionen, für Pilzkrankungen und Parasitenbefall (siehe Abschnitt 2. „Was müssen Sie vor der Einnahme von Sandimmun Optoral beachten?“). Sie können sowohl den gesamten Körper betreffen oder räumlich begrenzt auftreten. Ferner können sich schon bestehende Infektionen verschlechtern. Über Todesfälle wurde berichtet.

Falls sich Ihre Sehkraft verändert, Koordinationsstörungen, Ungeschicklichkeit oder Muskelschwäche auftreten, sich das Erinnerungsvermögen verschlechtert, Probleme

beim Sprechen auftreten oder das zu verstehen, was andere sagen – dies können Anzeichen und Symptome einer Infektion des Gehirns sein, die man progressive multifokale Leukoenzephalopathie nennt.

Patienten, die immunsupprimierende Behandlungen mit Ciclosporin oder Kombinationen aus verschiedenen Immunsuppressiva (einschließlich Ciclosporin) erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für lymphoproliferative (mit übermäßiger Teilung von Lymphozyten verbundene) Störungen und bösartige Tumoren, insbesondere der Haut.

Die Häufigkeit der bösartigen Tumoren steigt mit der Intensität und der Dauer der Therapie (siehe Abschnitt 2. „Was müssen Sie vor der Einnahme von Sandimmun Optoral beachten?“). Einige bösartige Tumoren können tödlich sein.

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

Aus Studien bzw. im Rahmen der Spontanberichterstattung wurden Fälle von Hepatotoxizität und Leberschädigung, einschließlich Gallensteinen, Gelbfärbung der Haut (Ikterus), Hepatitis und Lebersversagen, bei mit Ciclosporin behandelten Patienten berichtet. Die meisten Berichte beziehen sich auf Patienten mit signifikanten Zusatz-erkrankungen, ihr Grundleiden und andere Zusatzfaktoren, einschließlich infektiöser Komplikationen und anderer Arzneimittel mit leberschädigendem Potenzial. In einigen Fällen, vorwiegend bei transplantierten Patienten, wurde ein tödlicher Ausgang berichtet.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

## 5. Wie ist Sandimmun Optoral aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und Behältnis nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

### Aufbewahrungsbedingungen

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## 6. Weitere Informationen

### Was Sandimmun Optoral enthält

Der Wirkstoff ist: Ciclosporin

1 Weichkapsel enthält 10 mg Ciclosporin.

Die sonstigen Bestandteile sind:

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

### Wie Sandimmun Optoral aussieht und Inhalt der Packung

Gelbliche Weichkapseln mit dem Aufdruck NVR 10 mg

Originalpackung mit 100 Weichkapseln

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Novartis Pharma GmbH

90327 Nürnberg

Telefon: (09 11) 273-0

Telefax: (09 11) 273-12 653

Internet/E-Mail: www.novartis.de

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im Dezember 2011.**

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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

#### *Transplantationsindikationen*

Bei Transplantationspatienten erfolgt die Umstellung grundsätzlich im Dosisverhältnis 1 : 1, woraus in der Regel vergleichbare Minimalblutspiegel resultieren. In einigen Fällen kann es jedoch zu einem klinisch relevanten Anstieg der Bioverfügbarkeit von Ciclosporin kommen. Aus diesem Grund müssen die Minimalblutspiegel grundsätzlich innerhalb von 4 bis 7 Tagen nach der Umstellung kontrolliert werden; gegebenenfalls 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 Abschnitt 3. „Wie ist Sandimmun Optoral einzunehmen?“) müssen innerhalb von 4 bis 7 Tagen nach Umstellung durchgeführt werden; gegebenenfalls ist die Dosierung entsprechend anzupassen. Auf eine etwaige Zunahme unerwünschter Wirkungen ist sorgfältig zu achten. Zusätzlich sollten ebenfalls, zumindest während der ersten beiden Monate nach Umstellung, klinische Sicherheitsparameter wie Serum-Kreatinin und Blutdruck überwacht werden.

Im Anwendungsgebiet „Schwere rheumatoide Arthritis“ wird ebenfalls eine Umstellung im Dosisverhältnis 1 : 1 empfohlen, um eine mögliche Verschlechterung des Krankheitsbildes nach der Umstellung auszuschließen.

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

2, 4 und 8 Wochen nach der Umstellung sind Blutdruck- und Kreatinin-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 Optoral kann es in den ersten Wochen nach der Umstellung zu einem vermehrten Auftreten unerwünschter Wirkungen kommen. Hierauf ist sorgfältig zu achten und gegebenenfalls 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.