

## Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

# ***Ciclosporin 25 - 1A-Pharma<sup>®</sup>***

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 dieselben Symptome haben wie Sie.

**1A**  
PHARMA

- 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.

1. Was ist *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* beachten?
3. Wie ist *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

---

**1. Was ist *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* und wofür wird es angewendet?**

*Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* ist ein Arzneimittel zur Unterdrückung der körpereigenen Abwehr (Immunsuppressivum).

**2**

**Ciclosporin 25 - 1A-Pharma wird angewendet zur:**

- 1.- 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 Immunsuppressiva (Mittel, die die körpereigene Abwehr dämpfen) erhalten haben.
- 2.- Vorbeugung der Transplantat-Abstoßung nach Knochenmark-Transplantationen
  - Vorbeugung und Therapie der Graft-versus-Host-Krankheit (GVHK).
3. Behandlung der schweren endogenen Uveitis
  - manifeste, nichtinfektiöse 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 entzündlichen Befall der Netzhaut.

4. Behandlung von schwersten therapieresistenten Formen der Schuppenflechte (Psoriasis), insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.
5. Behandlung des Steroid-abhängigen und Steroid-resistenten nephrotischen Syndroms (Nierenerkrankung mit ausgeprägtem Eiweißverlust und anderen Symptomen) infolge glomerulärer Krankheiten wie glomerulärer Minimalveränderungen, fokaler segmentaler Glomerulosklerose oder membranöser Glomerulonephritis bei Erwachsenen und Kindern, bei denen Glucocorticoide oder Alkylanzien entweder nicht ausreichend wirksam oder wegen ihrer Risiken nicht vertretbar sind.

*Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* 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 Corticosteroide ermöglichen.

6. Behandlung der schweren aktiven rheumatoiden 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. Behandlung von schweren therapieresistenten Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.

## **2. Was müssen Sie vor der Einnahme von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* beachten?**

***Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* darf nicht eingenommen werden,**  
wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Ciclosporin oder einen der sonstigen Bestandteile von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* sind.

***Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* darf bei anderen Anwendungsgebiete als Transplantationen nicht eingenommen werden,**

- wenn Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist (Ausnahme siehe Anwendungsgebiet "nephrotisches Syndrom").
- wenn Sie einen unkontrollierten Bluthochdruck aufweisen. Wenn sich ein Bluthochdruck, der während der Behandlung mit *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* entstanden ist, nicht angemessen behandeln lässt, empfiehlt sich eine Dosis senkung oder die Beendigung der Therapie.
- bei unkontrollierten Infektionskrankheiten.
- aus der Vorgeschichte (anamnestisch) bekannte oder diagnostizierte bösartige (maligne) Tumore jeglicher Art (s. auch Hinweise im Abschnitt "Schwerste Formen der Psoriasis" sowie unter Abschnitt "4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?").

Da keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen, ist *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* in den Anwendungsgebieten Psoriasis (s. u.), rheumatoide Arthritis und atopische Dermatitis (s. u.) nicht bei Kindern anzuwenden.

***Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* darf weiterhin nicht bei Psoriasis eingenommen werden,**

- wenn Sie an einer schwerwiegenden Lebererkrankung leiden,
- wenn der Harnsäure-Blutspiegel erhöht ist, oder
- wenn der Kalium-Blutspiegel erhöht ist, sowie
- wenn die Psoriasis-Form möglicherweise durch Arzneimittel hervorgerufen oder verschlimmert wird.
- wenn Sie gleichzeitig eine PUVA-Therapie, eine selektive ultraviolette Phototherapie, Retinoide oder eine immunsupprimierende Therapie erhalten.
- Wenn Sie
  - unter 18 Jahren sind,
  - alkoholkrank sind,
  - eine erythrodermische oder pustulöse Psoriasis haben oder
  - eine vorausgegangene langjährige Methotrexat-Behandlung erhalten haben,da hierzu keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen.

***Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* darf weiterhin nicht bei schweren therapieresistenten Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis eingenommen werden,**

- bei sämtlichen Formen der atopischen Dermatitis, die mit konventioneller Therapie, insbesondere mit topischen Corticosteroiden, behandelbar sind.
- wenn Sie gleichzeitig Psoralen und UV-A-Licht (PUVA) oder selektive ultraviolette Phototherapie zur Behandlung der atopischen Dermatitis einnehmen bzw. anwenden.
- von Jugendlichen unter 18 Jahren oder Alkoholkranken, da hierbei keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen.

**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* ist erforderlich**

Die Einstellung auf *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* soll nur von Ärzten vorgenommen werden, die mit immunsuppressiven Behandlungsweisen bzw. der Behandlung von Transplantationspatienten vertraut sind. Während der Behandlung mit *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* muss die Gesundheit des Patienten im erforderlichen Umfang überwacht werden können, dies schließt auch

eine umfassende körperliche Untersuchung sowie Kontrollen von Laborwerten und Blutdruck ein. Der für die Nachsorge verantwortliche Arzt soll umfassend informiert sein.

Bei allen Patienten ist eine engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion durch Bestimmung des Serum-Kreatinins erforderlich. Die Dosis muss ggf. entsprechend angepasst werden. Näheres siehe ebenfalls unter "3. Wie ist *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* einzunehmen?".

Bei Patienten mit nephrotischem Syndrom empfiehlt es sich, eine Nierenbiopsie (Entnahme einer Gewebsprobe aus der Niere) durchzuführen, wenn zur Behandlung des nephrotischen Syndroms die Therapie mit *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* über einen längeren Zeitraum fortgesetzt werden soll (z. B. länger als 1 Jahr).

Unter der Therapie mit diesem Arzneimittel sollte regelmäßig der Blutdruck gemessen werden. Zur Senkung eines Bluthochdrucks sind angemessene Maßnahmen einzuleiten.

Eine sorgfältige Überwachung der Leberfunktion ist wegen der Gefahr einer Leberinsuffizienz erforderlich.

Es empfiehlt sich, vor Beginn der Behandlung und nach dem ersten Behandlungsmonat, die Blutfettwerte zu bestimmen. Beim Auftreten von erhöhten Blutfettwerten sollte eine Verminderung der Dosis der Kapseln 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 (so genannten 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. Ggf. muss die Dosis reduziert oder *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* muss abgesetzt werden.

Die Bestimmung des Kalium-Blutspiegels wird insbesondere bei Patienten mit ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen empfohlen. Erniedrigte 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.

Patienten, die über längere Zeit mit *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* 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 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 Nervenfacharzt durchgeführt werden. Wird eine Druckerhöhung im Schädelinneren bestätigt, soll *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* abgesetzt werden, da es möglicherweise zu einer bleibenden Beeinträchtigung des Sehvermögens führen kann (siehe auch Abschnitt "4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?").

Durch *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* kann die Wirksamkeit von Impfungen beeinträchtigt werden; Lebendimpfstoffe sollten nicht gegeben werden.

**Zusätzlich ist besondere Vorsicht bei der Einnahme von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* bei anderen Anwendungsgebieten als Transplantationen erforderlich,**

- wenn sich ein Bluthochdruck, der während der Behandlung mit diesem Arzneimittel entstanden ist, nicht angemessen behandeln lässt. In solchen Fällen empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Therapie.

Wie bei Transplantationspatienten stellt auch bei Patienten mit Uveitis und nephrotischem Syndrom die Bestimmung der Ciclosporin-Konzentration im Vollblut, gemessen mit spezifischem monoklonalen Antikörper, eine wichtige Sicherheitsmaßnahme zur Therapieüberwachung dar (siehe Abschnitt "3. Wie ist *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* einzunehmen?", Abschnitt a) *Organtransplantation*).

**Zusätzliche besondere Vorsicht bei der Einnahme von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* bei Patienten mit Psoriasis**

*Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* sollte nicht vor Ablauf von 4 Wochen nach Beendigung einer Etretnat-Therapie Anwendung finden. Falls Sie eine langjährige PUVA-Therapie erhielten (erhöhtes Hautkrebsrisiko), darf *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* nur nach eingehender Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Übermäßige Sonnenbestrahlung sollten Sie vermeiden.

Hinweis

Bei Hautveränderungen, die nicht absolut typisch für eine Schuppenflechte 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 Ciclosporin behandelt wird.

Falls bei Ihnen bösartige Hautveränderungen oder entsprechende Vorstadien bestehen, dürfen Sie erst nach angemessener Behandlung dieser Krankheitszeichen und sofern keine andere Möglichkeit einer erfolgversprechenden Therapie besteht, mit diesem Arzneimittel behandelt werden.

**Zusätzliche besondere Vorsicht bei der Einnahme von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* bei Patienten mit nephrotischem Syndrom**

Falls bei Ihnen bereits die Nierenfunktion eingeschränkt ist, müssen Sie sehr sorgfältig überwacht werden, da durch *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* eine weitere Verschlechterung der Nierenfunktion möglich ist. 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 dieses Ciclosporin-haltige Arzneimittel nicht erhalten, wenn ein unkontrollierter Bluthochdruck vorliegt. Ein erhöhtes Risiko in Bezug auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion besteht bei der Behandlung von älteren Patienten.

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. Es empfiehlt sich daher, eine Nierenbiopsie durchzuführen, wenn zur Behandlung des nephrotischen Syndroms die Therapie mit *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* über einen längeren Zeitraum fortgesetzt werden soll (z. B. länger als 1 Jahr).

**Zusätzliche besondere Vorsicht bei der Einnahme von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* bei Patienten mit einer länger bestehenden atopischen Dermatitis**

Sie sollten übermäßige Sonnenbestrahlung vermeiden.

Vor Behandlungsbeginn mit *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* sollten Infektionen mit Varizellen und andere virale Infekte (z. B. Mollusken, Condylomata, multiple Warzen) abgeheilt sein.

Bestehende Herpes-Simplex- und Herpes-Zoster-Infekte sollten abgeheilt sein, bevor mit der Ciclosporin-Behandlung begonnen wird. Sie sind aber nicht notwendigerweise ein Grund für das Absetzen von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma*, wenn sie während der Behandlung auftreten, sofern es sich um keine schwere Infektion handelt.

Hautinfekte mit *Staphylococcus aureus* sind keine absolute Kontraindikation für eine Behandlung mit *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma*, sollten aber mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Einnahme von Erythromycin, von dem bekannt ist, dass es den Ciclosporin-Spiegel im Blut erhöhen kann (vgl. Abschnitt "Bei Einnahme von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* 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.

### **Auswirkungen bei Fehlgebrauch zu Dopingzwecken**

Wegen des Alkoholgehaltes kann die Anwendung von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

### **Bei Einnahme von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* mit anderen Arzneimitteln**

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

*Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* 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 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 Retikulumzellsarkom) 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 Corticosteroiden 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 Corticosteroid-Dosen.

Bei gleichzeitiger Anwendung dieses Ciclosporin-haltigen Arzneimittels und anderen Verbindungen mit bekannter nierenschädigender Wirkung (z. B. Aminoglykoside wie Gentamycin und Tobramycin, Amphotericin B, Ciprofloxacin, Melphalan, Trimethoprim und Sulfamethoxazol, Vancomycin, nichtsteroidale 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 mit 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.

Die gleichzeitige Anwendung von Diclofenac und *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* 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 sollte entsprechend reduziert werden.

Orlistat hemmt die Fettresorption aus der Nahrung und kann daher die Bioverfügbarkeit von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* verändern. Nach gegenwärtiger Erfahrung sind nur Ciclosporin-haltige Produkte betroffen, die eingenommen werden. Bei einer signifikanten Änderung der Ciclosporin-Talspiegel oder -Bioverfügbarkeit ist Orlistat ggf. abzusetzen.

Verschiedene Substanzen erhöhen oder senken die Vollblutkonzentrationen von Ciclosporin entweder durch kompetitive Hemmung oder durch Induktion (Aktivierung) der Leberenzyme, die am Abbau und an der Ausscheidung von Ciclosporin beteiligt sind, dies gilt insbesondere für Cytochrom P450.

Zu den Stoffen, welche 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), Calciumantagonisten (z. B.

Diltiazem, Nifedipin, Verapamil, Mibefradil). Da Nifedipin Gingivahyperplasie (Zahnfleischwucherung) verursachen kann, sollte seine Anwendung bei Patienten unterbleiben, die unter *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* Zahnfleischwucherungen entwickeln.

Zu den Stoffen, welche die Vollblutkonzentration von Ciclosporin senken und damit dessen Wirkung vermindern können, gehören Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Metamizol, Rifampicin, Nafcillin, Octreotid, Probucol, Ticlopidin, Terbinafin, Sulfinpyrazon, 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 25 - 1A-Pharma* erhöhen oder erniedrigen, nicht verzichtet werden kann, ist eine sorgfältige Überwachung des Ciclosporin-Blutspiegels und entsprechende Anpassung der Dosierung von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* angezeigt, besonders zu Beginn und Ende der Begleitmedikation.

Ciclosporin kann die Ausscheidung von Digoxin, Colchicin, Prednisolon und bestimmten Arzneimitteln zur Senkung des Cholesterin-Blutspiegels (HMG-CoA-Reduktasehemmern, auch Statine genannt) vermindern. Dadurch kann die Toxizität (Giftigkeit) 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 Nervenerkrankungen (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, Muskelentzündungen (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 *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* sollte sorgfältig abgewogen und engmaschig überwacht werden, um frühzeitig das Auftreten dieser Nebenwirkungen erkennen zu können (siehe "Besondere Vorsicht bei der Einnahme von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* 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 Dosisverringernng von Ciclosporin häufig zurück. Everolimus und Sirolimus hatten nur einen geringen Einfluss auf die Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechsellung 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 Kalium-sparender Arzneimittel (z. B. Kalium-sparender Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten) und Kalium-haltiger Arzneimittel vermieden werden. Gegebenenfalls sollte der Kalium-Blutspiegel regelmäßig überwacht werden.

Bei Verabreichung von N-Methyl-thiotetrazol-Cephalosporinen konnte ein Disulfiram-ähnlicher Effekt (z. B. Antabus®) beobachtet werden. Bei gleichzeitiger Gabe von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* (alkoholhaltiges Arzneimittel) ist daher Vorsicht geboten.

Aufgrund der immunsuppressiven Wirkung von Ciclosporin sind atypische potenziell schädliche Reaktionen auf Impfungen mit Lebendvakzinen nicht auszuschließen. Daher ist die Gabe von Lebendvakzinen während der Therapie mit *Ciclosporin 25 -*

*1A-Pharma* kontraindiziert (siehe auch unter Abschnitt "*Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* darf nicht eingenommen werden"). Eine verminderte Reaktion auf inaktivierte Vakzine ist wahrscheinlich. Der Impferfolg soll daher mittels Titerbestimmung kontrolliert werden. Bei Impfstoffen aus abgetöteten Erregern ist eine verminderte Immunantwort möglich. Gegebenenfalls ist hier der Impferfolg zu kontrollieren (etwa durch Messung des Antikörpertiters).

**Bei Einnahme von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Grapefruitsaft kann durch Wechselwirkung mit dem Cytochrom P450-System die Blutspiegel von *Ciclosporin* erhöhen. Das Ausmaß der Blutspiegelveränderungen ist jedoch individuell sehr variabel und nicht vorhersehbar. Eine kaliumreiche Ernährung sollte vermieden werden (s.o.).

**Schwangerschaft und Stillzeit**

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

In Tierstudien zeigt Ciclosporin Auswirkungen auf die Nachkommen. Die Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung bei schwangeren Frauen sind begrenzt. Bei schwangeren Transplantationspatientinnen gibt es Hinweise darauf, dass Ciclosporin, wie andere Immunsuppressiva, die Wahrscheinlichkeit für schwangerschaftsspezifische Komplikationen wie schwangerschaftsinduzierten Bluthochdruck (Präeklampsie) und eine verfrühte Geburt bei verringertem Geburtsgewicht erhöht. Eine begrenzte Anzahl von Beobachtungen an Kindern (bis zum Alter von 7 Jahren), die in der Gebärmutter Ciclosporin ausgesetzt waren, ist verfügbar. Die Nierenfunktion und der Blutdruck bei diesen Kindern waren normal. *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* sollte während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, es sei denn der positive Nutzen für die Mutter rechtfertigt die möglichen Risiken für das ungeborene Kind. Schwangere Frauen, die mit *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* behandelt werden, sollten sorgfältig beobachtet werden.

Ciclosporin und Alkohol als weiterer Bestandteil der Kapseln (siehe sonstige Bestandteile) gehen in die Muttermilch über. Daher sollten Mütter während einer Behandlung mit *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* nicht stillen.

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

Es sind keine Einschränkungen bekannt.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma***

Das Arzneimittel enthält 25,5 Vol.-% Alkohol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung werden bei jeder Einnahme bis zu 1,2 g Alkohol (24 Kapseln) zugeführt. Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Hirngeschädigten, Schwangeren und Kindern. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann abgeschwächt oder verstärkt werden.

### **3. Wie ist *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* einzunehmen?**

Nehmen Sie *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* immer genau nach der Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Ergänzende Hinweise, wenn Sie von einem anderen Ciclosporin-haltigen Arzneimittel auf *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* umgestellt werden

*Transplantationen*

Bei Transplantationspatienten erfolgt die Umstellung grundsätzlich im Dosisverhältnis 1:1, wobei in der Regel vergleichbare Minimalblutspiegel resultieren. In einigen Fällen kann es jedoch zu einem klinisch relevanten Anstieg bzw. zu einer Verminderung der Bioverfügbarkeit von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* kommen. Aus diesem Grund müssen die Minimalblutspiegel grundsätzlich innerhalb von 4-7 Tagen nach der Umstellung kontrolliert werden, ggf. ist die Dosierung von Ihrem Arzt entsprechend anzupassen. Zusätzlich sollten - zumindest während der ersten beiden Monate nach Umstellung - klinische Sicherheitsparameter wie Serumkreatinin und Blutdruck überwacht werden.

*Andere Anwendungsgebiete als Transplantationen*

In den Anwendungsgebieten "*schwere endogene Uveitis*" und "*nephrotisches Syndrom*" erfolgt die Umstellung unter Blut-

spiegelkontrolle ebenfalls im Verhältnis 1:1, wobei in der Regel vergleichbare Minimalblutspiegel resultieren. In einigen Fällen kann es jedoch zu einem klinisch relevanten Anstieg bzw. zu einer Verminderung der Bioverfügbarkeit von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* 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 Serumkreatinin 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 einer teilweise erhöhten Bioverfügbarkeit von *Ciclosporin* aus *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* 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 Kreatininspiegel-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 erhalten Sie eine Tagesdosis von 2,5 mg/kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, dann werden Sie in der unten beschriebenen Weise auf die niedrigste wirksame Dosis eingestellt. Aufgrund einer teilweise erhöhten Bioverfügbarkeit von Ciclosporin aus *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* 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 von Ihrem Arzt entsprechend anzupassen. In den beiden letztgenannten Anwendungsgebieten sind 2, 4 und 8 Wochen nach der Umstellung Blutdruck- und Kreatininspiegel-Kontrollen durchzuführen. Alle weiteren Maßnahmen entsprechen den in der Dosierungsanleitung beschriebenen Empfehlungen.

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

Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, wie viele Kapseln Sie täglich einnehmen sollen.

#### a) Organtransplantation

In der Regel wird Ciclosporin, der Wirkstoff dieses Arzneimittels, in Kombination mit anderen Immunsuppressiva verabreicht. Die Anfangsdosis von 10-14 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht (KG) pro Tag (d) wird in 2 Einzeldosen innerhalb von 12 Stunden vor der Transplantation eingenommen. Diese Anfangsdosis sollte für 1-2 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 2-6 mg Ciclosporin/kg KG/d erreicht ist. Der Minimalblutspiegel vor der nächsten Anwendung ("through 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 KG/d, 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 pro Tag aus, wenn gleichzeitig Corticosteroide gegeben werden.

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 nach der Operation etwa 5 Tage lang gegeben.

Danach wird die Behandlung mit 12,5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich mindestens 3-6 Monate, vorzugsweise 6 Monate lang, fortgesetzt, bevor die Dosis schrittweise gesenkt und schließlich *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* abgesetzt werden kann. Dieser Vorgang kann bis zu einem Jahr dauern. Eine nach dem Absetzen von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* etwa auftretende Graft-versus-Host-Krankheit kann erneut mit *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* behandelt werden, eine milde chronische Graft-versus-Host-Krankheit mit niedrigen Dosen.

c) Therapie der akuten GVHK

Falls die Behandlung von Anfang an mit *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* durchgeführt wird, beträgt die Anfangsdosierung 12,5-15 mg Ciclosporin/kg KG/d p.o. (zum Einnehmen). Die Anfangsdosierung sollte 50 Tage lang fortgeführt und dann in wöchentlichen Abständen um je 5 % reduziert werden, bis eine Tagesdosis von 2 mg/pro kg Körpergewicht erreicht ist. Dann kann das Arzneimittel abgesetzt werden.

Eine nach dem Absetzen von Ciclosporin auftretende GVHK kann erneut mit Ciclosporin behandelt werden.

Zu a), b) und c)

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

Bei Kleinkindern liegen bisher wenige Erfahrungen mit Ciclosporin 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/kg KG benötigt und vertragen als Erwachsene. Aufgrund der höheren Ciclosporin-Clearance bei Kindern werden unter Umständen höhere Ciclosporin-Dosen benötigt, um vergleichbare Blutspiegel wie bei Erwachsenen zu erzielen. Einige Krankheitsbilder (z. B. Lebertransplantation mit Roux-Y-Schlinge, zystische Fibrose, short-bowel-Syndrom) gehen zusätzlich mit einer Malabsorption von Ciclosporin einher. Bei Umstellung von Ciclosporin-Präparaten, die nicht in Form einer Mikroemulsion vorliegen, auf *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma*, kann es zu einer deutlich verbesserten Ciclosporin-Resorption kommen. In diesen Fällen müssen die Hinweise zur Umstellung besonders sorgfältig beachtet werden.

#### Anpassung der Dosierung bei Patienten mit Störungen der Nierenfunktion

Gezielte Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Ciclosporin bei Transplantationspatienten mit Nierenfunktionsstörungen liegen nicht vor. Da aber ein Anstieg des Serumkreatinins bzw. ein Abfallen der Kreatininclearance insbesondere nach Nie-

rentransplantation auch Ausdruck einer akuten Abstoßungsreaktion sein kann, sollten Dosisanpassungen nur nach eingehender Nutzen-Risiko-Abwägung unter der Beachtung des klinischen Gesamtbildes und in Kenntnis der Ciclosporin-Blutspiegel vorgenommen werden.

#### Anpassung der Dosierung bei Patienten mit Störungen der Leberfunktion

Leberfunktionsstörungen können die Pharmakokinetik von Ciclosporin z. T. erheblich verändern. Daher müssen die Ciclosporin-Blutspiegel ( $c_{\min}$ ), falls bei Ihnen eine Störung der Leberfunktion besteht, sorgfältig kontrolliert und die Dosis entsprechend eingestellt werden.

#### Kinder

Auf Grund der höheren Ciclosporin-Clearance bei Kindern werden unter Umständen höhere Dosen Ciclosporin benötigt, um vergleichbare Blutspiegel wie bei Erwachsenen zu erzielen.

#### Ältere Patienten

Bei älteren Patienten liegen wenige Erfahrungen mit Ciclosporin vor. Jedoch können altersabhängige Faktoren, vor allem eine verminderte Nierenfunktion, eine sorgfältige Überwachung und Anpassung der Dosierung erfordern.

#### d) Schwere endogene Uveitis

Nur Ärzte mit Erfahrung in immunsuppressiver Therapie sollten Ciclosporin unter augenärztlicher Kontrolle und unter ständiger Kontrolle des Ciclosporin-Blutspiegels einsetzen. Da Ciclosporin 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 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/kg KG/d verteilt auf zwei Einzeldosen eingenommen, bis eine Rückbildung der manifesten Uveitis und Besserung der Sehkraft eintritt.

Zur Einleitung einer raschen Rückbildung der Krankheitszeichen oder im akuten Stadium kann zusätzlich eine Corticosteroidbehandlung mit 0,2-0,6 mg Prednison/kg KG/d oder gleichwirksame Dosen anderer Corticosteroide erwogen werden, wenn Ciclosporin 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.

#### e) Schwerste Formen der Psoriasis

Da Ciclosporin 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/kg KG/d 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 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/kg KG/d, aufgeteilt auf 2 Einzeldosen, verabreicht. Tritt nach 1 Monat keine Besserung des Hautbefundes ein, kann die Tagesdosis in Schritten zu 1 mg Ciclosporin/kg KG/d bis auf maximal 5 mg Ciclosporin/kg KG/d angehoben werden. Zur Weiterbehandlung sollte der Patient auf die niedrigste noch wirksame Dosis eingestellt werden.

Die Dosierung von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* darf 5 mg Ciclosporin/kg KG/d nicht überschreiten. Falls nach 6 Wochen mit 5 mg Ciclosporin/kg KG/d keine ausreichende Besserung des Krankheitsbildes erzielt werden konnte oder die wirksame Dosis nicht mit den oben genannten Hinweisen vereinbar ist, sollte die Behandlung beendet werden.

Anfangsdosen von 5 mg Ciclosporin/kg KG/d in zwei Einzeldosen sind gerechtfertigt, wenn eine besonders rasche Besserung erforderlich sein sollte.

f) Nephrotisches Syndrom

Die Dosis ist unter Berücksichtigung der Wirksamkeit (Proteinurie) und der Therapiesicherheit (hauptsächlich Serum-Kreatinin-Spiegel) individuell einzustellen. Sie sollte aber 5 mg Ciclosporin/kg KG/d bei Erwachsenen und 6 mg Ciclosporin/kg KG/d bei Kindern nicht überschreiten.

Zur Einleitung einer raschen Rückbildung des nephrotischen Syndroms werden 5 mg Ciclosporin/kg KG/d für Erwachsene und 6 mg Ciclosporin/kg KG/d für Kinder verabreicht, sofern die Nierenfunktion normal ist. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in noch zulässigem Ausmaß (Achtung: Serum-Kreatinin-Spiegel über 200  $\mu\text{mol/l}$  bei Erwachsenen und 140  $\mu\text{mol/l}$  bei Kindern sind Kontraindikationen) sollte die anfängliche Dosis 2,5 mg Ciclosporin/kg KG/d nicht überschreiten. Die Patienten müssen sehr sorgfältig überwacht werden.

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

**40**

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 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 2-monatigen Abständen zu überprüfen. Die Dosis muss um 25-50 % gesenkt werden, wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel mehr als 30 % über den Ausgangswert ansteigt, auch wenn er sich noch im Normbereich befindet. Wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel um mehr als 50 % ansteigt, muss die Dosis um mindestens 50 % reduziert werden. Wenn die Dosis senkung innerhalb eines Monats keine Wirkung zeigt, ist die Behandlung mit Ciclosporin zu beenden.

Sollten bei Ihnen schwere Leberfunktionsstörungen bestehen, ist die anfängliche Ciclosporin-Dosis um 25-50 % zu senken.

Die Kombination von Ciclosporin mit niederen Dosen von Corticosteroiden zum Einnehmen ist empfehlenswert, wenn die Wirkung von Ciclosporin allein nicht ausreicht, insbesondere bei Patienten mit einem steroidresistenten nephrotischen Syndrom.

g) Schwere rheumatoide Arthritis

Da Ciclosporin 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 Ciclosporin-Dosis erhöht wird oder gleichzeitig mit einem nicht-steroidalen Antiphlogistikum behandelt wird oder wenn dessen Dosis erhöht wird. Die Dosis muss um 25-50 % gesenkt werden, wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel mehr als 30 % über den Ausgangswert ansteigt, auch wenn er sich noch im Normbereich befindet. Wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel um mehr als 50 % ansteigt, muss die Dosis um mindestens 50 % reduziert werden.

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

Bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis sollten aus Gründen der Sicherheit weitere Kontrollen in mindestens folgendem Zeitrahmen durchgeführt werden:

- Hämatologisches Profil (rotes Blutbild, Leukozyten- und Thrombozytenzahl): Primär und anschließend alle 4 Wochen
- Leberwerte: Primär und anschließend alle 4 Wochen
- 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 sechs Behandlungswochen beträgt die empfohlene Dosis 2,5 mg Ciclosporin/kg KG/d, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen. Es ist zu beachten, dass eine genaue Einstellung dieser Anfangsdosierung bei Patienten mit weniger als 80 kg

Körpergewicht mit *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* nicht möglich ist. Sollte es aus Gründen der Verträglichkeit erforderlich sein, kann die Dosis auch auf unter 2,5 mg/kg KG/d 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/kg KG/d in der Regel nicht überschreiten. In begründeten Einzelfällen kann die Dosis bis 5 mg/kg KG/d gesteigert werden. Wenn die Dosis bereits früher gesteigert wird, kann die Wirkung von Ciclosporin 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.

Ciclosporin kann in Kombination mit niedrig dosierten Corticosteroiden und/oder nicht-steroidalen Entzündungshemmern verabreicht werden (s. hierzu auch Hinweise im Abschnitt "Bei Einnahme von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* mit anderen Arzneimitteln").

h) Schwere therapieresistente Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis

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

Wenn die Dosis senkung innerhalb eines Monats keine Wirkung zeigt, ist die Behandlung mit Ciclosporin 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/kg KG/d, aufgeteilt auf zwei Einzeldosen, verabreicht. Tritt nach 2 Wochen keine zufriedenstellende Besserung ein, kann die Tagesdosis bis auf maximal 5 mg Ciclosporin/kg KG/d angehoben werden.

Bei Patienten, die Einzelfälle mit außerordentlich schweren Krankheitszuständen darstellen, kann eine Anfangsdosis von 5 mg/kg KG/d angebracht sein, um die Erkrankung schneller unter Kontrolle zu bringen. Wenn eine zufriedenstellende Besserung eingetreten ist, sollte die Dosis schrittweise reduziert und, wenn möglich, *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* abgesetzt werden.

Konnte nach sechswöchiger Behandlung mit Ciclosporin keine ausreichende Besserung des Krankheitsbildes erzielt werden oder die wirksame Dosis nicht mit den oben genannten Hinweisen vereinbar sein, sollte die Behandlung beendet werden.

### **Art der Anwendung**

Die Tagesdosis sollte immer auf zwei Einzelgaben verteilt werden.

Das Arzneimittel muss immer zur gleichen Tageszeit sowie in gleichmäßigem Abstand zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Kapseln werden unzerkaut mit Leitungswasser oder Apfelsaft eingenommen. Sie sollen der Durchdrückpackung erst unmittelbar vor dem Einnehmen entnommen werden.

Die Kapseln sollen nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe unter Abschnitt "Bei von *Ciclosporin 50 - 1A-Pharma* zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken").

### **Dauer der Anwendung**

*Transplantationsindikationen:*

Mit Ausnahme der Vorbeugung bzw. Therapie der GVHK (siehe dort) ist eine bestimmte Begrenzung der Anwendungsdauer nicht vorgesehen.

*Schwere endogene Uveitis:*

Die Behandlungsdauer liegt zwischen 3 und 16 Monaten.

*Schwerste Formen der Psoriasis:*

Die Anwendungsdauer von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* beträgt üblicherweise 12 Wochen.

Ausreichende Erfahrungen aus kontrollierten klinischen Studien mit Ciclosporin 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 25 - 1A-Pharma* 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 25 - 1A-Pharma* zu beenden.

*Schwere rheumatoide Arthritis:*

Erfahrungen aus klinischen Studien mit Ciclosporin liegen über einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten vor. Über eine noch längere Anwendung von Ciclosporin liegen bisher noch keine ausreichenden Erfahrungen vor. Tritt nach 3 Behandlungsmonaten noch keine erkennbare Wirkung ein, ist *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* abzusetzen.

*Schwere therapieresistente Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis:*

Im Allgemeinen reicht eine Behandlungsdauer von 6-8 Wochen für eine Rückbildung der Krankheitszeichen aus. Erste klinische Erfahrungen an relativ wenigen ausgewählten Patienten, die gut auf Ciclosporin ansprechen und keine schwerwiegenden

Verträglichkeitsprobleme aufwiesen, zeigen, dass unter exakter Einhaltung der o. g. Richtlinien der Therapieüberwachung (Serumkreatininspiegel, Bluthochdruck u. a.) und bei Gabe einer durchschnittlichen Ciclosporin-Dosis von 2,2 mg/kg KG/d die Therapie mit Ciclosporin bei einer längeren Anwendung bis zu einem Jahr wirksam und hinreichend verträglich sein kann.

Anwendung bei Kindern:

Aufgrund der höheren Ciclosporin-Clearance bei Kindern werden unter Umständen höhere Dosen von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* benötigt, um vergleichbare Blutspiegel wie bei Erwachsenen zu erzielen (siehe Abschnitt "Falls nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis").

Da keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen, ist *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* in den Indikationen schwerste Formen der Psoriasis (s. o.), schwere aktive rheumatoide Arthritis und schwere therapieresistente Formen einer länger bestehenden atopischen Dermatitis (s. o.) nicht bei Kindern anzuwenden.

Anwendung bei Patienten höheren Lebensalters:

Auch über die Anwendung bei älteren Menschen liegen nur beschränkte Erfahrungen vor. Es sind aber keine besonderen Probleme nach Anwendung von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* 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 Erhöhung bestimmter Blutwerte (Serum-Kreatinin-Erhöhungen  $\geq 50$  % über dem Ausgangswert) war nach 3 bis 4 Monaten Therapie bei diesen Patienten größer.

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.

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.  
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* zu stark oder zu schwach ist.

**Wenn Sie eine größere Menge *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* eingenommen haben als Sie sollten**

**a) Symptome einer Überdosierung (Intoxikation)**

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Nach Einnahme bis 10 g Ciclosporin (ca. 150 mg/kg KG) wurden Erbrechen, Somnolenz (Bewusstseinsstörung), Kopfschmerzen, Tachykardie (Erhöhung der Herzschlagfrequenz) und, bei einigen Patienten, eine mittelschwere reversible Niereninsuffizienz beobachtet. Über schwere Vergiftungssymptome nach versehentlicher parenteraler Überdosierung wurde bei Frühgeborenen berichtet.

*b) Therapie einer Überdosierung (Intoxikation)*

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-Haemoperfusion zu eliminieren.

**Wenn Sie die Einnahme von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme vergessen haben, informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt.

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

**Wenn Sie die Einnahme von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* 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 *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* 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 *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Nebenwirkungen dieser 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 Transplantationspatienten höhere Anfangsdosen benötigt werden, treten Nebenwirkungen dort üblicherweise häufiger und stärker ausgeprägt auf als bei anderen Indikationen. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zu Grunde gelegt:

Sehr häufig:	mehr als 1 von 10 Behandelten
Häufig:	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
Gelegentlich:	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 Behandelten
Selten:	weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
Sehr selten:	weniger als 1 von 10.000 Behandelten, oder unbekannt

**Häufig:**

- verstärkte Körperbehaarung (Hypertrichose)
- arterielle Hypertonie (Bluthochdruck)
- Gingivitis hypertrophicans (Zahnfleischwucherung), gastrointestinale Beschwerden, z. B. Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Entzündung der Magen- und Darmschleimhaut (Gastritis, Gastroenteritis)
- Zittern (Tremor), Müdigkeit, Kopfschmerzen, Empfindungsstörungen (Parästhesien), insbesondere ein Brennen in Händen und Füßen (im Allgemeinen in der ersten Behandlungswoche)
- Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt "2. Was müssen Sie vor der Einnahme von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* beachten?")

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

Unter Langzeitbehandlung mit Ciclosporin 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.

Es konnte in seltenen Fällen eine Ciclosporin-assoziierte Strukturveränderung in den Nieren ohne Anstieg der Serum-Kreatinin-Spiegel beobachtet werden.

- Leichte umkehrbare Erhöhung der Blutfettwerte, speziell in Kombination mit Corticosteroiden

*Gelegentlich:*

- Blutarmut (Anämie)
- Akne, Hautausschlag oder allergische Hautreaktionen

- Magengeschwür (Magenulcera)
- Krampfanfälle (Konvulsionen)
- Gewichtszunahme, Erhöhung des Blutzuckers (Hyperglykämie), Erhöhung des Harnstoffgehaltes im Blut (Hyperurikämie), Gicht, erhöhter Kaliumblutspiegel (Hyperkaliämie) oder Verschlechterung eines bereits bestehenden erhöhten Kaliumblutspiegels, erniedrigter Magnesium-Blutspiegel (Hypomagnesiämie)
- Schwellungen (Ödeme), Menstruationsstörungen [z.B. reversible Dysmenorrhö (schmerzhafte Monatsblutung), Amenorrhö (Ausbleiben der Monatsblutung)]

*Selten:*

- Verminderung der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- Hautrötung, Juckreiz
- Ischämische Herzkrankheit

- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen, Muskelschwäche, Myopathie
- Störungen der quergestreiften Muskulatur (motorische Polyneuropathie), Enzephalopathie, die sich in unterschiedlicher Weise äußern kann: Verwirrheitszustände, Bewusstseinsstörungen, manchmal bis zum Koma, Seh- und Hörstörungen, Bewegungsstörungen, Rindenblindheit (corticale Blindheit), Taubheit, Lähmungen (Paresen: Hemiplegie, Tetraplegie), Koordinationsstörung (Ataxie), Agitiertheit, Schlafstörungen
- Überwärmung (Hyperthermie), Vergrößerung der männlichen Brustdrüse (Gynäkomastie), Hitzewallungen

*Sehr selten, oder unbekannt:*

- Schädigung von kleinen Blutgefäßen und Blutkörperchen (mikroangiopathische hämolytische Anämie) - auch mit Nierenversagen, hämolytisch-urämisches Syndrom
- Entzündung des Dickdarms (Kolitis)

- Schwellung des Sehnervenflecks (Papillenödem), mit mögliche Verschlechterung des Sehvermögens, auch als Folge einer Druckerhöhung im Schädelinneren (siehe auch Abschnitt "Besondere Vorsicht bei der Einnahme von *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* ist erforderlich ")

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien besteht auch unter *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* 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 25 - 1A-Pharma* 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 (bösartige Tumoren des Lymphsystems) auf, die bei sofortigem Absetzen des Mittels verschwanden.

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien kann bei der Behandlung mit *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* 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.

Ciclosporin kann zu einem Anstieg von Bilirubin und Leberenzymen im Serum führen. Solche Veränderungen scheinen dosisabhängig und reversibel zu sein. In einem solchen Falle ist die Dosierung zu reduzieren.

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 Ciclosporin 25 - 1A-Pharma aufzubewahren?**

Arzneimittel, für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach "verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

### Aufbewahrungsbedingungen:

Nicht über 30°C lagern.

### Hinweis zur Entsorgung:

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft, die Umwelt zu schützen.

## 6. Weitere Informationen

### **Was *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* enthält**

Der Wirkstoff ist: Ciclosporin.

Eine Kapsel enthält 25 mg Ciclosporin.

### Die sonstigen Bestandteile sind:

Ethanol > 99,5%, Gelatine, Glycerol, Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.), Macrogol 400, Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (Ph.Eur.), Tocoferosolan, gereinigtes Wasser, Eisen (III)-oxid

### **Wie *Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* aussieht und Inhalt der Packung**

*Ciclosporin 25 - 1A-Pharma* sind rot-braune Weichgelatine kapseln und erhältlich in Originalpackungen mit 50 (N2) und 100 (2x50) (N3) Kapseln.

Pharmazeutischer Unternehmer  
**1 A Pharma GmbH**  
Keltenring 1+3,  
82041 Oberhaching  
Telefon: 089/6138825-0

Hersteller  
Salutas Pharma GmbH  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
39179 Barleben

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet:  
August 2010

**Bitte bewahren Sie das Arzneimittel unzugänglich für Kinder auf!**

1 A Pharma GmbH wünscht gute Besserung!

46036297