

**Gebrauchsinformation:  
Information für den Anwender**

**Sandimmun® 50 mg/ml  
Konzentrat zur Herstellung einer  
Infusionslösung**

Wirkstoff: Ciclosporin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage  
sorgfältig durch, bevor Sie mit der  
Anwendung 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:**

1. Was ist Sandimmun und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Sandimmun beachten?
3. Wie ist Sandimmun anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Sandimmun aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

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

Sandimmun 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.

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

Sandimmun darf nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Ciclosporin und/oder Macrogol-40-glycerolricinoleat und/oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien besteht auch unter Sandimmun 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 behandelt werden, sorgfältig überwacht werden. Sofern irgendwelche präkanzerösen oder kanzerösen (auf Krebs hindeutenden) Veränderungen entdeckt werden, ist die Behandlung abzubrechen.

**Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Sandimmun ist erforderlich**

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit erhöhten Harnsäure-Blutspiegeln (Hyperurikämie).

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

Vor Behandlungsbeginn mit Sandimmun 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, 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, 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 Anwendung von Sandimmun 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.

Die Ciclosporin-Blutspiegel sind während der Therapie zu kontrollieren, um die Dosis gegebenenfalls anpassen zu können. Die Bestimmung erfolgt mittels eines spezifischen monoklonalen Antikörpers.

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

Sandimmun 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 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 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 muss abgesetzt werden.

Patienten, die über längere Zeit mit Sandimmun 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.

Aufgrund des Gehaltes an Macrogol-40-glycerolricinoleat (z. B. Cremophor® EL) kann es, insbesondere bei Personen mit allergischer Krankheitsbereitschaft oder bei Personen, die kürzlich schon ein Macrogol-40-glycerolricinoleat-haltiges Präparat als Injektion oder Infusion erhalten haben, zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Diese Reaktionen können sich äußern als Hitzewallung mit

zeitweiligem Erröten des Gesichts und des Oberkörpers, Wasseransammlung in der Lunge mit plötzlicher Atemnot, Luftnot, Keuchen, Mangel durchblutung mit Blaufärbung der Lippen und Fingernägel, Blutdruckveränderungen und beschleunigter Herzschlag. Der Verlauf dieser Reaktionen kann zeitlich wie auch im Ausmaß sehr unterschiedlich sein und auch zu lebensbedrohlichen Zuständen führen. Patienten, die Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung erhalten, sollten daher während der ersten 30 Minuten nach Infusionsbeginn kontinuierlich und danach in regelmäßigen Abständen überwacht werden.

Im Falle einer anaphylaktischen Reaktion muss die Infusion abgebrochen werden. Eine Adrenalin-Lösung (1:1000) sollte während der Infusion zur Verfügung stehen. Gleichzeitig sollte die Möglichkeit einer Sauerstoffbehandlung gegeben sein. Die vorbeugende Anwendung von Antihistaminika (H<sub>1</sub>- und H<sub>2</sub>-Blocker) vor der Infusionsbehandlung mit Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung kann versucht werden.

Außerdem kann nach länger dauernder Anwendung aufgrund des Macrogol-40-glycerolricinoleat-Gehaltes eine Erhöhung der Blutfettwerte mit krankhafter Verschiebung des Lipoproteinmusters, einer Beeinträchtigung der Fließeigenschaften des Blutes und der Aggregationsfähigkeit der roten Blutkörperchen auftreten.

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 abgesetzt werden, da es möglicherweise zu einer bleibenden Beeinträchtigung des Sehvermögens führen kann (siehe auch Abschnitt „4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Durch Sandimmun 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 nicht ungeschützt übermäßiger Sonnenstrahlung aussetzen.

#### Kinder und ältere Menschen

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

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

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 Anwendung von Sandimmun 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 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 Retikulumzellsarkome) verursachen kann.

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 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 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 sollte entsprechend reduziert werden.

Orlistat hemmt die Fettersorption 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) sind, wie Aliskiren (siehe Abschnitt 4.5).

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

Da Nifedipin Gingivahyperplasie (Zahnfleischwucherung) verursachen kann, sollte seine Anwendung bei Patienten unterbleiben, die unter Sandimmun 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, Probucool, Ticlopidin, Terbinafin,

Bosentan, Sulfipyrazon und intravenös (nicht jedoch oral) verabreichtes Sulfadimidin und Trimethoprim sowie Johanniskraut-haltige Präparate.

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

Sandimmun 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 (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 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, 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 Sandimmun sollte sorgfältig abgewogen und engmaschig überwacht werden, um frühzeitig das Auftreten dieser Nebenwirkungen erkennen zu können (siehe „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Sandimmun 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®), der nach Verabreichung von N-Methyl-thiotetrazol-Cephalosporinen beobachtet wurde, ist bei gleichzeitiger Gabe von Sandimmun (alkoholhaltiges Arzneimittel) Vorsicht geboten.

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

**Bei Anwendung von Sandimmun zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**  
Sandimmun 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 Anwendung von Sandimmun zu vermeiden.

Fettreiche 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, Auswirkungen auf die Nachkommen. Schwangere, die nach einer Transplantation eine immunsupprimierende 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 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 behandelt werden, sollten Sie sorgfältig beobachtet werden.

#### Stillzeit

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

Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält Macrogol-40-glycerolricinoleat, welches Bauchschmerzen und Durchfall verursachen kann.

Dieses Arzneimittel enthält 34,4 Vol.-% Alkohol. Eine 100-mg-Dosis dieses Arzneimittels enthält 556 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.

#### **3. Wie ist Sandimmun anzuwenden?**

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

Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung sollte nur von Ärzten, die mit der immunsuppressiven Therapie bzw. der Behandlung von Transplantationspatienten vertraut sind, in entsprechend ausgestatteten Kliniken angewandt werden. Zur Durchführung einer Therapie mit Sandimmun 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 Anwendung von Sandimmun beachten?“) gewährleistet sein. Der für die Nachsorge des Patienten verantwortliche Arzt sollte umfassend informiert sein.

Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist vornehmlich zur Einleitung der immunsuppressiven Behandlung bestimmt. Wegen des Risikos anaphylaktoider Reaktionen sollte es Patienten vorbehalten werden, denen die orale Einnahme von Sandimmun nicht möglich ist. Postoperativ empfiehlt sich so bald wie möglich die Umstellung auf die oralen Sandimmun-Formen.

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

1. Organtransplantationen  
Die Tagesdosis zur Einleitung der immunsuppressiven Behandlung beträgt 0,06 bis 0,1 ml (entsprechend 3 bis 5 mg Ciclosporin) pro kg Körpergewicht, beginnend 4 bis 12 Stunden vor der Operation. Postoperativ empfiehlt sich so bald wie möglich die Umstellung auf die oralen Sandimmun-Formen.

2. Knochenmark-Transplantationen  
Beginnend mit dem Tage vor der Transplantation werden bis zu 2 Wochen lang täglich 0,06 bis 0,1 ml (entsprechend 3 bis 5 mg Ciclosporin) pro kg Körpergewicht langsam intravenös infundiert. Danach empfiehlt sich die Umstellung auf die oralen Sandimmun-Formen.

3. Behandlung einer bestehenden Graft-versus-Host-Krankheit  
Die Tagesdosis beträgt 0,06 bis 0,1 ml (entsprechend 3 bis 5 mg Ciclosporin) pro kg Körpergewicht.

Sobald wie möglich empfiehlt sich im Verlauf der Behandlung die Umstellung auf die oralen Sandimmun-Formen mit dem Dreifachen der genannten Dosis, bezogen auf Ciclosporin.

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 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 benötigt, um vergleichbare Blutspiegel wie bei Erwachsenen zu erzielen.

#### Dauer der Anwendung

Eine bestimmte Begrenzung der Anwendungsdauer ist im Bereich der Transplantationen nicht vorgesehen; jedoch empfiehlt sich so bald wie möglich eine Umstellung auf die oralen Sandimmun-Formen.

#### Art der Anwendung

Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht unverdünnt injiziert werden. Die verordnete Dosis ist mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung 1 : 20 bis 1 : 100 zu verdünnen. Dafür sind möglichst Glasflaschen zu verwenden. Kunststoffflaschen dürfen nur verwendet werden, wenn sie den Anforderungen des aktuellen Europäischen Arzneibuches an „Sterile Kunststoffbehältnisse für Blut und Blutprodukte vom Menschen“ bzw. „Sterile PVC-Behältnisse für Blut und Blutprodukte vom Menschen“ entsprechen. Durch Macrogol-40-glycerolricinoleat kann Phthalat aus PVC herausgelöst werden.

Behältnisse und Stopfen sollten frei von Siliconöl und fettigen Substanzen sein. Die Lösung wird langsam über etwa 2 bis 6 Stunden intravenös infundiert. Nicht verbrauchte Lösung ist nach 24 h zu verwerfen.

Wegen der Kontaminationsgefahr sind angebrochene Ampullen zu verwerfen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass

die Wirkung von Sandimmun zu stark oder zu schwach ist.

#### Wenn Sie eine größere Menge Sandimmun angewendet 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 nur 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. 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 Anwendung von Sandimmun vergessen haben

Die vergessene Dosis wird nicht nachgeholt und die folgende Dosis nicht erhöht. Die nächste Dosis wird zur üblichen Zeit gegeben.

#### Wenn Sie die Anwendung von Sandimmun 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 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 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 stellt die Bestimmung der Ciclosporin-Spiegel im Blut dar, gemessen mit spezifischem monoklonalem Antikörper.

Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung kann nach intravenöser Verabreichung allergische Reaktionen hervorrufen, auch wenn der Patient bisher nicht mit Ciclosporin behandelt wurde.

#### Sehr häufig:

- Erhöhte Blutfettwerte
- Zittern (Tremor), Kopfschmerzen, einschließlich Migräne
- Bluthochdruck
- Nierenschwäche (siehe Abschnitt 2. „Was müssen Sie vor der Einnahme von Sandimmun 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), Hitze-wallungen

#### 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 (Papilloedem) mit möglicher Verschlechterung des Sehvermögens, auch als Folge einer Druckerhöhung im Schädelinneren
- Entzündung des Dickdarms (Kolitis)

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 Anwendung von Sandimmun 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 Anwendung von Sandimmun 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 Gallenstauung, Ikterus, Hepatitis und Leberversagen, bei mit Ciclosporin behandelten Patienten berichtet. Meist betraf dies Patienten mit einer erhöhten Gefährdung aufgrund signifikanter Comorbidität, ihrer Grunderkrankung oder anderer Risikofaktoren, z. B. Infektionen oder

Comedikation mit hepatotoxischem Potenzial. In einigen Fällen, vorwiegend bei transplantierten Patienten, wurde ein tödlicher Ausgang berichtet.

Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ruft arterielle und periarterielle Unverträglichkeiten hervor, wenn es versehentlich intraarteriell oder perivascular infundiert wird.

Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung kann schwere allergische Reaktionen hervorrufen.

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 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.

Verschiedene Chargen von Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung können in ihrer Färbung voneinander abweichen. Diese Erscheinung beruht darauf, dass es sich beim mengenmäßig wichtigsten Bestandteil Macrogol-40-glycerolricinoleat ein chemisch modifiziertes, gefärbtes Naturprodukt handelt, das chargenabhängig Unterschiede in der Farbintensität aufweisen kann. Die Qualität von Sandimmun Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird dadurch jedoch nicht beeinträchtigt.

#### 6. Weitere Informationen

##### Was Sandimmun enthält

Der Wirkstoff ist: Ciclosporin

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Ciclosporin.

Die sonstigen Bestandteile sind:  
Ethanol 96 %, Macrogol-40-glycerolricinoleat (Ph.Eur.)

##### Wie Sandimmun aussieht und Inhalt der Packung

10 Ampullen zu je 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
10 Ampullen zu je 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

##### Herstellung einer Infusionslösung

Zur Herstellung der Infusionslösung dürfen Kunststoff-Flaschen bzw. -Becher nur verwendet werden, wenn sie den Anforderungen des aktuellen Europäischen Arzneibuches an „Sterile Kunststoffbehältnisse für Blut und Blutprodukte vom Menschen“ bzw. „Sterile PVC-Behältnisse für Blut und Blutprodukte vom Menschen“ entsprechen. Durch Macrogol-40-glycerolricinoleat kann Phthalat aus PVC herausgelöst werden. Es sollten möglichst Glasflaschen verwendet werden.

Nach Anbruch Rest der Ampulle verwerfen.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 21 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Falls die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

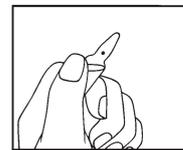
#### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Novartis Pharma GmbH  
90327 Nürnberg  
Telefon: (09 11) 273-0  
Telefax: (09 11) 273-12 653  
Internet / E-Mail: www.novartis.de

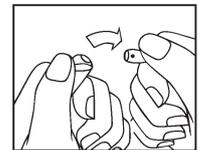
Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im Juni 2011.

#### Handhabung der OPC (one-point-cut)-Ampullen

Anfeilen nicht erforderlich!



**Farbpunkt nach oben**  
Im Ampullenspiß befindliche Lösung durch Klopfen oder Schütteln nach unten fließen lassen.



**Farbpunkt nach oben**  
Ampullenspiß nach unten abbrechen.