



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cicloral® HEXAL® Lösung 100 mg/ml, Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 100 mg Ciclosporin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis gelbliche viskose Lösung mit alkoholischem Geruch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

1. Prophylaxe der Transplantat-Abstoßung nach allogenen Transplantationen von Niere, Leber, Herz, Herz-Lunge, Lunge und Pankreas sowie Behandlung der Transplantat-Abstoßung bei Patienten, die zuvor andere Immunsuppressiva erhalten haben.
2. Prophylaxe der Transplantat-Abstoßung nach Knochenmark-Transplantationen; Prophylaxe und Therapie der Graft-versus-Host-Krankheit.
3. Schwere endogene Uveitis
 - manifeste, nicht infektiöse Uveitis intermedia oder posterior mit Erblindungsgefahr, soweit die übliche Therapie nicht anspricht oder unverträgliche Nebenwirkungen auftreten.
 - Behçet-Uveitis mit rezidivierend-entzündlicher Mitbeteiligung der Retina.
4. Schwerste therapieresistente Formen der Psoriasis, insbesondere vom Plaque-Typ, die mit einer konventionellen systemischen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.
5. Steroidabhängiges und steroidresistentes nephrotisches Syndrom infolge glomerulärer Krankheiten wie glomerulärer Minimalveränderungen, fokaler segmentaler Glomerulosklerose oder membranöser Glomerulonephritis bei Erwachsenen und Kindern, bei denen Glukokortikoide oder Alkylanzien entweder nicht ausreichend wirksam oder aufgrund ihrer Risiken nicht vertretbar sind.

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Einstellung von Patienten auf Cicloral HEXAL Lösung sollte nur von Ärzten, die mit der immunsuppressiven Therapie bzw. der Behandlung von Transplantationspatienten vertraut sind, vorgenommen werden. Zur Durchführung einer Therapie mit Cicloral HEXAL Lösung muss die erforderliche Überwachung der Patienten einschließlich der vollständigen körperlichen Untersuchung, der Blutdruckmessung und der Laborwerte (siehe Abschnitt 4.8) gewährleistet sein. Der für die Nachsorge des Patienten verantwortliche Arzt sollte umfassend informiert sein.

Ergänzende Hinweise für Patienten, die von einem anderen Ciclosporin-haltigen Arzneimittel auf Cicloral HEXAL Lösung umgestellt werden:

Transplantationsindikationen

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

Andere Anwendungsgebiete als Transplantationen

In den Anwendungsgebieten „Schwere endogene Uveitis“ und „Nephrotisches Syndrom“ erfolgt die Umstellung unter Blutspiegelkontrolle ebenfalls im Verhältnis 1:1, woraus in der Regel vergleichbare Minimalblutspiegel resultieren. In einigen Fällen kann es jedoch zu einem klinisch relevanten Anstieg der Bioverfügbarkeit von Ciclosporin kommen.

Die in diesen Indikationen vorgeschriebenen Blutspiegelkontrollen (siehe unter „Dosierungsrichtlinien“) müssen innerhalb von 4-7 Tagen nach Umstellung durchgeführt werden; gegebenenfalls ist die Dosierung entsprechend anzupassen. Auf eine etwaige Zunahme unerwünschter Wirkungen ist sorgfältig zu achten. Zusätzlich sollten beiden Monate nach Umstellung klinische Sicherheitsparameter wie Serum-Kreatinin und Blutdruck überwacht werden.

In dem Anwendungsgebiet „Schwerste Formen der Psoriasis“ sollte bei der Umstellung ebenso wie bei einer Neueinstellung verfahren werden, wie sie in den folgenden Abschnitten beschrieben ist:

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

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

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

Umstellung zwischen oralen Ciclosporin-Darreichungsformen:

Die Umstellung von einer oralen Ciclosporin-Darreichungsform auf eine andere muss vorsichtig und unter medizinischer Kontrolle erfolgen. Bei Verabreichung der neuen Darreichungsform muss der Ciclosporin-Blutspiegel kontrolliert werden um sicherzustellen, dass die vor der Umstellung erzielten Blutwerte wieder erreicht werden.

Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Die Tagesdosis sollte immer auf 2 Einzeldosen verteilt werden.

a) Organtransplantationen

Die Initialdosis von 10-14 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht wird in 2 Einzeldosen innerhalb von 12 Stunden vor der Transplantation gegeben. Die Initialdosis sollte für 1-2 Wochen postoperativ beibehalten werden. Danach wird unter Blutspiegelkontrolle (vgl. Abschnitt 4.8) die Dosierung schrittweise vermindert, bis eine Erhaltungsdosis von 2-6 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich erreicht ist. Der Minimalblutspiegel vor der nächsten Anwendung („trough blood level“) liegt zwischen 100 und 400 Nanogramm Ciclosporin/ml (gemessen mit spezifischem monoklonalem Antikörper).

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

Einige Patienten kommen schon einen Monat nach der Transplantation mit weniger als 5 mg Ciclosporin pro kg Körper-



gewicht täglich aus, wenn gleichzeitig Kortikosteroide gegeben werden.

Die Tagesdosis wird auf 2 Einzeldosen verteilt.

b) Knochenmark-Transplantationen

Zur Einleitung der Behandlung wird die 1. Dosis von 12,5-15 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht, auf 2 Einzeldosen verteilt, am Tage vor der Transplantation verabreicht. Die gleiche Tagesdosis wird postoperativ etwa 5 Tage lang gegeben. Danach wird die Behandlung mit 12,5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich mindestens 3-6 Monate lang, fortgesetzt, bevor die Dosis schrittweise reduziert und schließlich Cicloral HEXAL Lösung abgesetzt werden kann. Dieser Vorgang kann bis zu 1 Jahr dauern.

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

Die Tagesdosis wird auf 2 Einzelgaben verteilt.

- Behandlung einer bestehenden Graft-versus-Host-Krankheit

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

Zu a) und b)

Wird bei vorübergehenden gastrointestinalen Beschwerden, in deren Verlauf die Resorption von oral appliziertem Ciclosporin beeinträchtigt ist, ersatzweise auf die intravenöse Infusion von einem Ciclosporin 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 wenig Erfahrungen mit Ciclosporin vor. Kinder ab 1 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 Kin-

dern werden unter Umständen höhere Cicloral HEXAL Lösung-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-Präparaten, die nicht in Form einer Mikroemulsion vorliegen, einher. Die Umstellung von Ciclosporin-Präparaten, die nicht in Form einer Mikroemulsion vorliegen, auf Cicloral HEXAL Lösung kann bei diesen Patienten zu einer deutlichen Verbesserung der Ciclosporin-Resorption führen. Die Hinweise zur Umstellung (s. o.) müssen in diesen Fällen besonders sorgfältig beachtet werden.

c) Schwere endogene Uveitis

Nur Ärzte mit Erfahrung in immunsuppressiver Therapie sollten Cicloral HEXAL Lösung unter augenärztlicher Kontrolle und unter ständiger Kontrolle des Ciclosporin-Blutspiegels einsetzen.

Da Cicloral HEXAL Lösung 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. Andernfalls muss die Dosis von Cicloral HEXAL Lösung um 25-50 % gesenkt werden. Wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel um mehr als 50 % ansteigt, muss die Dosis um mindestens 50 % reduziert werden.

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

Zur Einleitung einer raschen Remission oder im akuten Stadium kann zusätzlich eine systemische Kortikosteroid-Behandlung mit 0,2-0,6 mg Prednison pro kg Körpergewicht täglich oder gleich wirksamen Dosen anderer Kortikosteroide erwogen werden, wenn Cicloral HEXAL Lösung 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 Nanogramm/ml (gemessen mit spezifischem monoklonalem Antikörper).

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

d) Schwerste Formen der Psoriasis

Da Cicloral HEXAL Lösung 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 2-wöchentlichen Intervallen zu kontrollieren. Bei stabilen Serum-Kreatinin-Spiegeln und einer Dosierung von 2,5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich sind die Werte danach in 2-monatlichen Abständen, bei höheren Dosen in monatlichen Abständen zu kontrollieren. Die Dosis muss um 25-50 % gesenkt werden, wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel mehr als 30 % über den Ausgangswert ansteigt, auch wenn er sich noch im Normbereich befindet. Wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel um mehr als 50 % ansteigt, muss die Dosis um mindestens 50 % reduziert werden. Wenn die Dosissenkung innerhalb eines Monats keine Wirkung zeigt, ist die Behandlung mit Cicloral HEXAL Lösung zu beenden.

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

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

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

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

Anfangsdosen von 5 mg Ciclosporin pro kg Körpergewicht täglich, verteilt auf



2 Einzeldosen, sind bei Patienten gerechtfertigt, deren Zustand eine besonders rasche Besserung erfordert.

e) **Nephrotisches Syndrom**

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

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

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

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

Da Cicloral HEXAL Lösung 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 1-mal wöchentlich).

Bei stabilen Kreatinin-Spiegeln sind die Werte danach in 2-monatlichen Abständen zu überprüfen. Die Dosis muss um 25-50 % gesenkt werden, wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel mehr als 30 % über den Ausgangswert ansteigt, auch wenn er sich noch im Normbereich befindet. Wenn der Serum-Kreatinin-Spiegel um mehr als 50 % ansteigt, muss die Dosis um mindestens 50 % reduziert werden. Wenn die Dosisenkung innerhalb eines Monats keine Wirkung zeigt, ist die Behandlung mit Cicloral HEXAL Lösung zu beenden.

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die anfängliche Cicloral HEXAL Lösung-Dosis um 25-50 % zu senken.

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

Art und Dauer der Anwendung

Es empfiehlt sich, Cicloral HEXAL Lösung vorzugsweise mit Leitungswasser oder Apfelsaft zu verdünnen. Grapefruitsaft eignet sich nicht.

Unmittelbar vor der Einnahme sollte die Lösung gut verrührt werden.

Die Pipette sollte mit dem zur Verdünnung benutzten Getränk nicht in Berührung kommen. Zur Reinigung soll die Pipette nicht ausgespült, sondern nur von außen mit einem trockenen Tuch abgewischt werden. Zur Entnahme der Cicloral HEXAL Lösung aus der Flasche beachten Sie bitte die Anleitung am Ende der Packungsbeilage.

Transplantationsindikationen

Eine bestimmte Begrenzung der Anwendungsdauer ist nicht vorgesehen.

Schwere endogene Uveitis

Die Behandlungsdauer liegt zwischen 3 und 16 Monaten.

Schwerste Formen der Psoriasis

Die Anwendungsdauer von Cicloral HEXAL Lösung 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 Cicloral HEXAL Lösung entstanden ist, nicht angemessen behandeln lässt.

Nephrotisches Syndrom

Wenn nach 3-monatiger Behandlung eine Wirkung auf die Symptomatik des nephrotischen Syndroms ausbleibt, ist die Therapie mit Cicloral HEXAL Lösung zu beenden.

4.3 Gegenanzeigen

Gegenanzeigen bei allen Darreichungsformen und allen Anwendungsgebieten

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Ciclosporin und/oder gegen einen der sonstigen Bestandteile darf Cicloral HEXAL Lösung nicht angewendet werden.

Gegenanzeigen bei anderen Anwendungsgebieten als Transplantationen

- Nierenfunktionsstörungen (Ausnahmen siehe Abschnitt „Nephrotisches Syndrom“)
- Unkontrollierter Bluthochdruck. Wenn sich ein Bluthochdruck, der während der Behandlung mit Cicloral HEXAL Lösung entstanden ist, nicht angemessen behandeln lässt, empfiehlt sich eine Dosisreduktion oder die Beendigung der Therapie.
- Unkontrollierte Infektionskrankheiten (siehe auch Hinweise im Abschnitt 4.8)
- Anamnestisch bekannte oder diagnostizierte maligne Tumoren jeglicher Art (siehe auch Hinweise im Abschnitt „Schwerste Formen der Psoriasis“ sowie im Abschnitt 4.8)

Weitere indikationsbezogene Gegenanzeigen

Da keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen, ist Cicloral HEXAL Lösung in der Indikation Psoriasis (s. u.) nicht bei Kindern anzuwenden.

Schwerste Formen der Psoriasis

Cicloral HEXAL Lösung ist nicht anzuwenden bei Psoriasis-Patienten mit schwerwiegenden Lebererkrankungen, erhöhten Harnsäure- oder Kalium-Blutspiegeln sowie bei Psoriasis-Formen, die möglicherweise durch Arzneimittel hervorgerufen oder verschlimmert werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von Cicloral HEXAL Lösung mit PUVA, selektiver ultravioletter Phototherapie, Retinoiden oder immunsupprimierender Therapie darf nicht erfolgen.

Cicloral HEXAL Lösung sollte nicht vor Ablauf von 4 Wochen nach Beendigung einer Etreinat-Therapie Anwendung finden. Bei Patienten, die eine langjährige PUVA-Therapie erhielten (erhöhtes Hautkrebsrisiko), darf Cicloral HEXAL Lösung nur nach eingehender Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Übermäßige Sonnenbestrahlung sollte vermieden werden.

Bei Psoriasis-Patienten unter 18 Jahren, bei Alkoholkranken, bei erythrodermischer oder pustulöser Psoriasis und bei Psoriasis-Patienten mit vorangegangener langjähriger Methotrexat-Therapie ist Cicloral HEXAL Lösung nicht anzuwenden, da hierbei keine ausreichenden klinischen Erfahrungen vorliegen.

Nephrotisches Syndrom

Da Patienten mit bereits primär eingeschränkter Nierenfunktion durch Cicloral HEXAL Lösung eine weitere Verschlech-



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

Patienten mit nephrotischem Syndrom sollten Cicloral HEXAL Lösung nicht erhalten, wenn ein unkontrollierter Bluthochdruck vorliegt. Ein erhöhtes Risiko in Bezug auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion besteht bei der Behandlung von älteren Patienten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Cicloral HEXAL Lösung 100 mg/ml zum Einnehmen enthält 25,5 Vol.-% Alkohol. Bei Beachtung der Dosierungsanleitung – unter Annahme eines Körpergewichts von 75 kg – werden bei jeder Einnahme (6 ml) bis zu 1,2 g Alkohol zugeführt. Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern. Die Wirkung anderer Arzneimittel kann beeinträchtigt oder verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin und Statinen sollen die Patienten engmaschig überwacht werden (u. a. durch Bestimmung der Serum-Kreatinin-Phosphokinasewerte), um frühzeitig das Auftreten von Myopathien erkennen zu können, gefolgt von einer Dosisreduktion oder gegebenenfalls einem Absetzen dieser Arzneimittel (siehe auch Abschnitt 4.5).

Wenn Anzeichen für eine intrakranielle Druckerhöhung unter Behandlung mit Cicloral HEXAL Lösung auftreten, soll bei den Patienten eine neurologische Untersuchung durchgeführt werden. Wird eine benigne intrakranielle Hypertension (BIH, Pseudotumor cerebri) festgestellt, soll Cicloral HEXAL Lösung abgesetzt werden, da es möglicherweise zu einer bleibenden Beeinträchtigung des Sehvermögens führen kann (siehe auch Abschnitt 4.8).

Cicloral HEXAL Lösung sollte von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der immunsuppressiven Therapie haben und eine angemessene Anschlussversorgung, einschließlich einer Gesamtuntersuchung, Blutdruckmessung und Kontrolle von Sicherheits-Laborparametern, sicherstellen können. Transplantationspatienten, die das Arzneimittel erhalten, sollten in Einrichtungen versorgt werden, die über eine angemessene Laborausstattung und unterstüt-

zende medizinische Ressourcen verfügen. Der für die Erhaltungstherapie verantwortliche Arzt sollte die komplette Information über die Anschlussbehandlung des Patienten erhalten.

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien besteht auch unter Cicloral HEXAL Lösung ein erhöhtes Risiko, lymphoproliferative Störungen und maligne Tumoren, insbesondere der Haut, zu entwickeln. Zur Früherkennung sollten Patienten, die über lange Zeit mit Cicloral HEXAL Lösung behandelt werden, sorgfältig überwacht werden. Sofern irgendwelche präkanzerösen oder kanzerösen Veränderungen entdeckt werden, ist die Behandlung abzubrechen. Das erhöhte Risiko steht anscheinend eher mit dem Grad und der Dauer der Immunsuppression als mit dem spezifischen Wirkstoff im Zusammenhang. Daher sollte ein Behandlungsschema mit verschiedenen Immunsuppressiva (Ciclosporin eingeschlossen) mit Vorsicht erfolgen, da dies zu lymphoproliferativen Störungen und soliden Organtumoren führen kann, von denen einige mit tödlichem Ausgang berichtet wurden.

Aufgrund des potenziellen Risikos für maligne Hauterkrankungen sollen Patienten, die Ciclosporin erhalten, davor gewarnt werden, sich übermäßiger UV-Bestrahlung auszusetzen.

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien kann bei der Behandlung mit Cicloral HEXAL Lösung das Risiko für verschiedene bakterielle, parasitäre, virale sowie Pilzinfektionen, oft mit opportunistischen Erregern, erhöht sein. Bei mit Ciclosporin behandelten Patienten können latente Infektionen wieder reaktiviert werden. So beobachtete man bei mit Polyomavirus infizierten Patienten Polyomavirus-assoziierte Nephropathien (PVAN), insbesondere BK-Virus-induzierte Nephropathien (BKNV) oder JC-Virus-assoziierte progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML). Solche Komplikationen sind häufig auf die Immunsuppression zurückzuführen und sollten deshalb bei Verschlechterung der Nierenfunktion oder neurologischer Symptome im Rahmen der Differenzialdiagnose berücksichtigt werden.

Da 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.

Als häufige und potenziell schwerwiegende Komplikation kann während der ersten Wo-

chen der Cicloral HEXAL Lösung-Behandlung ein Anstieg des Serum-Kreatinin- und Harnstoff-Spiegels auftreten. Diese funktionellen Änderungen sind dosisabhängig und reversibel und sprechen gewöhnlich auf eine Dosisreduktion an. Einige Patienten entwickeln während einer Langzeitbehandlung strukturelle Veränderungen der Nieren (z. B. interstitielle Fibrose), die bei nierentransplantierten Patienten von Veränderungen aufgrund von chronischer Abstoßung unterschieden werden müssen. Cicloral HEXAL Lösung kann auch einen dosisabhängigen, reversiblen Anstieg des Serum-Bilirubins und gelegentlich von Leberenzymen verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

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 Co-Morbidität, ihrer Grunderkrankung oder anderer Risikofaktoren, z. B. Infektionen oder Co-Medikation mit hepatotoxischem Potenzial. In einigen Fällen, vorwiegend bei transplantierten Patienten, wurde ein tödlicher Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die engmaschige Überwachung von Parametern, die die renale und hepatische Funktion anzeigen, ist erforderlich. Abnormale Werte erfordern eine Dosisreduktion.

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

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

In klinischen Studien mit Ciclosporin-Mikroemulsion bei transplantierten Patienten und Psoriasis-Patienten wurde keine ausreichende Zahl an Teilnehmern im Alter von ≥ 65 Jahren eingeschlossen, um zu ermitteln, ob diese Patienten anders auf die Therapie ansprechen als jüngere Patienten. In der klinischen Praxis wurde über keine Unterschiede im therapeutischen Ansprechen zwischen älteren und jüngeren Patienten berichtet. Generell sollte die Dosierung bei älteren Patienten vorsichtig erfolgen, gewöhnlich im niedrigen Dosierungsbereich starten, die grö-



Bere Häufigkeit einer verminderten hepatischen, renalen und kardialen Funktion widerspiegeln sowie begleitende Erkrankungen und deren Arzneimitteltherapie berücksichtigen.

Bei älteren Patienten sollte die renale Funktion mit besonderer Aufmerksamkeit überwacht werden.

Bei der Überwachung der Ciclosporin-Spiegel im Blut wird ein spezifischer monoklonaler Antikörper-Test (misst den Ursprungswirkstoff) bevorzugt. Auch eine HPLC-Methode, die den Ursprungswirkstoff misst, kann durchgeführt werden. Wenn Plasma oder Serum verwendet werden, sollte ein Standardverfahren zur Aufarbeitung benutzt werden. Für die Anfangsüberwachung von Lebertransplantierten Patienten sollte entweder der spezifische monoklonale Antikörper-Test oder ein Verfahren, das parallel sowohl spezifische monoklonale Antikörper als auch nicht spezifische monoklonale Antikörper verwendet, angewendet werden, um eine Dosierung sicherzustellen, die eine ausreichende Immunsuppression gewährleistet.

Die Ciclosporin-Konzentration im Blut, Plasma oder Serum ist nur einer von vielen Faktoren, die zu dem klinischen Bild des Patienten beitragen. Die Messergebnisse in Bezug auf klinische und Labor-Parameter sollten daher nur als Richtwert für die Dosierung gelten.

Der Blutdruck sollte unter der Therapie mit Cicloral HEXAL Lösung regelmäßig gemessen werden. Zur Senkung eines Bluthochdrucks sind angemessene Maßnahmen einzuleiten.

Selten wurde unter der Therapie mit Cicloral HEXAL Lösung ein leichter reversibler Anstieg der Blutfette berichtet. Daher sollten vor der Behandlung und nach dem 1. Monat der Therapie die Blutfette bestimmt werden. Bei erhöhten Werten sollte eine fettreduzierte Diät sowie, falls angemessen, eine Dosisreduktion in Betracht gezogen werden.

Ciclosporin erhöht das Risiko einer Hyperkaliämie, besonders bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung. Während der Behandlung mit Ciclosporin sollten kaliumreiche Ernährung sowie die Gabe kaliumsparender Arzneimittel (z. B. kaliumsparende 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 (siehe Abschnitt 4.5).

Ciclosporin erhöht die Ausscheidung von Magnesium. Dies kann, besonders kurz nach der Transplantation, zu einer symptomatischen Hypomagnesiämie führen. Daher wird zu einer Kontrolle des Serum-Magnesium-Spiegels kurz nach der Transplantation, besonders wenn neurologische Symptome/Anzeichen auftreten, geraten. Wenn es als erforderlich angesehen wird, sollte ergänzend Magnesium verabreicht werden.

Vorsicht ist angezeigt bei Patienten mit Hyperurikämie.

Durch Cicloral HEXAL Lösung kann die Wirksamkeit von Impfungen beeinträchtigt werden; Lebendimpfstoffe sollten nicht gegeben werden.

Vorsicht ist angezeigt bei der gemeinsamen Verabreichung von Lercanidipin mit Ciclosporin (siehe Abschnitt 4.5).

Macrogolglycerolhydroxystearat kann Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

Ciclosporin kann den Blutspiegel gleichzeitig angewandeter Arzneimittel erhöhen, die ein Substrat für P-Glycoprotein (Pgp) sind, wie Aliskiren (siehe Abschnitt 4.5).

Bei anderen Anwendungsgebieten als Transplantation

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion (außer bei nephrotischem Syndrom mit einem zulässigen Ausmaß der Nierenbeeinträchtigung), mit unkontrollierter Hypertonie, mit unkontrollierten Infektionen oder anderen malignen Erkrankungen dürfen kein Ciclosporin erhalten.

Schwere endogene Uveitis

Da Cicloral HEXAL Lösung die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, ist eine häufige Überprüfung der Nierenfunktion erforderlich. Bei erhöhtem Serum-Kreatinin-Spiegel ist eine Dosisreduktion vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Es gibt nur eingeschränkte Erfahrungen mit der Anwendung von Cicloral HEXAL Lösung bei Kindern mit endogener Uveitis.

Nephrotisches Syndrom

Da Cicloral HEXAL Lösung die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, ist eine häufige Überprüfung der Nierenfunktion erforderlich. Bei erhöhtem Serum-Kreatinin-Spiegel ist eine Dosisreduktion vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei einigen Patienten kann die Beurteilung der durch Cicloral HEXAL Lösung induzierten Nierenfunktionsstörung schwierig sein, da sich die Nierenfunktion auch aufgrund des nephrotischen Syndroms verändern

kann. Dies erklärt, dass in seltenen Fällen eine Ciclosporin-assoziierte strukturelle Nierenveränderung ohne eine Erhöhung des Serum-Kreatinins beobachtet wurde. Eine Biopsie der Nieren sollte bei Patienten mit steroidabhängiger minimal-veränderter Nephropathie in Betracht gezogen werden, bei denen die Therapie mit Ciclosporin für länger als 1 Jahr durchgeführt wurde.

Bei Patienten, die wegen nephrotischem Syndrom mit Immunsuppressiva (Ciclosporin eingeschlossen) behandelt wurden, wurde gelegentlich über maligne Erkrankungen (einschließlich Hodgkin's Lymphom) berichtet.

Psoriasis

Da Cicloral HEXAL Lösung die Nierenfunktion beeinträchtigen kann, sollte ein verlässlicher Wert des Serum-Kreatinins durch mindestens 2 Messungen vor der Behandlung erfasst werden. Serum-Kreatinin sollte anschließend in 2-wöchigen Intervallen während der ersten 3 Monate der Therapie und anschließend 1-mal pro Monat gemessen werden. Bei erhöhtem Serum-Kreatinin-Spiegel ist eine Dosisreduktion vorzunehmen (siehe Abschnitt 4.2). Wenn die Dosisreduktion nicht innerhalb eines Monats erfolgreich ist, sollte die Behandlung mit Cicloral HEXAL Lösung beendet werden.

Eine Beendigung der Therapie kann auch nötig werden, wenn während der Behandlung mit Cicloral HEXAL Lösung Bluthochdruck entsteht, der nicht durch geeignete Antihypertensiva kontrolliert werden kann.

Ältere Patienten sollten nur bei einer behindernden Psoriasis behandelt werden, und die Nierenfunktion sollte mit besonderer Aufmerksamkeit beobachtet werden.

Es gibt nur eingeschränkte Erfahrungen mit der Anwendung von Ciclosporin bei Kindern mit Psoriasis.

Bei Psoriasis-Patienten, die mit Ciclosporin oder konventionellen immunsuppressiven Therapien behandelt werden, wurde das Auftreten von malignen Erkrankungen (besonders der Haut) berichtet. Bei Hautveränderungen, die nicht absolut typisch für eine Psoriasis sind, bei denen jedoch der Verdacht auf Hautkrebs, Mycosis fungoides oder auf eine kutane Präkanzerose (z. B. Morbus Bowen) besteht, ist eine Gewebeprobe zu untersuchen (Biopsie), bevor mit Cicloral HEXAL Lösung behandelt wird.

Patienten mit bösartigen Hautveränderungen oder entsprechenden Vorstadien dürfen erst nach angemessener Behandlung dieser Krankheitszeichen und sofern keine andere Möglichkeit einer Erfolg verspre-



chenden Therapie besteht mit Cicloral HEXAL Lösung behandelt werden.

Bei einigen Psoriasis-Patienten, die mit Cicloral HEXAL Lösung behandelt wurden, traten lymphoproliferative Erkrankungen auf. Diese sprachen auf eine umgehende Beendigung der Arzneimittelgabe an.

Patienten unter Cicloral HEXAL Lösung dürfen keine begleitende UV-B-Bestrahlung oder PUVA-Phototherapie erhalten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Cicloral HEXAL Lösung und anderen Verbindungen mit bekannter nephrotoxischer Wirkung (z. B. Aminoglykoside, wie Gentamycin und Tobramycin, Amphotericin B, Ciprofloxacin, Melphalan, Trimethoprim und Sulfamethoxazol, Vancomycin, nicht-steroidale Antiphlogistika, wie Diclofenac, Naproxen und Sulindac, Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten, wie Cimetidin und Ranitidin, sowie Methotrexat) ist Vorsicht geboten. Die Nierenfunktion (insbesondere der Serum-Kreatinin-Spiegel) sollte häufig kontrolliert 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 erhebli-

che, 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 Cicloral HEXAL Lösung führt zu einer signifikanten Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Diclofenac, mit der möglichen Folge einer reversiblen Niereninsuffizienz. Dieser Anstieg der Bioverfügbarkeit von Diclofenac beruht höchstwahrscheinlich auf einer Reduzierung seines hohen First-pass-Effektes. Die Diclofenac-Dosis und die Dosis anderer nicht-steroidaler antiinflammatorischer Arzneimittel mit hohem First-pass-Effekt sollte entsprechend reduziert werden.

Orlistat hemmt die Fettresorption aus der Nahrung und kann daher die Bioverfügbarkeit von Ciclosporin verändern. Nach gegenwärtiger Erfahrung sind nur oral einzunehmende, ciclosporinhaltige Produkte betroffen. Bei einer signifikanten Änderung der Ciclosporin-Talspiegel oder -Bioverfügbarkeit ist Orlistat gegebenenfalls abzusetzen.

Verschiedene Substanzen erhöhen oder senken die Vollblutkonzentrationen von Ciclosporin entweder durch kompetitive Hemmung oder durch Induktion der Leberenzyme, die am Abbau und an der Ausscheidung von Ciclosporin beteiligt sind, insbesondere CYP3A4. Ciclosporin hemmt außerdem CYP3A4 und den Multidrug-Efflux-Transporter P-Glycoprotein und kann die Plasmakonzentration gleichzeitig angewandeter Medikamente, die Substrate dieses Enzyms und/oder dieses Transporters sind, erhöhen.

Zu den Stoffen, die die Vollblutkonzentration von Ciclosporin erhöhen, gehören Ketocanazol und -weniger ausgeprägt- auch Flucanazol 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, Nifedipin, Verapamil, Mibefradil) sowie Imatinib, Colchicin und Nefazodon.

Da Nifedipin Gingivahyperplasie verursachen kann, sollte seine Anwendung bei Patienten unterbleiben, die unter Cicloral HEXAL Lösung Zahnfleischwucherungen entwickeln.

Zu den Stoffen, die die Vollblutkonzentration von Ciclosporin senken, gehören Barbiturate, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Metamizol, Rifampicin, Nafcillin, Octreotid, Probucofol, Ticlopidin, Terbinafin, Bosentan, Sulfinpyrazon und intravenös (nicht jedoch oral) verabreichtes Sulfadimidin und Trimethoprim sowie johanniskrauthaltige Präparate.

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

Cicloral HEXAL Lösung kann die Clearance von Digoxin, Colchicin, Prednisolon, HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statinen) und Etoposid vermindern. Dadurch können deren Plasmaspiegel steigen und ihre Toxizität/Nebenwirkungen verstärkt werden.

Bei einigen Patienten, die Digoxin einnahmen, wurde nach Beginn der Therapie mit Ciclosporin innerhalb von Tagen eine schwere Digitalis-Vergiftung beobachtet. Weiterhin gibt es bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin und Colchicin Berichte über eine mögliche Verstärkung der toxischen Wirkung von Colchicin, wie z. B. Myopathie und Neuropathie, insbesondere bei Patienten mit renaler Funktionsstörung. Wenn Digoxin oder Colchicin gleichzeitig mit Ciclosporin verabreicht werden, ist eine engmaschige klinische Überwachung erforderlich, damit toxische Effekte von Digoxin oder Colchicin frühzeitig erkannt werden können. In diesem Fall ist die Dosis zu reduzieren oder das Medikament abzusetzen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ciclosporin mit Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin und selten Fluvastatin wurde in der Literatur und aus den Erfahrungen nach der Zulassung über Fälle von Myotoxizität, einschließlich Muskelschmerzen, Abgeschlagenheit, Myositis und Rhabdomyolyse, berichtet. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung mit Ciclosporin erfolgen soll, muss die Dosierung der Statine gemäß ihrer Fachinformationen reduziert werden. Bei Anzeichen und Symptomen einer Myopathie oder bei Risikofaktoren für eine schwere Nierenschädigung, einschließlich Nierenversagen infolge einer Rhabdomyolyse, muss die Therapie mit Statinen zeitweise unterbrochen oder beendet werden. Der Nutzen einer gleichzeitigen Behandlung sollte daher sorgfältig gegen das Risiko abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4).



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

Während der Behandlung mit Ciclosporin sollten kaliumreiche Ernährung sowie die Gabe kaliumsparender Arzneimittel (z. B. kaliumsparende 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 erhöhen und dadurch das Risiko einer Hypoglykämie steigern.

Wegen des Disulfiram-ähnlichen Effektes (z. B. Antabus®), der nach Verabreichung von N-Methylthiotetrazol-Cephalosporinen beobachtet wurde, ist bei gleichzeitiger Gabe von Cicloral HEXAL Lösung (alkoholhaltiges Arzneimittel) Vorsicht geboten.

Fettreiche Mahlzeiten können die Bioverfügbarkeit von Ciclosporin erhöhen.

Auch Grapefruitsaft kann durch Wechselwirkung mit dem Cytochrom-P450-System die Blutspiegel von Ciclosporin erhöhen. Das Ausmaß der Blutspiegelveränderungen ist jedoch interindividuell sehr variabel und nicht vorhersehbar. Daher ist Grapefruitsaft in Zusammenhang mit der Einnahme von Cicloral HEXAL Lösung zu vermeiden.

Nach der gleichzeitigen Gabe von Ciclosporin und Lercanidipin kam es zu einer 3fachen Erhöhung der AUC von Lercanidipin und einer um 21 % erhöhten AUC von Ciclosporin. Daher ist bei der gleichzeitigen Gabe von Ciclosporin und Lercanidipin Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin ist ein sehr wirksamer Pgp-Inhibitor, der den Blutspiegel gleichzeitig angewendeter Arzneimittel, die wie Aliskiren Pgp-Substrate sind, erhöhen kann. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin und Aliskiren war die C_{max} von Aliskiren um ungefähr das 2,5fache und die AUC um ungefähr das 5fache erhöht. Das pharmakokinetische Profil von Ciclosporin war jedoch nicht signifikant verändert. Vorsicht ist daher geboten bei gleichzeiti-

ger Anwendung von Ciclosporin mit Aliskiren (siehe Abschnitt 4.4).

Bei nicht transplantierten Patienten ist der Wert der Bestimmung der Ciclosporin-Spiegel im Blut fraglich, da bei diesen Patienten die Beziehung zwischen dem Ciclosporin-Blutspiegel und dem klinischen Effekt weniger etabliert ist. Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie die Ciclosporin-Spiegel erhöhen, ist die Bestimmung der Nierenfunktion und die Überwachung Ciclosporin-bezogener Nebenwirkungen sinnvoller als Blutspiegelmessungen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

In tierexperimentellen Studien an Ratten und Kaninchen zeigte Ciclosporin reproduktionstoxikologische Effekte (siehe Abschnitt 5.3). Die Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung bei schwangeren Frauen sind begrenzt. Schwangere, die nach einer Transplantation immunsupprimierende Behandlungen, Ciclosporin eingeschlossen (alleine oder in Kombinationen), erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für schwangerschaftsspezifische Komplikationen, wie Präeklampsie und eine verfrühte Geburt (< 37. Schwangerschaftswoche) bei verringertem Geburtsgewicht. Eine begrenzte Anzahl von Beobachtungen an *in utero* Ciclosporin exponierten Kindern (bis zum Alter von 7 Jahren) ist verfügbar. Die Nierenfunktion und der Blutdruck bei diesen Kindern waren normal. Es gibt keine adäquaten, kontrollierten klinischen Studien mit Schwangeren. Daher sollte Ciclosporin während der Schwangerschaft nicht eingesetzt werden, es sei denn, der Nutzen für die Mutter rechtfertigt die möglichen Risiken für den Fetus. Schwangere Frauen, die mit Ciclosporin behandelt werden, sollten sorgfältig beobachtet werden.

Stillzeit

Ciclosporin und Alkohol als weiterer Bestandteil (siehe Abschnitt 6.1) gehen in die Muttermilch über. Daher sollten während einer Behandlung mit Ciclosporin Mütter ihre Kinder nicht stillen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der Cicloral HEXAL Lösung-Therapie sind meist dosisabhängig und sprechen auf eine Dosisreduktion an. In den verschiedenen Indikationen ist das Gesamtbild der Nebenwirkungen im We-

sentlichen dasselbe; es gibt jedoch Unterschiede in der Häufigkeit und dem Schweregrad. Da bei Transplantationspatienten höhere Initialdosen und eine Dauertherapie erforderlich sind, treten Nebenwirkungen dort üblicherweise häufiger und stärker ausgeprägt auf, als bei Patienten, die wegen anderer Indikationen behandelt werden.

Eine wichtige Sicherheitsmaßnahme zur Therapieüberwachung bei Transplantationspatienten sowie bei Patienten mit Uveitis und nephrotischem Syndrom stellt die Bestimmung der Ciclosporin-Konzentration im Vollblut dar, gemessen mit spezifischem monoklonalem Antikörper (siehe Abschnitt 4.2).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Patienten, die eine immunsupprimierende Behandlung, Ciclosporin eingeschlossen (alleine oder in Kombination), erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen (viral, bakteriell, fungal, parasitär) (siehe Abschnitt 4.4). Es können sowohl generalisierte als auch lokale Infektionen auftreten. Ferner können sich schon bestehende Infektionen verschlechtern und die Reaktivierung einer Polyomavirus-Infektion kann zur Polyomavirus-assoziierten Nephropathie (PVAN) oder des JC-Virus zur progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) führen. Es wurde über schwere Fälle unter Umständen mit tödlichem Ausgang berichtet.

Benigne, maligne und nicht spezifizierte Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen)

Patienten, die eine immunsupprimierende Behandlung, Ciclosporin eingeschlossen (alleine oder in Kombination), erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für Lymphome oder lymphoproliferative Erkrankungen und andere Malignome, besonders Malignome der Haut. Die Häufigkeit der Malignome steigt mit Intensität und Dauer der Therapie (siehe Abschnitt 4.4). Einige Malignome können tödlich sein.

Bei den Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig: $\geq 1/10$
 Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/100$
 Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/1000$
 Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/10.000$
 Sehr selten: $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Anämie, Thrombopenie
Selten: Leukopenie, mikroangiopathische hämolytische Anämie - auch mit Nierenversagen, hämolytisch-urämisches Syndrom



Stoffwechsel und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperlipidämie

Häufig: Anorexie, Hyperurikämie, Hyperkaliämie oder Verschlechterung einer bereits bestehenden Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, leichte, umkehrbare Erhöhung der Blutfettwerte, speziell in Kombination mit Kortikosteroiden.

Es empfiehlt sich deshalb, vor Beginn der Behandlung und nach dem 1. Behandlungsmonat die Blutfettwerte zu bestimmen. Bei Auftreten von erhöhten Blutfettwerten sollte eine Verminderung der Cicloral HEXAL Lösung-Dosis und/oder eine Einschränkung der Fettzufuhr mit der Nahrung in Erwägung gezogen werden.

Die Bestimmung des Kalium-Blutspiegels wird insbesondere bei Patienten mit ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen empfohlen. Hypomagnesiämien können gleichfalls Ausdruck (tubulärer) Nierenfunktionsstörungen sein. Die Bestimmung des Magnesium-Blutspiegels wird insbesondere in der perioperativen Phase und beim Vorliegen neurologischer Symptome empfohlen. Gegebenenfalls sollte eine Magnesium-Substitution erwogen werden.

Gelegentlich: Hyperglykämie, Gicht

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Tremor, Kopfschmerzen, einschließlich Migräne

Häufig: Parästhesien, insbesondere ein Brennen in Händen und Füßen (im Allgemeinen in der 1. Behandlungswoche)

Gelegentlich: Konvulsionen, Enzephalopathie, die sich in unterschiedlicher Ausprägung äußern kann: Verwirrheitszustände, verminderte Ansprechbarkeit, Bewusstseinsstörungen, manchmal bis zum Koma, Seh- und Hörstörungen, Bewegungsstörungen, kortikale Blindheit, Taubheit, Paresen (Hemiplegie, Tetraplegie), Ataxie, Agitation, Schlafstörungen

Selten: Motorische Polyneuropathie

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

Gefäßkrankungen

Sehr häufig: Hypertonie

Der Blutdruck sollte deswegen unter der Therapie mit Ciclosporin regelmäßig gemessen werden. Zur Senkung des Bluthochdrucks sind angemessene Maßnahmen einzuleiten.

Selten: Ischämische Herzkrankheit

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Gingivitis hypertrophicans, gastrointestinale Beschwerden, z. B. Appetit-

losigkeit, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gastritis oder Gastroenteritis

Gelegentlich: Magenulzera

Selten: Pankreatitis

In Einzelfällen: Kolitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4)

Cicloral HEXAL Lösung kann zum Anstieg von Bilirubin und Leberenzymen im Serum führen; diese Veränderungen scheinen dosisabhängig und reversibel zu sein. Gegebenenfalls ist die Dosierung zu reduzieren. Eine sorgfältige Überwachung der Leberfunktion ist wegen der Gefahr einer Leberinsuffizienz erforderlich.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hypertrichose

Gelegentlich: Akne, Hautausschlag oder allergische Hauterscheinungen

Selten: Hautrötung, Juckreiz

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe, Muskelschmerzen

Selten: Muskelschwäche, Myopathie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr häufig: Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

Als häufigste und möglicherweise schwerwiegendste Komplikation kann es in den ersten Wochen einer Ciclosporin-Therapie zu erhöhten Serumspiegeln von Kreatinin und Harnstoff kommen. Diese Befunde beruhen auf funktionellen Veränderungen der Nieren, sind dosisabhängig, reversibel und sprechen üblicherweise auf eine Dosisreduktion an. Eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion, insbesondere bei älteren Patienten, ist wegen der Gefahr einer Niereninsuffizienz erforderlich. Unter Langzeittherapie kann sich bei einigen Patienten eine Nierenschädigung mit Strukturveränderungen (z. B. eine interstitielle Fibrose) entwickeln, welche bei Patienten mit einer Nierentransplantation von Veränderungen infolge chronischer Abstoßung zu unterscheiden ist.

Bei einigen Patienten mit nephrotischem Syndrom kann es schwierig sein, eine durch Ciclosporin ausgelöste Nierenfunktionsstörung zu entdecken, wenn sie nämlich durch eine gleichzeitig eintretende Besserung des vorliegenden Krankheitsbildes maskiert wird. Dies erklärt, weshalb in seltenen Fällen Ciclosporin-assoziierte Strukturveränderungen in den Nieren ohne Anstieg der Serum-Kreatinin-Spiegel beobachtet wurden. Es empfiehlt sich daher, eine Nieren-

biopsie durchzuführen, wenn zur Behandlung des nephrotischen Syndroms die Therapie mit Cicloral HEXAL Lösung über einen längeren Zeitraum fortgesetzt werden soll (z. B. länger als 1 Jahr).

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

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

Selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit

Gelegentlich: Ödeme, Gewichtszunahme, Hyperthermie, Hitzewallungen

Erkrankungen des Immunsystems

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien besteht auch unter Cicloral HEXAL Lösung 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 Cicloral HEXAL Lösung behandelt werden, sorgfältig überwacht werden. Insbesondere ist die langfristige Behandlung mit einer Kombination aus verschiedenen hoch dosierten Immunsuppressiva mit Vorsicht durchzuführen, da es hier zu schwerwiegenden lymphoproliferativen Störungen und soliden Tumoren kommen kann mit unter Umständen tödlichem Ausgang.

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

Wie bei anderen immunsuppressiven Therapien kann bei der Behandlung mit Cicloral HEXAL Lösung 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.

Weitere Nebenwirkungen, die nach der Zulassung beobachtet wurden

Aus Studien bzw. im Rahmen der Spon-tanberichterstattung wurden Fälle von Hepatotoxizität und Leberschädigung, einschließlich Gallenstauung, Ikterus, Hepatitis und Leberversagen, bei mit Ciclospo-



rin behandelten Patienten berichtet. Meist betraf dies Patienten mit einer erhöhten Gefährdung aufgrund signifikanter Co-Morbidität, ihrer Grunderkrankung oder anderer Risikofaktoren, z. B. Infektionen oder Co-Medikation mit hepatotoxischem Potenzial. In einigen Fällen, vorwiegend bei transplantierten Patienten, wurde ein tödlicher Ausgang berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

4.9 Überdosierung

Die LD₅₀ für oral eingenommenes Ciclosporin beträgt bei Mäusen 2.329 mg/kg, bei Ratten 1.480 mg/kg und bei Kaninchen > 1.000 mg/kg. Die LD₅₀ für i.v. appliziertes Ciclosporin beträgt bei Mäusen 148 mg/kg, bei Ratten 104 mg/kg und bei Kaninchen 46 mg/kg.

Symptome der Intoxikation

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit akuten Überdosierungen von Ciclosporin vor. Nach oral eingenommenen Dosen von bis zu 10 g (ca. 150 mg/kg Körpergewicht) wurden relativ geringfügige klinische Folgen wie Erbrechen, Somnolenz, Kopfschmerzen, Tachykardie und, bei einigen Patienten, eine mittelschwere, reversible Niereninsuffizienz beobachtet. Es wurde jedoch über schwere Vergiftungssymptome nach versehentlicher parenteraler Überdosierung bei Frühgeborenen berichtet.

Therapie von Intoxikationen

Im Falle einer Überdosierung sind eine symptomatische Behandlung und allgemein unterstützende Maßnahmen angezeigt. Innerhalb der ersten Stunden nach Einnahme kann forciertes Erbrechen sowie eine Magenspülung von Nutzen sein. Es ist zu erwarten, dass etwaige klinische Erscheinungen von Nephrotoxizität nach Absetzen des Arzneimittels abklingen. Ciclosporin ist nicht in nennenswertem Ausmaß dialysierbar oder durch Aktivkohle-Hämoperfusion zu eliminieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressivum, Calcineurin-Inhibitor
ATC-Code: L04AD01

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

Aufgrund verschiedener Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass Ciclosporin die Entwicklung der folgenden zellvermittelten Reaktionen hemmt: Transplantat-Immunität, verzögerte kutane Hypersensibilität, experimentelle allergische Enzephalomyelitis, Arthritis durch Freund'sches Adjuvans, Graft-versus-Host-Krankheit und T-Zell-abhängige Antikörperbildung. Ciclosporin blockiert die ruhenden Lymphozyten in der G₀- oder G₁-Phase des Zellzyklus. Es hemmt auch die Produktion und Freisetzung von Lymphokinen einschließlich Interleukin-2 oder T-Zell-Wachstumsfaktor. Alle verfügbaren Erkenntnisse weisen darauf hin, dass Ciclosporin spezifisch und reversibel auf die Lymphozyten wirkt.

Ciclosporin hat *In vitro* direkte anti-Hepatitis-C-Virus-(HCV)-Wirkung. Trotz vorliegender klinischer Untersuchungen ist die klinische Relevanz dieser *In-vitro*-Wirkung unklar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Die Substanz wird weitgehend metabolisiert; etwa 15 Metaboliten wurden nachgewiesen. Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich über das Cytochrom-P450-abhängige Monoxygenase-System in der Leber. Hauptabbauege sind die Mono- und Dihydroxylierung und die N-Demethylierung an verschiedenen Stellen des Moleküls. Es wurde festgestellt, dass Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das Cytochrom-P450-abhängige Enzymsystem hemmen oder stimulieren, die Ciclosporin-Spiegel erhöhen oder herabsetzen (vgl. Abschnitt 4.5). Alle bisher identifizierten Metaboliten enthalten die intakte Peptidstruktur der Muttersubstanz; einige besitzen eine schwache immunsuppressive Aktivität (bis maximal ein Zehntel der Muttersubstanz).

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

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

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

Im Vergleich zu anderen ciclosporinhaltigen Arzneimitteln mit nicht-modifizierter Formulierung zeigt Cicloral HEXAL eine verbesserte Linearität zwischen verabreichter Dosis und erzielten Blutspiegeln, ein gleichmäßigeres Resorptionsprofil und geringere Abhängigkeit von Nahrungsaufnahme und biologischem Tagesrhythmus. Daraus resultieren eine geringere intraindividuelle Variabilität der Pharmakokinetik von Ciclosporin sowie eine deutlich bessere Korrelation zwischen gemessenem Minimalblutspiegel und totaler Ciclosporin-Exposition.

Die Ergebnisse klinischer Studien zeigen, dass sich durch die Überwachung der Ciclosporin-Exposition während der ersten 4 Stunden nach der Einnahme (AUC₀₋₄) eine genauere Vorhersage der Exposition unter Cicloral HEXAL erzielen lässt als durch die Überwachung der Minimalblutspiegel (C₀).

Die Ergebnisse zusätzlicher Studien lassen darauf schließen, dass die Blutspiegel 2 Stunden nach der Gabe (C₂) gut mit der AUC₀₋₄ bei Transplantationspatienten korrelieren. Daher kann eine Messung der Ciclosporin-C₂-Werte für die individuelle Einstellung der Dosis von Cicloral HEXAL eingesetzt werden.

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



Bioverfügbarkeit

Die absolute Bioverfügbarkeit von Ciclosporin aus einer nicht als Mikroemulsion vorliegenden Lösung zum Einnehmen zu 100 mg/ml oder Weichkapseln zu 25 mg, 50 mg bzw. 100 mg beträgt im Steady State 20-50 % (Mittel 34 %).

Die Bioverfügbarkeit von Cicloral HEXAL ist im Durchschnitt 29 % höher als eine nicht als Mikroemulsion vorliegende Referenzformulierung.

Cicloral HEXAL 25 mg, Cicloral HEXAL 50 mg bzw. Cicloral HEXAL 100 mg Kapseln und Cicloral HEXAL 100 mg/ml Lösung sind bioäquivalent.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zur akuten Toxizität siehe Abschnitt 4.9. Auch die chronische Toxizität erwies sich als gering: Bei Hunden und Rhesusaffen blieben orale Dosen bis 200 mg/kg KG/Tag ohne erkennbare toxische Wirkung; in 78 bzw. 104 Wochen dauernden Untersuchungen an Mäusen bzw. Ratten wurde bei den höchsten geprüften Dosen 16 bzw. 8 mg/kg KG/Tag eine erhöhte Mortalität als Folge toxischer Effekte auf Leber und Nieren beobachtet. Ciclosporin hat kein mutagenes oder kanzerogenes Potenzial. Ciclosporin wirkt in Dosen, die für die Muttertiere toxisch sind (100 und 300 mg/kg KG/Tag bei Kaninchen, 30 und 100 mg/kg KG/Tag bei Ratten), embryotoxisch. Die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten wurde durch Dosen bis 5 mg/kg KG/Tag nicht beeinträchtigt.

In 2 publizierten Forschungsstudien, bei denen Kaninchen im Uterus Ciclosporin ausgesetzt waren (10 mg/kg KG/Tag subkutan), wurde eine reduzierte Anzahl von Nephronen, renale Hypertrophie, systemische Hypertension und fortschreitende Niereninsuffizienz bis zu einem Alter der Tiere von 35 Wochen gezeigt.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol
Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur.)
Macrogol 400
Tocoferosolan

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.

Nach dem Öffnen der Flasche darf der Inhalt nach Ablauf von 2 Monaten nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Cicloral HEXAL Lösung 100 mg/ml sollte nicht unter 20 °C und keinesfalls im Kühlschrank gelagert werden, da die enthaltenen Fettbestandteile bei niedrigeren Temperaturen fest werden können. Bei einer Lagerung unter 20 °C können sich Ausfällungen bilden, die sich bei Temperaturen bis 30 °C und Schütteln wieder auflösen. Vor der Einnahme muss die Lösung klar sein. Die Wirksamkeit und Dosiergenauigkeit der Lösung werden dadurch nicht beeinträchtigt.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglas-Flaschen, Glastyp III nach Ph.Eur., Chlorobutylstopfen, Aluminium-Bördelkappe mit Flip-Off-Kappe. Verschluss nach Entfernung des Stopfens und Bördelkappe: Polypropylen

Packungen mit 50 ml Lösung und einem Entnahmebesteck bestehend aus einer graduieren Spritze und einem Entnahmeaufsatz mit transparenten Plastikröhrchen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

HEXAL AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

40979.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.02.2001 / -

10. STAND DER INFORMATION

März 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zusätzliche Angaben der HEXAL AG zur Bioverfügbarkeit von Cicloral® HEXAL® Lösung 100 mg/ml

Eine im Jahr 1996 durchgeführte Studie an 24 Probanden ergab nach Applikation von 2 ml Lösung - entsprechend 200 mg Ciclosporin - im Vergleich zu einem Referenzpräparat (Mikroemulsionslösung):

	Testpräparat	Referenzpräparat
C_{\max} [ng/ml] maximale Konzentration	1.316 ± 231,7	1.511 ± 354,5
t_{\max} [h] Zeitpunkt der maximalen Konzentration	1,3 ± 0,53	1,2 ± 0,30
AUC_{0-t} [ng/ml·h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	4.307 ± 1.181	4.897 ± 1.297
$AUC_{0-\infty}$ [ng/ml·h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	4.752 ± 1.341	5.342 ± 1.461

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Blutspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

