

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sandimmun Neoral, 25 mg pehmekapslid
Sandimmun Neoral, 50 mg pehmekapslid
Sandimmun Neoral, 100 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pehmekapsel sisaldab 25 mg, 50 mg või 100 mg tsüklosporiini.

INN. *Ciclosporinum*

Teadavaolevat toimet omavad abiained

Sandimmun Neoral, 25 mg pehmekapslid
Etanool: 25 mg/kapsel. Sandimmun Neoral pehmekapslid sisaldavad 11,8 mahuprotsenti (% v/v) etanooli (9,4% m/v).
Propüleenglükool: 46,42 mg/kapsel.
Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat/makrogoolglütseroolritsinolaat 40: 101,25 mg/kapsel.

Sandimmun Neoral, 50 mg pehmekapslid
Etanool: 50 mg/kapsel. Sandimmun Neoral pehmekapslid sisaldavad 11,8 mahuprotsenti (% v/v) etanooli (9,4% m/v).
Propüleenglükool: 90,36 mg/kapsel.
Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat/makrogoolglütseroolritsinolaat 40: 202,5 mg/kapsel.

Sandimmun Neoral, 100 mg pehmekapslid
Etanool: 100 mg/kapsel. Sandimmun Neoral pehmekapslid sisaldavad 11,8 mahuprotsenti (% v/v) etanooli (9,4% m/v).
Propüleenglükool: 148,31 mg/kapsel.
Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat/makrogoolglütseroolritsinolaat 40: 405,0 mg/kapsel.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel

25 mg pehmekapslid

Sinakashallid, ovaalsed pehmed želatiinkapslid, millel on punane märgistus „NVR 25mg”.

50 mg pehmekapslid

Kollakasvalged, piklikud pehmed želatiinkapslid, millel on punane märgistus „NVR 50mg”.

100 mg pehmekapslid

Sinakashallid, piklikud pehmed želatiinkapslid, millel on punane märgistus „NVR 100mg”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Siirdamisega seotud näidustused

Elundite siirdamine

Siiriku äratõukereaktsiooni ennetamine pärast elundi siirdamist.

Siiriku rakulise äratõukereaktsiooni ravi patsientidel, kes on eelnevalt saanud teisi immunosupressante.

Luuüdi siirdamine

Siiriku äratõukereaktsiooni ennetamine pärast allogeenset luuüdi ja tüvirakkude siirdamist.

Transplantaat-peremehe-vastu (*graft-versus-host disease*, GVHD) reaktsiooni ennetamine või ravi.

Siirdamisega mitteseotud näidustused

Endogeenne uveiid

Mitteinfektsioosse etioloogiaga nägemist ohustava intermediaalse või posterioorse uveidi ravi patsientidel, kellel konventsionaalne ravi on ebaõnnestunud või põhjustas vastuvõetamatuid kõrvaltoimeid.

Reetinat haaravate korduvate põletikuepisoodidega Behçeti uveidi ravi patsientidel, kellel puuduvad neuroloogilised leiud.

Nefrootiline sündroom

Steroidisõltuv ja steroidresistentne nefrootiline sündroom, mis on tingitud primaarsetest glomerulaarsetest haigustest, nagu minimaalsete muutustega nefropaatia, fokaal-segmentaarne glomeruloskleroos või membranoosne glomerulonefriit.

Tsüklosporiini kasutatakse remissioonide indutseerimiseks ja säilitamiseks. Seda saab kasutada ka steroidindutseeritud remissiooni säilitamiseks, mis võimaldab steroidid ära jätta.

Reumatoidartriit

Raske aktiivse reumatoidartriidi ravi.

Psoriaas

Raske psoriaasi ravi patsientidel, kelle puhul konventsionaalne ravi on sobimatu või ebaefektiivne.

Atoopiline dermatiit

Tsüklosporiin on näidustatud raske atoopilise dermatiidiga patsientide raviks, kes vajavad süsteemset ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Siin antud suukaudsete annuste vahemikud on mõeldud kasutamiseks üksnes üldiste ravijuhistena.

Sandimmun Neorali ööpäevased annused tuleb manustada ööpäeva jooksul kaheks võrdseks annuseks jagatuna. Sandimmun Neorali on soovitatav manustada püsiva raviskeemi alusel, mis arvestab kellaegade ja söögikordadega.

Sandimmun Neorali tohib patsiendile määrata üksnes arst, kes omab kogemusi immunosupressiivse ravi ja/või organi siirdamise alal või lähedases koostöös sellise arstiga.

Siirdamine

Elundite siirdamine

Ravi Sandimmun Neoraliga tuleb alustada 12 tunni jooksul enne kirurgilist operatsiooni, annusega 10...15 mg/kg, mida manustatakse kaheks annuseks jagatuna. Sellise ööpäevase annuse manustamist tuleb jätkata 1...2 nädalat pärast operatsiooni, seejärel hakates seda vähendama järk-järgult vastavalt tsüklosporiini sisaldusele veres ja kohalike immunosupressant-ravi protokollide alusel, kuni on saavutatud soovituslik säilitusannus ligikaudu 2...6 mg/kg, mida manustatakse kaheks annuseks jagatuna.

Kui Sandimmun Neorali manustatakse koos teiste immunosupressantidega (nt koos kortikosteroididega või osana kolme või nelja preparaadilisest raviskeemist), võib kasutada väiksemaid annuseid (nt ravi alustatakse annusega 3...6 mg/kg, mida manustatakse kaheks annuseks jagatuna).

Luuüdi siirdamine

Algannus tuleb manustada siirdamisele eelneval päeval. Enamikel juhtudel eelistatakse sellel eesmärgil kasutada Sandimmun infusioonilahuse kontsentraati. Soovitatav veenisisene annus on 3...5 mg/kg ööpäevas. Selle annuse manustamist infusiooni teel jätkatakse vahetel siirdamisjärgsel perioodil kuni 2 nädalat, enne kui minnakse üle suukaudsele säilitusravile Sandimmun Neoraliga ööpäevases annuses ligikaudu 12,5 mg/kg, mida manustatakse kaheks annuseks jagatuna.

Säilitusravi tuleb jätkata vähemalt 3 kuud (ja eelistatavalt 6 kuud) enne annuse järk-järgulist vähendamist kuni ravi lõpetamiseni üks aasta pärast siirdamist.

Kui Sandimmun Neorali kasutatakse ravi alustamiseks, on soovitatav ööpäevane annus 12,5...15 mg/kg, mida manustatakse kaheks annuseks jagatuna, alustades ravimi manustamist siirdamisele eelneval päeval.

Seedetrakti häirete korral, mis võivad vähendada imendumist, võib olla vajalik kasutada Sandimmun Neorali suuremaid annuseid või intravenooset ravi Sandimmuniga.

Mõnel patsiendil tekib transplantaat-peremehe-vastu reaktsioon (GVHD, *graft versus host disease*) pärast ravi lõpetamist tsüklosporiiniga, mis tavaliselt allub hästi ravi taasalustamisele. Sellistel juhtudel tuleb manustada esialgne suukaudne küllastusannus 10...12,5 mg/kg, millele järgneb eelnevalt tõhusaks osutunud ööpäevase suukaudse säilitusannuse manustamine. Kergekujulise kroonilise transplantaat-peremehe-vastu reaktsiooni raviks tuleb kasutada Sandimmun Neorali väikeseid annuseid.

Siirdamisega mitteseotud näidustused

Kasutades Sandimmun Neorali ükskõik millisel siirdamisega mitteseotud registreeritud näidustusel, tuleb kinni pidada järgmistest üldistest reeglitest:

Enne ravi alustamist tuleb vähemalt kahe mõõtmise teel kindlaks määrata usaldusväärsed neerufunktsiooni esialgsed näitajad. Täiskasvanutel võib neerufunktsiooni hindamiseks kasutada MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) järgi arvutatud oodatavat glomerulaarfiltratsiooni kiirust (*estimated glomerular filtration rate*, e-GFR) ning lastel tuleb e-GFR hindamiseks kasutada vastavat valemit. Kuna Sandimmun Neoral võib neerufunktsiooni halvendada, on vajalik neerufunktsiooni sage hindamine. Kui e-GFR langeb ravieelsega võrreldes üle 25% rohkem kui ühel mõõtmisel, tuleb Sandimmun Neorali annust vähendada 25 kuni 50%. Kui e-GFR langus võrreldes ravieelsega ületab 35%, tuleb kaaluda Sandimmun Neorali annuse edasist vähendamist. Need soovitusel kehtivad ka juhul, kui patsiendi neerufunktsiooni väärtused jäävad laboratoorse normi piiresse. Kui annuse vähendamise abil ei saavutata e-GFR paranemist ühe kuu jooksul, tuleb ravi Sandimmun Neoraliga lõpetada (vt lõik 4.4).

Nõutav on regulaarne vererõhu jälgimine.

Enne ravi alustamist on nõutav bilirubiini ja maksafunktsiooni parameetrite hindamine ning ravi ajal on soovitatav nende tähelepanelik jälgimine. Lipiidide, kaaliumi, magneesiumi ja kusihappe määramine seerumis on soovitatav enne ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal.

Siirdamisega mitteseotud näidustuste korral võib aeg-ajalt olla vajalik tsüklosporiinisalduse jälgimine veres, näiteks kui Sandimmun Neorali manustatakse koos ainetega, mis mõjutavad tsüklosporiini farmakokineetikat või ebatavalise kliinilise ravivastuse korral (nt toime puudumine või ravimi talumatuse tõus, näiteks neerufunktsiooni häire korral).

Tavaline manustamistee on suukaudne. Kui kasutatakse infusioonilahuse kontsentraati, tuleb hoolikalt jälgida, et intravenoosselt manustatav annus vastaks suukaudsele annusele. Soovitatav on konsulteerida arstiga, kellel on kogemus tsüklosporiini kasutamisega.

Ööpäevane koguanus ei tohi kunagi ületada 5 mg/kg, välja arvatud nägemist ohustava endogeense uveiidiga patsientidel ja nefrootilise sündroomiga lastel.

Säilitusraviks tuleb kasutada individuaalselt määratud väikseimat efektiivset ja hästi talutavat annust.

Patsientidel, kellel kindla aja jooksul (vastav teave vt allpool) ei ole saavutatud piisavat ravivastust või kellel efektiivne annus ei ole kooskõlas kehtestatud ohutusjuhistega, tuleb ravi Sandimmun Neoraliga lõpetada.

Endogeenne uveiid

Remissiooni saavutamiseks on soovitatav suukaudse algannusena manustada 5 mg/kg ööpäevas (kaheks annuseks jagatuna), kuni on saavutatud ägeda soonkestapõletiku remissioon ja nägemisteravuse paranemine. Raskesti ravile alluvatel juhtudel võib annust piiratud ajaks suurendada 7 mg/kg-ni ööpäevas.

Kui Sandimmun Neoral üksinda ei taga piisavat ravitulemust, võib esialgse remissiooni saavutamiseks või silmapõletiku ägenemiste vältimiseks lisada süsteemse kortikosteroidravina prednisooni või samaväärset ravimit ööpäevastes annustes 0,2...0,6 mg/kg. 3 kuu pärast võib kortikosteroidi annust järk-järgult langetada väikseima toimiva annuseni.

Säilitusraviks tuleb annust aeglaselt vähendada kuni väikseima efektiivse annuseni. Remissioonifaasis ei tohi see ületada 5 mg/kg ööpäevas.

Enne immunosupressantide kasutamist tuleb välistada infektsioonist tingitud uveiid.

Nefrootiline sündroom

Remissiooni saavutamiseks manustatakse soovitatav ööpäevane annus kaheks suukaudseks annuseks jagatuna.

Kui neerufunktsioon (välja arvatud proteiinuuria) on normaalne, on soovitatav ööpäevane annus järgmine:

- täiskasvanud: 5 mg/kg
- lapsed: 6 mg/kg

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei tohi algannus ületada 2,5 mg/kg ööpäevas.

Sandimmun Neorali kombineerimine väikeses annuses suukaudse kortikosteroidraviga on soovitatav juhul, kui ainult Sandimmun Neorali toime ei ole piisav, eriti steroidresistentsetel patsientidel.

Paranemiseks kuluv aeg varieerub 3-st kuni 6 kuuni, olenevalt glomerulopaatia tüübist. Kui vastava aja möödudes ei täheldata patsiendi paranemist, tuleb ravi Sandimmun Neoraliga lõpetada.

Annuseid tuleb kohandada individuaalselt, vastavalt efektiivsusele (proteinuuria) ja ohutusele, kuid need ei tohi ületada 5 mg/kg ööpäevas täiskasvanutel ja 6 mg/kg ööpäevas lastel.

Säilitusraviks tuleb annust aeglaselt vähendada kuni väikseima efektiivse annuseni.

Reumatoidartriit

Esimese 6 ravinädala jooksul on soovitatav annus 3 mg/kg ööpäevas, mida manustatakse suu kaudu kaheks annuseks jagatuna. Kui toime ei ole piisav, siis võib vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele ööpäevast annust järk-järgult suurendada, kuid see ei tohi ületada 5 mg/kg. Täieliku toime saavutamiseks võib olla vajalik ravi Sandimmun Neoraliga kuni 12 nädalat.

Säilitusraviks tuleb annust individuaalselt tiitrida kuni väikseima efektiivse annuseni, vastavalt patsiendi taluvusele.

Sandimmun Neorali võib manustada kombinatsioonis väikeses annuses kortikosteroidide ja/või mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA-d) (vt lõik 4.4). Sandimmun Neorali võib kombineerida ka väikeses annuses üks kord nädalas manustatava metotreksaadiga patsientidel, kes ei ole ainult metotreksaadiga saavutanud piisavat ravivastust, kasutades alguses 2,5 mg/kg Sandimmun Neorali ööpäevas kaheks annuseks jagatuna ning taluvuse korral on võimalus annust suurendada.

Psoriaas

Ravi Sandimmun Neoraliga tohib alustada arst, kes omab kogemust psoriaasi diagnoosimises ja ravis. Selle haiguse variaabluse tõttu peab ravi olema individualiseeritud. Remissiooni saavutamiseks on soovitatav algannus 2,5 mg/kg ööpäevas, mida manustatakse suu kaudu kaheks annuseks jagatuna. Kui 1 kuu möödudes ei täheldata patsiendi paranemist, võib ööpäevast annust järk-järgult suurendada, kuid see ei tohi ületada 5 mg/kg. Patsientidel, kellel 6-nädalase ravi järel annusega 5 mg/kg ööpäevas ei saavutata psoriaasikollete piisavat paranemist või kellel efektiivne annus ei ole kooskõlas kehtestatud ohutusjuhistega, tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.4).

Algannuste 5 mg/kg ööpäevas kasutamine on õigustatud patsientidel, kelle seisund vajab kiiret paranemist. Niipea, kui saavutatakse rahuldav ravivastus, võib ravi Sandimmun Neoraliga katkestada ning retsidiivi tekkimisel alustada ravi uuesti eelnevalt tõhusaks osutunud annuses. Mõnel patsiendil võib vajalikuks osutada pidev säilitusravi.

Säilitusraviks tuleb annust individuaalselt tiitrida kuni väikseima efektiivse annuseni, mis ei tohi ületada 5 mg/kg ööpäevas.

Atoopiline dermatiit

Ravi Sandimmun Neoraliga tohib alustada arst, kes omab kogemust atoopilise dermatiidi diagnoosimises ja ravis. Selle haiguse variaabluse tõttu peab ravi olema individualiseeritud. Soovitatav annusevahemik on 2,5...5 mg/kg ööpäevas, mida manustatakse kaheks suukaudseks annuseks jagatuna. Kui algannusega 2,5 mg/kg ööpäevas ei saavutata piisavat ravivastust 2 nädala jooksul, võib ööpäevast annust kiiresti suurendada maksimaalse annuseni 5 mg/kg. Väga rasketel juhtudel on kiire ja piisava toime saavutamine tõenäolisem algannusega 5 mg/kg ööpäevas. Kui on saavutatud rahuldav ravivastus, tuleb annust

järk-järgult vähendada ning võimalusel lõpetada ravi Sandimmun Neoraliga. Edasise retsidiivi tekkimisel võib teha täiendava ravikuuri Sandimmun Neoraliga.

Kuigi 8-nädalane ravikuur võib olla piisav, on kuni 1-aastane ravi osutunud tõhusaks ja hästi talutavaks eeldusel, et järgitakse ravi monitooringu juhiseid.

Üleminek suukaudselt tsüklosporiinilt suukaudse Sandimmun Neorali kasutamisele

Olemasolevad andmed näitavad, et pärast 1:1 üleminekut suukaudselt tsüklosporiinilt suukaudse Sandimmun Neorali kasutamisele on tsüklosporiini minimaalsed kontsentratsioonid täisveres võrreldavad. Paljudel patsientidel võib aga täheldada suuremaid maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) väärtusi ja toimeaine plasmakontsentratsiooni (AUC) suurenemist. Väikesel osal patsientidest võivad need muutused olla enam väljendunud ning omada kliinilist tähtsust. Lisaks on tsüklosporiini imendumine suukaudsest Sandimmun Neoralist vähem varieeruv ning korrelatsioon tsüklosporiini minimaalsete kontsentratsioonide ja plasmakontsentratsiooni (AUC seisukohalt) vahel on tugevam kui suukaudse tsüklosporiini puhul.

Kuna pärast üleminekut suukaudselt tsüklosporiinilt suukaudse Sandimmun Neorali kasutamisele võib suureneeda tsüklosporiini plasmakontsentratsioon, tuleb kinni pidada järgmistest reeglitest:

Siirdamise patsientidel tuleb ravi suukaudse Sandimmun Neoraliga alustada samas ööpäevases annuses nagu eelnevalt kasutati suukaudse tsüklosporiini puhul. Esimesed 4...7 päeva pärast suukaudsele Sandimmun Neoralile üleminekut tuleb jälgida tsüklosporiini minimaalset kontsentratsiooni täisveres. Lisaks tuleb esimese 2 kuu jooksul pärast üleminekut jälgida kliinilisi ohutusnäitajaid, nagu neerufunktsioon ja vererõhk. Kui tsüklosporiini minimaalne kontsentratsioon veres jääb terapeutilisest vahemikust väljapoole ja/või tekib kliiniliste ohutusnäitajate halvenemine, tuleb annust vastavalt kohandada.

Patsientidel, kellel suukaudset Sandimmun Neorali kasutatakse siirdamisega mitteseotud näidustustel, tuleb ravi alustada sama ööpäevase annusega nagu eelnevalt kasutati suukaudse tsüklosporiini puhul. Kaks korda, 4 ja 8 nädalat pärast ravivahetust, tuleb kontrollida neerufunktsiooni ja vererõhku. Kui vererõhk ületab märkimisväärselt ravivahetusele eelnenud väärtust või e-GFR on vähenenud rohkem kui 25% võrreldes suukaudse tsüklosporiini ravimvormiga ravile eelnenud väärtusega rohkem kui ühe mõõtmise puhul, tuleb annust vähendada (vt ka 'Täiendavad ettevaatusabinõud' lõigus 4.4). Tsüklosporiini ootamatu toksilisuse tekkimisel või toime puudumise korral tuleb kontrollida ka ravimi minimaalset kontsentratsiooni veres.

Tsüklosporiini suukaudsete ravimvormide vahetamine

Üleminek tsüklosporiini ühelt suukaudselt ravimvormilt teisele peab toimuma arsti järelevalve all, sealhulgas tuleb siirdamispatsientidel jälgida tsüklosporiini kontsentratsiooni veres.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Kõik näidustused

Tsüklosporiini eritumine neerude kaudu on minimaalne ja neerukahjustus ei mõjuta oluliselt ravimi farmakokineetikat (vt lõik 5.2). Kuid ravimi nefrotoksilise potentsiaali tõttu (vt lõik 4.8) on soovitatav hoolikalt jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

Siirdamisega mitteseotud näidustused

Välja arvatud nefrootilise sündroomi tõttu ravi saavad patsiendid, ei tohi neerufunktsiooni häirega patsientidele tsüklosporiini manustada (vt lõik 4.4 alalõik täiendavate ettevaatusabinõude kohta siirdamisega mitteseotud näidustustel). Neerufunktsiooni häirega nefrootilise sündroomiga patsientidel ei tohi algannus ületada 2,5 mg/kg ööpäevas.

Maksakahjustusega patsiendid

Tsüklosporiin metaboliseerub ulatuslikult maksas. Maksakahjustusega patsientidel võib täheldada tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni ligikaudu 2- kuni 3-kordset suurenemist. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vajalik annust vähendada, et ravimisisaldust veres säilitada soovitatud sihtvahemikus (vt lõigud 4.4 ja 5.2) ning tsüklosporiinitaset veres on soovitatav jälgida kuni stabiilse taseme saavutamiseni.

Lapsed

Kliinilistes uuringutes on osalenud lapsed alates 1 aasta vanusest. Mitmes uuringus vajasid ja talusid lapsed täiskasvanutel kasutatavatest tsüklosporiini annustest suuremaid annuseid (kehakaalu kg alusel).

Lastel ei soovitata Sandimmun Neorali kasutada siirdamisega mitteseotud näidustustel, välja arvatud nefrootilise sündroomi raviks (vt lõik 4.4).

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Sandimmun Neorali kasutamise kogemus eakatel on vähene.

Reumatoidartriidiga patsientidel läbi viidud suukaudse tsüklosporiini kliinilistes uuringutes oli 65-aastastel või vanematel patsientidel ravi ajal suurem tõenäosus süstoolse hüpertensiooni tekkimiseks hüpertensiooni ravi foonil ja pärast 3...4 kuud kestnud ravi oli neil suurem tõenäosus seerumi kreatiniinisalduse tõusuks $\geq 50\%$ algväärtusest.

Eakale patsiendile annuse valimisel peab olema ettevaatlik, alustades tavaliselt annustevahemiku väiksemate annustega, sest eakatel patsientidel on sagedamini halvenenud maksa, neerude või südame talitus ning neil on ka rohkem kaasuvaid haigusi ning samaaegselt kasutatavaid ravimeid ja suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele.

Manustamisviis

Suukaudne

Sandimmun Neoral kapsleid tuleb neelata tervelt.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Samaaegne kasutamine koos preparaatidega, mille koostises on *Hypericum perforatum* (liht-naistepuna) (vt lõik 4.5).

Samaaegne kasutamine koos ravimitega, mis on substraadiks paljude ravimite väljavoolu transporterile P-glükoproteiinile või orgaanilistele aniooni transportvalkudele (OATP) ja mille kõrgeenenud plasmakontsentratsioone seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega, näiteks bosentaan, dabigatraaneteksilaat ja aliskireen (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Arstlik järelevalve

Sandimmun Neorali tohivad määrata ainult arstid, kellel on immunosupressiivse ravi läbiviimise kogemus ja võimalused patsiendi adekvaatseks jälgimiseks (sh regulaarseks üldiseks arstlikuks läbivaatuseks, vererõhu mõõtmiseks ja laboratoorsete ohutusnäitajate määramiseks). Pärast siirdamist peab patsiendi ravi

toimuma keskuses, kus on olemas piisavad laboratoorse ja meditsiinilise jälgimise võimalused. Säilitusravi eest vastutavale arstile tuleb anda patsiendi jälgimiseks vajalikku põhjalikku teavet.

Lümfoomid ja muud pahaloomulised kasvajad

Sarnaselt teiste immunosupressantidega suureneb tsüklosporiini kasutamisel risk lümfoomide ja muude pahaloomuliste (eriti naha-) kasvajate tekkeks. Suurem risk tundub olevat seotud pigem immunosupressiooni määraga ja kestusega kui spetsiifiliste toimeainete kasutamisega.

Mitmed immunosupressanti (sh tsüklosporiini) sisaldavat raviskeemi tuleb seetõttu kasutada ettevaatlikult, sest see võib viia lümfoproliferatiivsete häirete ja soliidorganite kasvajate tekkeni, millest mõned on lõppenud surmaga.

Arvestades pahaloomuliste nahakasvajate võimaliku tekkeriskiga, tuleb Sandimmun Neorali (eriti psoriaasi või atoopilise dermatiidi raviks) kasutavaid patsiente hoiatada, et nad väldiksid kaitsevahendeid kasutamata liigset päikese käes viibimist ning nad ei tohi saada samaaegset ultraviolet-B-kiirgust ega PUVA fotokemoteraapiat.

Infektsioonid

Sarnaselt teiste immunosupressantidega soodustab tsüklosporiin mitmesuguste bakteriaalsete, seen-, parasitaarsete ja viirusinfektsioonide teket, mis on sageli põhjustatud oportunistlike patogeenide poolt. Tsüklosporiini saaval patsientidel on täheldatud latentsete polüoomiviirusest tingitud infektsioonide ägenemist, mis võib viia polüoomiviiruse poolt põhjustatud nefropaatia (PVAN), eriti BK-viirusega seotud nefropaatia (BKVN) või JC-viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) tekkeni. Need seisundid on sageli seotud suure immunosupressiivse üldkoormusega ning nendega tuleb diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada immunosupresseeritud patsientide puhul, kellel on halvenenud neerufunktsioon või tekkinud neuroloogilised sümptomid. Teatatud on tõsisest ja/või surmaga lõppenud tagajärgedest. Rakendada tuleb efektiivseid ennetavaid ja ravimeetmeid, eriti pikaajalist immunosupressiivset mitmikravi saaval patsientidel.

Nefrotoksilisus

Sandimmun Neoral-ravi ajal võib tekkida sage ja potentsiaalselt tõsine komplikatsioon, milleks on seerumi kreatiniini- ja ureasisalduse suurenemine. Need funktsionaalsed muutused on annusest sõltuvad ja esialgu pöörduvad, alludes tavaliselt annuse vähendamisele. Pikaajalise ravi ajal võivad mõnel patsiendil tekkida struktuuralsed muutused neerudes (nt interstitsiaalne fibroos), mida siirdatud neeruga patsientidel tuleb eristada kroonilisest äratõukereaktsioonist tingitud muutustest. Seetõttu on selle näidustuse korral vajalik pidev neerufunktsiooni jälgimine vastavalt kohalikele ravijuhistele (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Hepatotoksilisus

Sandimmun Neoral võib annusest sõltuvalt põhjustada ka seerumi bilirubiinisalduse ja maksaensüümide aktiivsuse pöörduvat tõusu (vt lõik 4.8). Tsüklosporiiniga ravitud patsientide kohta on saadud teateid hepatotoksilisuse ja maksakahjustuse, sh kolestaas, ikterus, hepatiit ja maksapuudulikkus, kohta. Enamikel juhtudel esinesid patsientidel olulised kaasuvad haigused, seisundid ja muud soodustavad tegurid, sh infektsioossed komplikatsioonid ja hepatotoksilise potentsiaaliga ravimite samaaegne kasutamine. Mõnel juhul, peamiselt siirdamise patsientidel, on teatatud surmajuhudest (vt lõik 4.8). Vajalik on maksafunktsiooni näitajate hoolikas jälgimine ning kõrvalekallete puhul võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Eakad (65-aastased ja vanemad)

Eakatel tuleb eriti hoolikalt jälgida neerufunktsiooni.

Tsüklosporiinisalduse jälgimine (vt lõik 4.2)

Sandimmun Neorali kasutamisel siirdamise patsientidel on üheks oluliseks ohutusabinõuks tsüklosporiini sisalduse rutiinne jälgimine veres. Tsüklosporiini sisalduse määramiseks täisveres on eelistatud kasutada spetsiifilise monoklonaalse antikeha meetodit (lähteühendi määramiseks); kasutada võib ka kõrgefektiivset vedelikkromatograafilist (HPLC) meetodit, mis samuti määrab lähteühendi. Plasma või seerumi kasutamisel tuleb järgida standardset separatsiooni protokoll (kellaaeg ja temperatuur). Siirdatud maksaga patsientide esmaseks jälgimiseks tuleks kasutada kas spetsiifilisi monoklonaalseid antikehi või paralleelselt teostada määramisi nii spetsiifilise kui mittespetsiifilise monoklonaalse antikehaga, et tagada annustamine, mis kindlustab piisava immunosupressiooni.

Siirikuta patsientidel on soovitatav aeg-ajalt jälgida tsüklosporiini sisaldust veres, näiteks kui Sandimmun Neorali manustatakse koos toimeainetega, mis võivad mõjutada tsüklosporiini farmakokineetikat või ebataavalise kliinilise ravivastuse korral (nt toime puudumine või ravimi talumatuse tõus, näiteks neerufunktsiooni häire korral).

Tuleb meeles pidada, et tsüklosporiini kontsentratsioon veres, plasmas või seerumis on ainult üks paljudest teguritest, mis mõjutab patsiendi kliinilist seisundit. Seetõttu on need tulemused annuse määramisel vaid üheks juhiseks, arvestades samaaegselt ka teisi kliinilisi ja laboratoorseid näitajaid.

Hüpertensioon

Ravi ajal Sandimmun Neoraliga on vajalik vererõhu regulaarne kontroll. Hüpertensiooni tekkimisel tuleb alustada sobivat vererõhku langetavat ravi. Eelistada tuleb antihüpertensiivset ravimit, mis ei mõjuta tsüklosporiini farmakokineetikat, nt isradipiin (vt lõik 4.5).

Vere lipiididesisalduse suurenemine

Kuna on teatatud, et Sandimmun Neoral põhjustab vere lipiididesisalduse pöörduvat vähest suurenemist, on soovitatav vere lipiididesisaldust määrata enne ravi alustamist ja pärast esimest ravikuud. Kui vere lipiididesisaldus suureneb, tuleb kaaluda rasvade piiramist toidus ja vajadusel annuse vähendamist.

Hüperkaleemia

Tsüklosporiini toime suureneb hüperkaleemia risk, eriti neerufunktsiooni häirega patsientidel. Ettevaatlik peab olema ka tsüklosporiini manustamisel koos kaaliumi säästvate ravimite (nt kaaliumi säästvad diureetikumid, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid) või kaaliumi sisaldavate ravimitega, samuti suure kaaliumisisalduse puhul toidus. Nendel juhtudel on soovitatav kaaliumisisalduse kontroll.

Hüpomagneseemia

Tsüklosporiini toime kiireneb magneesiumi kliirens. See võib põhjustada sümptomaatilist hüpomagneseemiat, eriti siirdamisaegsel perioodil. Seetõttu soovitatakse siirdamisaegsel perioodil kontrollida seerumi magneesiumisisaldust, eriti neuroloogiliste sümptomite/nähtude esinemisel. Vajadusel tuleb manustada magneesiumipreparaate.

Hüperurikeemia

Hüperurikeemiaga patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik.

Nõrgestatud elusvaktsiinid

Ravi ajal tsüklosporiiniga võib vaksineerimine olla vähem tõhus. Vältida tuleb nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist (vt lõik 4.5).

Koostoimed

Ettevaatlik peab olema, kui tsüklosporiini manustatakse koos ravimitega, mis oluliselt tõstavad või langetavad tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni läbi CYP3A4 ja/või P-glükoproteiini inhibeerimise või indutseerimise (vt lõik 4.5).

Nefrotoksilisust tuleb jälgida, kui alustatakse ravi tsüklosporiiniga koos toimeainetega, mis suurendavad tsüklosporiini kontsentratsiooni või toimeainetega, millel on tsüklosporiiniga nefrotoksiline sünergia (vt lõik 4.5).

Tsüklosporiini ja takroliimuse koosmanustamist tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Tsüklosporiin on CYP3A4 inhibiitor, paljude ravimite väljavoolu transporterile P-glükoproteiinile ja orgaanilistele aniooni transportvalkudele (OATP) ning võib suurendada selliste samaaegselt manustatavate ainete plasmakontsentratsioone, mis on selle ensüümi ja/või transporterite substraadid. Ettevaatlik peab olema selliste ravimite manustamisel koos tsüklosporiiniga või tuleb samaaegset kasutamist vältida (vt lõik 4.5). Tsüklosporiin suurendab HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (statiinid) ekspositsiooni. Tsüklosporiiniga samaaegselt manustamisel tuleb statiinide annust vähendada ja teatud statiinidega tuleb samaaegset kasutamist vältida vastavalt teabele ravimite etiketil. Statiini ravi tuleb ajutiselt katkestada või lõpetada müopaatia sümptomitega patsientidel või patsientidel, kellel on raske neerukahjustuse riskifaktorid, sealhulgas randomüolüüsist põhjustatud sekundaarne neerupuudulikkus (vt lõik 4.5).

Tsüklosporiini ja *lerkanidipiini* koosmanustamise järgselt suurenes lerkanidipiini AUC kolm korda ning tsüklosporiini AUC suurenes 21%. Seetõttu tuleb vältida tsüklosporiini ja lerkanidipiini kooskasutamist. Tsüklosporiini manustamine 3 tundi pärast lerkanidipiini ei avaldanud mõju lerkanidipiini AUC-le, kuid tsüklosporiini AUC suurenes 27%. Sellist kombinatsiooni tuleb seetõttu kasutada ettevaatusega, jättes manustamisel vähemalt 3-tunnise intervalli.

Täiendavad ettevaatusabinõud siirdamisega mitteseotud näidustuste puhul

Tsüklosporiini ei tohi manustada patsientidele, kellel on neerufunktsiooni häired (välja arvatud nefrootilise sündroomiga patsiendid, kellel on lubatud raskusega neerukahjustus), ravile allumatu hüpertensioon, ravile allumatud infektsioonid või ükskõik milline pahaloomuline kasvaja.

Enne ravi alustamist tuleb vähemalt kahe e-GFR mõõtmise abil usaldusväärselt hinnata ravieelset neerufunktsiooni. Neerufunktsiooni tuleb sageli hinnata ravi ajal, et vajadusel kohandada annust (vt lõik 4.2).

Täiendavad ettevaatusabinõud endogeense uveiidi korral

Sandimmun Neorali tuleb manustada ettevaatusega patsientidel, kellel on neuroloogiline Behçeti sündroom. Nendel patsientidel tuleb hoolikalt jälgida neuroloogilist staatust.

Sandimmun Neorali kasutamise kogemus endogeense uveiidiga lastel on vähene.

Täiendavad ettevaatusabinõud nefrootilise sündroomi korral

Ravieelselt halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel alustatakse ravi annusega 2,5 mg/kg ööpäevas ning neid patsiente tuleb väga hoolikalt jälgida.

Mõne patsiendi puhul võib olla raske avastada Sandimmun Neorali tingitud neerufunktsiooni häireid, sest muutused võivad olla tingitud nefrootilisest sündroomist endast. See selgitab, miks on Sandimmun Neoraliga seostatud neerude struktuuralseid muutusi harva täheldatud ilma seerumi kreatiniinisalduse suurenemiseta. Neerubiopsiat tuleb kaaluda steroidsõltuva minimaalsete muutustega nefropaatiaga patsientidel, kellel ravi Sandimmun Neoraliga on kestnud üle 1 aasta.

Immunosupressantidega (sh tsüklosporiin) ravitud nefrootilise sündroomiga patsientidel on vahetevahel teatatud pahaloomuliste kasvajate (sh Hodgkini lümfoom) esinemisest.

Täiendavad ettevaatusabinõud reumatoidartriidi korral

Pärast 6-kuulist ravi tuleb neerufunktsiooni hinnata iga 4...8 nädala järel sõltuvalt haiguse stabiilsusest, samaaegselt kasutatavatest ravimitest ja kaasuvatest haigustest. Sagedasem kontroll on vajalik juhul, kui Sandimmun Neorali annust suurendatakse või alustatakse ravi mittesteroidse põletikuvastase ainega (MSPVA) või suurendatakse selle annust. Ravi Sandimmun Neoraliga võib olla vajalik lõpetada ka juhul, kui ravi ajal tekib hüpertensioon, mis ei allu asjakohasele ravile.

Nagu ka muu pikaajalise immunosupressiivse ravi puhul, tuleb meeles pidada lümfoproliferatiivsete häirete suuremat tekkeriski. Eriti ettevaatlik peab olema Sandimmun Neorali kasutamisel kombinatsioonis metotreksaadiga, sest need ravimid omavad nefrotoksilist sünergia.

Täiendavad ettevaatusabinõud psoriaasi korral

Ravi Sandimmun Neoraliga on soovitatav lõpetada juhul, kui ravi ajal tekib hüpertensioon, mis ei allu asjakohasele ravile.

Eakaid tuleb ravida ainult väga raskekujulise psoriaasi korral ning eriti hoolikalt tuleb jälgida neerufunktsiooni.

Sandimmun Neorali kasutamise kogemus psoriaasiga lastel on vähene.

Tsüklosporiini saavatel psoriaasiga patsientidel, nagu ka tavapärase immunosupressiivse ravi puhul, on kirjeldatud pahaloomuliste (eriti naha-) kasvajate teket. Nahakahjustuste korral, mis ei ole tüüpilised psoriaasile, kuid kahtlustatakse pahaloomulisust või selle eelseisundit, tuleb teha biopsiauring enne Sandimmun Neoraliga ravi alustamist. Pahaloomuliste või nende eelsete nahamuutustega patsiente tohib Sandimmun Neoraliga ravida ainult pärast nahakahjustuste asjakohast ravi ning kui puuduvad muud eduka ravi võimalused.

Vähestel Sandimmun Neoraliga ravitud psoriaasiga patsientidel on ilmnenud lümfoproliferatiivsed häired, mis reageerisid ravi kohesele lõpetamisele.

Sandimmun Neorali saavad patsiendid ei tohi saada samaaegset ultraviolet-B-kiirgust ega PUVA fotokemoterapiat.

Täiendavad ettevaatusabinõud atoopilise dermatiidi korral

Ravi Sandimmun Neoraliga on soovitatav lõpetada juhul, kui ravi ajal tekib hüpertensioon, mis ei allu asjakohasele ravile.

Sandimmun Neorali kasutamise kogemus atoopilise dermatiidiga lastel on vähene.

Eakaid tuleb ravida ainult väga raskekujulise atoopilise dermatiidi korral ning eriti hoolikalt tuleb jälgida neerufunktsiooni.

Atoopilise dermatiidi ägenemistega on sageli seotud healoomuline lümfadenopaatia, mis alati taandub iseeneslikult või haiguse üldise paranemise käigus.

Tsüklosporiini ravi ajal tekkivat lümfadenopaatiat tuleb regulaarselt jälgida.

Lümfadenopaatia korral, mis püsib vaatamata haiguse positiivsele dünaamikale, tuleb ettevaatusabinõuna teha biopsia, et välistada lümfoomi võimalus.

Enne Sandimmun Neoraliga ravi alustamist peab äge *herpes simplex*'i infektsiooni olema paranenud, kuid infektsioon ei ole tingimata ravi katkestamise põhjus, kui see tekib ravi ajal, välja arvatud juhul, kui infektsioon on raske.

Staphylococcus aureus'e poolt põhjustatud nahainfektsioonid ei ole Sandimmun Neoral-ravi absoluutne vastunäidustus, kuid neid tuleb ravida sobivate antibakteriaalsete ravimitega. Vältida tuleb suukaudse erütromütsiini kasutamist, mis teadaolevalt võib põhjustada tsüklosporiini kontsentratsiooni suurenemist veres (vt lõik 4.5). Alternatiivi puudumisel soovitatakse hoolikalt jälgida tsüklosporiini kontsentratsiooni veres, neerufunktsiooni ja tsüklosporiini võimalike kõrvaltoimete teket.

Sandimmun Neorali saavad patsiendid ei tohi saada samaaegset ultraviolet-B-kiirgust ega PUVA fotokemoteraapiat.

Kasutamine lastel siirdamisega mitteseotud näidustustel

Puudub piisav Sandimmun Neorali kasutamise kogemus, välja arvatud nefrootilise sündroomi raviks. Ei saa soovitada ravimi kasutamist alla 16 aasta vanustel lastel siirdamisega mitteseotud näidustustel peale nefrootilise sündroomi.

Spetsiifilised abiained: makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat/makrogoolglütseroolriitsinolaat 40

Sandimmun Neoral sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat/makrogoolglütseroolriitsinolaat 40, mis võib põhjustada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

Spetsiifilised abiained: etanool

Sandimmun Neoral sisaldab 25 mg, 50 mg, 100 mg alkoholi (etanool) vastavalt ühes 25 mg, 50 mg, 100 mg Sandimmun Neoral kapslis, mis vastab 11,8% v/v. Sandimmun Neorali 500 mg annus sisaldab 500 mg etanooli, mis vastab ligikaudu 13 ml õllele või 5 ml veinile. Ravimis sisalduv väike alkoholikogus ei oma märkimisväärset toimet.

Spetsiifilised abiained: naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes 25 mg, 50 mg, 100 mg kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed ravimitega

Paljudest ravimitest, mille puhul on teatatud koostoimetest tsüklosporiiniga, on järgnevalt loetletud need, mille puhul koostoimed on piisavalt tõestatud ja omavad kliinilist mõju.

On teada, et mitmed ravimid kas suurendavad või vähendavad tsüklosporiini sisaldust plasmas või täisveres, tavaliselt tsüklosporiini metabolismis osalevate ensüümide (eriti CYP3A4) inhibeerimise või indutseerimise teel.

Tsüklosporiin on samuti CYP3A4 inhibiitor, paljude ravimite väljavoolu transportvalgu P-glükoproteiinile ja orgaanilistele aniooni transportvalkudele (OATP) ning võib suurendada samaaegselt manustatud ravimite plasmakontsentratsiooni, kui need on selle ensüümi ja/või transporterite substraadiks.

Ravimid, mis teadaolevalt vähendavad või suurendavad tsüklosporiini biosaadavust: Siirdamise patsientidel on vajalik sagedane tsüklosporiini kontsentratsiooni määramine ja vajadusel tsüklosporiini

annuse kohandamine, eeskätt samaaegselt kasutatavate ravimitega ravi alustamisel või ärajätmisel. Siirdamisega mitteseotud patsientidel ei ole kontsentratsiooni ja kliinilise toime vaheline seos nii hästi tõestatud. Kui ravimit, mis teadaolevalt suurendab tsüklosporiini kontsentratsiooni, manustatakse samaaegselt, võib sage neerufunktsiooni hindamine ja tsüklosporiiniga seotud kõrvaltoimete hoolikas jälgimine olla asjakohasem kui ravimi kontsentratsiooni mõõtmine veres.

Tsüklosporiini kontsentratsiooni vähendavad ravimid

Kõik CYP3A4 ja/või P-glükoproteiini indutseerijad vähendavad tõenäoliselt tsüklosporiini kontsentratsiooni. Tsüklosporiini taset vähendavad ravimid on näiteks:

Barbituraadid, karbamasepiin, okskarbasepiin, fenütoiin; naftsilliin, intravenoosne sulfadimidiin, probukool, orlistaat, hypericum perforatum (naistepuna), tiklopidiin, sulfiinpürasoon, terbinafiin, bosentaan.

Ravimeid, mille koostises on *Hypericum perforatum* (liht-naistepuna), ei tohi samaaegselt kasutada Sandimmun Neoraliga, sest tsüklosporiini plasmakontsentratsioon võib väheneda ja selle tagajärjel väheneda tsüklosporiini toime (vt lõik 4.3).

Rifampitsiin indutseerib tsüklosporiini metabolismi sooltes ja maksas. Koosmanustamisel võib olla vajalik tsüklosporiini annuse 3- kuni 5-kordne suurendamine.

Oktreotiid vähendab tsüklosporiini suukaudset imendumist ja vajalik võib olla tsüklosporiini annuse 50%-line suurendamine või üleminek intravenoossele manustamisele.

Tsüklosporiini kontsentratsiooni suurendavad ravimid

Kõik CYP3A4 ja/või P-glükoproteiinide inhibiitorid võivad viia tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni suurenemiseni. Näiteks:

Nikardipiin, metoklopramiid, suukaudsed kontratseptiivid, metüülprednisoloon (suur annus), allopurinool, sapphape ja selle derivaadid, proteaasi inhibiitorid, imatiniib, kolhitsiin, nefasodoon.

Makroliidantibiootikumid: Erütromütsiin võib suurendada tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni 4 kuni 7 korda, mis põhjustab mõnikord nefrotoksilisust. On teatatud, et *klaritromütsiin* kahekordistab tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni. *Asitromütsiin* suurendab tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni ligikaudu 20%.

Asooli tüüpi seenevastased ained: Ketokonasool, flukonasool, itrakonasool ja vorikonasool võivad tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni rohkem kui kahekordistada.

Verapamiil suurendab tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni 2 kuni 3 korda.

Telapreviiriga koosmanustamine põhjustas tsüklosporiini tavapärase annuse plasmakontsentratsiooni (AUC) hinnanguliselt 4,64-kordset tõusu.

Amiodaroon suurendab oluliselt tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni samaaegselt seerumi kreatiniinisalduse suurenemisega. See koostoime võib ilmneda pikka aega pärast amiodarooni manustamise lõpetamist, kuna ravimil on väga pikk poolväärtusaeg (ligikaudu 50 päeva).

On teatatud, et *danasool* suurendab tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni veres ligikaudu 50%.

Diltiaseem (annuses 90 mg ööpäevas) võib suurendada tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni kuni 50%.

Imatiniib võib suurendada tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni ja C_{max} ligikaudu 20%.

Koostoimed toiduga

Greibi ja greibimahla samaaegsel tarvitamisel suureneb tsüklosporiini biosaadavus.

Suurenenud nefrotoksilisuse riskiga kombinatsioonid

Ettevaatlik peab olema tsüklosporiini kasutamisel koos teiste toimeainetega, millel on nefrotoksiline sünergia, nagu nt: *aminoglükosiidid* (sh *gentamütsiin*, *tobramütsiin*), *amfoteritsiin B*, *tsiprofloksatsiin*, *vankomütsiin*, *trimetoprim* (+ *sulfametoksasool*); *fibriinhappe derivaadid* (nt *besafibraat*, *fenofibraat*); *MSPVA-d* (sh *diklofenak*, *naprokseen*, *sulindak*); *melfalaan*, *histamiin H₂-retseptori antagonistid* (nt *tsimetidiin*, *ranitidiin*); *metotreksaat* (vt lõik 4.4).

Samaaegsel kasutamisel koos ravimiga, mis võib põhjustada nefrotoksilisust, tuleb neerufunktsiooni hoolikalt jälgida. Kui ilmneb oluline neerufunktsiooni halvenemine, tuleb samaaegselt manustatava ravimi annust vähendada või kaaluda alternatiivset ravi.

Nefrotoksilisuse riski ja CYP3A4 ja/või P-gp farmakokineetiliste koostoimete tõttu tuleb tsüklosporiini ja takroliimuse koosmanustamist vältida (vt lõik 4.4).

Otsese toimega viirusevastaste ravimite toime

Seoses HCV-viiruse kliirensiga võivad tsüklosporiini farmakokineetikat mõjutada maksafunktsiooni muutused ravi ajal otsese toimega viirusevastaste ravimitega. Jätkuva efektiivsuse tagamiseks on vajalik hoolikas jälgimine ja tsüklosporiini annuse võimalik kohandamine.

Tsüklosporiini toime teistele ravimitele

Tsüklosporiin on CYP3A4 inhibiitor, paljude ravimite väljavoolu transportertvalgu P-glükoproteiinile ja orgaanilistele aniooni transportvalkudele (OATP). Tsüklosporiini manustamisel koos ravimitega, mis on CYP3A4, P-gp ja OATP substraadid, võib nende ravimite plasmakontsentratsioon tõusta.

Alljärgnevalt on loetletud mõned näited:

Tsüklosporiin võib vähendada *digoksiini*, *kolhitsiini*, *HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (statiinid)* ja *etoposiidi* kliirensit. Kui ükskõik missugust nendest ravimitest kasutatakse koos tsüklosporiiniga, on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine, et tuvastada varakult ravimite toksilisuse ilminguid. Toksilisuse esinemisel on vajalik selle ravimi annuse vähendamine või manustamise lõpetamine. Tsüklosporiiniga koosmanustamisel tuleb statiinide annust vähendada ja tuleb hoiduda teatud statiinide samaaegsest kasutamisest vastavalt statiini dokumentatsioonis olevatele soovistele. Sagedamini kasutatavate statiinide plasmakontsentratsiooni muutused tsüklosporiiniga kooskasutamisel on kokku võetud tabelis 1. Statiini ravi tuleb ajutiselt katkestada või lõpetada müopaatia nähtude ning sümptomitega patsientidel või patsientidel, kellel on riskifaktorid, mis loovad eelsoodumuse raske neerukahjustuse (sh neerupuudulikkus) tekkimiseks sekundaarselt rabdomüolüüsile.

Tabel 1 Plasmakontsentratsiooni muutused sagedamini kasutatavate statiinide ja tsüklosporiini koosmanustamisel

Statiin	Saadaolevad annused	Plasmakontsentratsiooni muutus tsüklosporiiniga koosmanustamisel (kordades)
---------	---------------------	---

Atorvastatiin	10...80 mg	8...10
Simvastatiin	10...80 mg	6...8
Fluvastatiin	20...80 mg	2...4
Lovastatiin	20...40 mg	5...8
Pravastatiin	20...80 mg	5...10
Rosuvastatiin	5...40 mg	5...10
Pitavastatiin	1...4 mg	4...6

Tsüklosporiini ja lerkaniidipiini koosmanustamisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Tsüklosporiini ja P-gp substraadi *aliskireeni* samaaegse manustamise järgselt suurenes aliskireeni C_{max} ligikaudu 2,5 korda ja AUC ligikaudu 5 korda. Sellel puudus aga oluline mõju tsüklosporiini farmakokineetikale. Tsüklosporiini ja aliskireeni koosmanustamist ei soovitata (vt lõik 4.3).

Dabigatraaneteksiladiga samaaegne kasutamine ei ole soovitatav tsüklosporiini P-gp inhibeeriva toime tõttu (vt lõik 4.3).

Nifedipiini ja tsüklosporiini samaaegsel kasutamisel võib suurened igemete hüperplaasia esinemissagedus võrreldes sellega, mida täheldatakse ainult tsüklosporiini kasutamisel.

On leitud, et *diklofenaki* ja tsüklosporiini samaaegsel kasutamisel suureneb oluliselt diklofenaki biosaadavus, mille võimalik tagajärg on pöörduv neerufunktsiooni kahjustus. Diklofenaki biosaadavuse suurenemist põhjustab suurima tõenäosusega ravimi ulatusliku esmase maksapassaaži vähenemine. Kui tsüklosporiiniga samaaegselt manustatakse *MSPVA-sid*, mis läbivad esmase maksapassaaži vähesel määral (nt atsetüülsalitsüülhape), ei ole nende biosaadavuse suurenemist oodata.

Seerumi kreatiniinisalduse suurenemist on täheldatud uuringutes, kus *everoliimust* või *siroliimust* kasutati kombinatsioonis tsüklosporiini mikroemulsiooni täisannusega. See toime on sageli pöörduv tsüklosporiini annuse vähendamise järgselt. Everoliimus ja siroliimus avaldasid vaid vähest mõju tsüklosporiini farmakokineetikale. Tsüklosporiini samaaegsel manustamisel suureneb märkimisväärselt everoliimuse ja siroliimuse kontsentratsioon veres.

Ettevaatlik peab olema *kaaliumi säästvate ravimite* (nt *kaaliumi säästvad diureetikumid*, *AKE inhibiitorid*, *angiotensiin II retseptori antagonistid*) või *kaaliumi sisaldavate ravimite* samaaegsel kasutamisel, sest selle tagajärjel võib tekkida seerumi kaaliumisisalduse oluline suurenemine (vt lõik 4.4).

Tsüklosporiini toimel võib suurened *repagliniidi* plasmakontsentratsioon ja seeläbi hüpoglükeemia risk.

Bosentaani ja tsüklosporiini koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele suurenes bosentaani plasmakontsentratsioon mitmekordselt ja tsüklosporiini plasmakontsentratsioon vähenes 35%. Tsüklosporiini ja bosentaani koosmanustamist ei soovitata (vt ülalpool lõik „Tsüklosporiini kontsentratsiooni vähendavad ravimid“ ja lõik 4.3).

Ambrisentaani ja tsüklosporiini korduvate annuste manustamisel tervetele vabatahtlikele suurenes ambrisentaani plasmakontsentratsioon ligikaudu 2 korda, samal ajal kui tsüklosporiini plasmakontsentratsioon suurenes vaid vähesel määral (ligikaudu 10%).

Onkoloogilistel patsientidel, kellele manustati intravenoosselt *antratsükliinantibiootikume* (nt *doksorubitsiin*, *mitoksantroon*, *daunorubitsiin*) ja väga suurtes annustes tsüklosporiini, täheldati antratsükliinantibiootikumide plasmakontsentratsiooni märkimisväärselt suurenemist.

Ravi ajal tsüklosporiiniga võib vaksineerimise efektiivsus olla vähenenud ning vältida tuleb nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist.

Lapsed

Koostoitmete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet rottide ja küülikute reproduktiivsusele.

Sandimmun Neorali kasutamise kogemus rasedatel on piiratud. Rasedatel, kes saavad siirdamise järgselt immunosupressiivset ravi, sh tsüklosporiini ja tsüklosporiini sisaldavaid raviskeeme, esineb enneaegse sünnituse (<37 nädalat) oht.

Piiratud hulgal andmeid on saadud tsüklosporiiniga *in utero* kokku puutunud laste kohta kuni vanuseni ligikaudu 7 aastat. Nendel lastel olid neerufunktsioon ja vererõhu väärtused normaalsed. Samas puuduvad piisavad ja hästikontrollitud uuringud rasedatel ning seetõttu tohib Sandimmun Neorali raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu emale õigustab võimalikke riske lootele. Rasedate puhul tuleb arvestada ka Sandimmun Neorali ravimvormide koostises oleva etanoolisisaldusega (vt lõik 4.4).

Imetamine

Tsüklosporiin eritub rinnapiima. Imetavate naiste puhul tuleb samuti arvestada Sandimmun Neorali ravimvormide koostises oleva etanoolisisaldusega (vt lõik 4.4). Sandimmun Neoraliga ravi saavad emad ei tohi lapsi rinnaga toita, sest ravim võib rinnapiimatoidul vastsündinutel/imikutel põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine tuleb otsustada arvestades ravimi olulisust ema tervisele.

Fertiilsus

Sandimmun Neorali toime kohta inimese fertiilsusele on andmeid piiratud hulgal (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad andmed Sandimmun Neorali toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes täheldatud ja tsüklosporiini manustamisega seotud põhilised kõrvaltoimed on neerufunktsiooni häire, treemor, hirsutism, hüpertensioon, kõhulahtisus, isutus, iiveldus ja oksendamine.

Paljud tsüklosporiini raviga seotud kõrvaltoimed on annusest sõltuvad ja taanduvad annuse vähendamisel. Erinevate näidustuste puhul on kõrvaltoimete üldine spekter põhioluliselt sarnane; kõrvaltoimete esinemissageduse ja raskuse osas esineb siiski erinevusi. Kuna siirdamise järgselt on vajalikud suuremad algannused ja pikem säilitusravi kestus, esineb siirdamise patsientidel kõrvaltoimeid sagedamini ja need on tavaliselt raskemad kui muudel näidustustel ravi saavatel patsientidel.

Infektsioonid ja infestatsioonid

Immunosupressiivset ravi, sh tsüklosporiini ja tsüklosporiini sisaldavaid raviskeeme saavatel patsientidel on suurem risk (viiruslike, bakteriaalsete, seen-, parasitaarsete) infektsioonide tekkeks (vt lõik 4.4). Tekkida võivad nii generaliseerunud kui piirdunud infektsioonid. Ägeneda võivad ka olemasolevad

infektsioonid ja polüoomiviirusinfektsioonide reaktiveerumine võib viia polüoomiviirusega seotud nefropaatia (PVAN) või JC-viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukopaatia (PML) tekkeni. Kirjeldatud on tõsiseid ja/või surmaga lõppenud juhtusid.

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakasvajaad (sh tsüstid ja polüübid)

Immunosupressiivset ravi, sh tsüklosporiini ja tsüklosporiini sisaldavaid raviskeeme saavatel patsientidel on suurem risk lümfoomide või lümfoproliferatiivsete häirete ja muude pahaloomuliste (eriti naha-) kasvajakasvajakasvajaate tekkeks. Pahaloomuliste kasvajakasvajaate esinemissagedus suureneb koos ravi intensiivsuse ja kestusega (vt lõik 4.4). Mõned pahaloomulised kasvajakasvajaad võivad lõppeda surmaga.

Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed (tabel 2) on loetletud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassile. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed järjestatud esinemissageduse järgi, kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed esimesena. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks põhineb iga kõrvaltoime vastav esinemissageduse kategooria järgmisel konventsioonil (CIOMS III): väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2: Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage	Leukopeenia
Aeg-ajalt	Trombotsütopeenia, aneemia
Harv	Hemolüütilis-ureemiline sündroom, mikro-angiopaatiline hemolüütiline aneemia
Teadmata*	Trombootiline mikroangiopaatia, trombootiline trombotsütopeeniline purpur

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage	Hüperlipideemia
Sage	Hüperglükeemia, isutus, hüperurikeemia, hüperkaleemia, hüpomagneseemia

Närvisüsteemi häired

Väga sage	Treemor, peavalu
Sage	Krambid, paresteesia
Aeg-ajalt	Entsefalopaatia, sh pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES), mille nähud ja sümptomid on krambid, segasus, desorientatsioon, vähenenud reageerimisvõime, agiteeritus, unetus, nägemishäired, kortikaalne pimedus, kooma, parees, tserebellaarne ataksia
Harv	Motoorne polüneuropaatia
Väga harv	Nägemisnärvide turse, sh papillödeem koos võimaliku nägemiskahjustusega healoomulise intrakraniaalse rõhu tõusu tagajärjel
Teadmata*	Migreen

Vaskulaarsed häired

Väga sage	Hüpertensioon
Sage	Nahaõhetus

Seedetrakti häired

Sage	Iiveldus, oksendamine, ebamugavustunne kõhus/kõhuvalu, kõhulahtisus, igemete hüperplaasia, peptiline haavand.
Harv	Pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

Sage	Maksafunktsiooni normist kõrvalekalle (vt lõik 4.4)
Teadmata*	Maksatoksilisus ja maksakahjustus, sh kolestaas, ikterus, hepatiit ja maksapuudulikkus koos mõne surmajuhuga (vt lõik 4.4)

Naha ja nahaaluskoeh kahjustused

Väga sage	Hirsutism
Sage	Akne, hüpertrihhoos
Aeg-ajalt	Allergilised lööbed

Lihaste, luustiku ja sidekoeh kahjustused

Sage	Lihavalu, lihaskrambid
Harv	Lihasnõrkus, müopaatia
Teadmata*	Alajäsemeh valu

Neerude ja kuseteede häired

Väga sage	Neerude düsfunktsioon (vt lõik 4.4)
-----------	-------------------------------------

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Harv	Menstruatsioonihäired, günekomastia
------	-------------------------------------

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage	Palavik, väsimus,
Aeg-ajalt	Tursed, kehakaalu suurenemine

* Turuletulekujärgse kasutamise käigus teatatud kõrvaltoimed, mille puhul kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata, sest puudub õige nimetaja.

Turuletulekujärgse kasutamise käigus täheldatud muud kõrvaltoimed

Tsüklosporiiniga ravitud patsientidel on teatatud hepatotoksilisuse ja maksakahjustuse, sh kolestaasi, ikteruse, hepatiidi ja maksapuudulikkuse juhtudest. Enamus teateid saadi patsientide kohta, kellel esinesid olulised kaasuvad haigused, seisundid ja muud soodustavad tegurid, sh infektsioossed tüsistused ja samaaegselt kasutatavad hepatotoksilise potentsiaaliga ravimid. Mõningatel juhtudel, peamiselt siirdamise patsientidel, on teatatud surmajuhtudest (vt lõik 4.4).

Äge ja krooniline nefrotoksilisus

Kaltsineuriini inhibiitorit, sh tsüklosporiini ja tsüklosporiini sisaldavaid raviskeeme saavatel patsientidel on suurem risk ägeda või kroonilise nefrotoksilisuse tekkeks. Sandimmun Neorali kasutamisega seoses on saadud teateid kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgselt. Ägeda nefrotoksilisuse juhtudega kaasnesid ioonide homöostaasi häired, nagu hüperkaleemia, hüpomagneesemia ja hüperurikeemia. Kroonilised morfoloogilised muutused hõlmasid arterioolide hüalinoosi, neerutorukeste atroofiat ja interstitsiaalset fibroosi (vt lõik 4.4).

Alajäsemeh valu

Tsüklosporiini kasutamisega seoses on teatatud alajäsemeh valu üksikutest juhtudest. Alajäsemeh valu on täheldatud ka kaltsineuriini inhibiitori indutseeritud valusündroomi (*Calcineurin-Inhibitor Induced Pain Syndrome*, CIPS) osana.

Lapsed

Kliinilistes uuringutes on osalenud lapsed alates 1 aasta vanusest, kellel tsüklosporiini tavalise annuse kasutamisel on täheldatud täiskasvanutega võrreldavat ohutusprofiili.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tsüklosporiini suukaudne LD₅₀ hiirtel on 2329 mg/kg, rottidel 1480 mg/kg ja küülikutel >1000 mg/kg. Intravenoosne LD₅₀ on hiirtel 148 mg/kg, rottidel 104 mg/kg ja küülikutel 46 mg/kg.

Sümptomid

Tsüklosporiini ägeda üleannustamise kogemus on vähene. Tsüklosporiini kuni 10 g (ligikaudu 150 mg/kg) suukaudsed annused on olnud talutavad suhteliselt väheste kliiniliste tagajärgedega, nagu oksendamine, uimasus, peavalu, tahhükardia ja mõnedel patsientidel mõõduka raskusega pöörduv neerufunktsiooni kahjustus. Siiski on tõsistest mürgistusnähtudest teatatud tsüklosporiini juhusliku parenteraalse üleannustamise järgselt enneaegselt sündinud imikutel.

Ravi

Kõikidel üleannustamise juhtudel tuleb rakendada üldisi toetavaid meetmeid ja sümptomaatilist ravi. Oksendamise esilekutsumisest ja maoloputusest võib olla abi esimestel tundidel pärast ravimi suukaudset manustamist. Tsüklosporiin ei ole olulisel määral dialüüsitav, samuti ei ole ravim hästi eemaldatav aktiivsõega hemoperfusiooni teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Immunosupressandid, kaltsineuriini inhibiitorid
ATC-kood: L04AD01

Tsüklosporiin (tuntud ka kui tsüklosporiin A) on tsükliiline polüpeptiid, mis koosneb 11 aminohapest. See on tugev immunosupressant, mis loomadel pikendab naha, südame, neerude, pankrease, luuüdi, peensoole või kopsude allogeensete siirikute eluiga. Uuringud näitavad, et tsüklosporiin pärsib rakulisi reaktsioone, sh allogeense siiriku vastu suunatud immuunsust, hilist tüüpi naha ülitundlikkust, eksperimentaalset allergilist entsefalomüeliiti, Freundi adjuvantartriiti, transplantaat-peremehe-vastu reaktsiooni (GVHD) ning ka T-rakk-sõltuvate antikehade produktsiooni. Rakutasandil pidurdab tsüklosporiin lümfokiinide, sh interleukiin 2 (T-raku kasvufaktor, TCGF) moodustumist ja vabanemist. Tsüklosporiin näib blokeerivat rakutsükli G₀ või G₁ faasis olevaid puhkeolekus lümfotsüüte ja pidurdab antigeeni poolt vallandatavat lümfokiinide vabanemist aktiveeritud T-rakkudest.

Kõik olemasolevad tõendid näitavad, et tsüklosporiinil on spetsiifiline ja pöörduv toime lümfotsüütidele. Erinevalt tsütostaatikumidest ei pärsi see ravim vereloomet ega oma toimet fagotsüütide funktsioonile.

Inimestel on teostatud edukaid elundite ja luuüdi siirdamisi, kasutades tsüklosporiini äratõukereaktsiooni ja transplantaat-peremehe-vastu reaktsiooni vältimiseks ning raviks. Tsüklosporiini on edukalt kasutatud nii C-hepatiidi viiruse (HCV) suhtes positiivsetel kui negatiivsetel siirdatud maksaga patsientidel. Tsüklosporiini ravi tõhusat toimet on demonstreeritud ka mitmesuguste seisundite puhul, mis on teadaolevalt või arvatavasti autoimmuunse geneesiga.

Lapsed: On tõestatud tsüklosporiini efektiivsus steroidsõltuva nefrootilise sündroomi ravis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Sandimmun Neoral suukaudse manustamise järgselt saavutatakse tsüklosporiini maksimaalne kontsentratsioon veres 1...2 tunniga. Tsüklosporiini absoluutne bioaadavus Sandimmun Neorali manustamise järgselt on 20 kuni 50%. Manustamisel koos suure rasvasisaldusega toiduga, vähenes AUC ja C_{max} ligikaudu 13% ja 33%. Tsüklosporiini manustatud annuse ja plasmakontsentratsiooni (AUC) suhe on terapeutilise annuse vahemikus lineaarne. AUC ja C_{max} interindividuaalne ja intraindividuaalne varieeruvus on ligikaudu 10...20%. Sandimmun Neoral lahus ja pehmekapslid on bioekvivalentset.

Sandimmun Neorali manustamisel on C_{max} 59% suurem ja bioaadavus ligikaudu 29% suurem võrreldes Sandimmuni algse ravimvormiga. Olemasolevad andmed näitavad, et pärast üleminekut Sandimmun pehmekapslitelt Sandimmun Neoral pehmekapslitele vahekorras 1:1 on minimaalsed kontsentratsioonid täisveres võrreldaval tasemel ning jäävad soovitud terapeutilisse vahemikku. Sandimmun Neorali manustamine parandab tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni (AUC_B) annuse lineaarsust. See tagab püsivama imendumisprofiili, mis on vähem mõjutatud samaaegsest toidu manustamisest ning ööpäevasest rütmist kui Sandimmuni algne ravimvorm.

Jaotumine

Tsüklosporiin jaotub ulatuslikult vereringest väljapoole. Keskmine näiv jaotusruumala on 3,5 l/kg. Veres leidub 33...47% ravimist plasmas, 4...9% lümfotsüütides, 5...12% granulotsüütides ja 41...58% erütrotsüütides. Plasmas on ligikaudu 90% seondunud valkudega, peamiselt lipoproteiinidega.

Biotransformatsioon

Tsüklosporiin metaboliseerub ulatuslikult ligikaudu 15-ks metaboliidiks. Metabolism toimub peamiselt maksas tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel ja peamised metabolismirajad on mono- ja dihidroksüleerimine ning N-demetüleerimine molekuli erinevates positsioonides. Kõik seni tuvastatud metaboliidid sisaldavad algaine terviklikku peptiidstruktuuri; mõned omavad nõrka immunosupressiivset aktiivsust (kuni üks kümnendik võrreldes muutumatul kujul ravimiga).

Eritumine

Eritumine toimub peamiselt sapi kaudu. Ainult 6% suukaudsest annusest eritub uriiniga ning ainult 0,1% eritub uriiniga muutumatul kujul.

Tsüklosporiini terminaalse poolväärtusaja kohta esitatud andmed on väga varieeruvad, sõltuvalt kasutatud määramismeetodist ja uuritud patsientidest. Terminaalne poolväärtusaeg jäi vahemikku 6,3 tunnist tervetel vabatahtlikel kuni 20,4 tunnini raske maksahaigusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Siirdatud neeruga patsientidel oli eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 11 tundi, vahemikus 4 kuni 25 tundi.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

Lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel läbi viidud uuringus oli süsteemne kliirens ligikaudu kaks kolmandikku keskmisest süsteemisest kliirensist normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Dialüüsiga saab eemaldada vähem kui 1% manustatud annusest.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel on täheldatud tsüklosporiini ekspositsiooni ligikaudu 2- kuni 3-kordset suurenemist. Raske maksakahjustusega, biopsiaga kinnitatud tsirroos, patsientidel läbi viidud uuringus oli terminaalne poolväärtusaeg 20,4 tundi (vahemik 10,8...48,0 tundi) võrreldes 7,4...11,0 tunniga tervetel isikutel.

Lapsed

Farmakokineetilised andmed laste kohta, kellele manustati Sandimmuni või Sandimmun Neorali, on väga piiratud. 15-l siirdatud neeruga patsiendil vanuses 3...16 aastat oli tsüklosporiini kliirens täisveres pärast Sandimmuni intravenooset manustamist $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (uuringumeetod: *Cyclo-trac specific RIA*). Uuringus, mis viidi läbi 7-l siirdatud neeruga patsiendil vanuses 2...16 aastat, oli tsüklosporiini kliirens vahemikus 9,8 kuni 15,5 ml/min/kg. 9-l siirdatud maksaga patsiendil vanuses 0,6...5,6 aastat oli kliirens $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (uuringumeetod: HPLC). Võrreldes täiskasvanud siirdamise patsientidega on Sandimmun Neorali ja Sandimmuni biosaadavuse erinevused lastel võrreldavad nende vaadeldud täiskasvanutega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suukaudsel manustamisel ei leitud tsüklosporiinil mutageenset ega teratogeenset toimet standardsetes katseseeriates (rottidele manustati suu kaudu kuni 17 mg/kg/ööpäevas ja küülikutele kuni 30 mg/kg/ööpäevas). Toksilistes annustes (rottidel 30 mg/kg/ööpäevas ja küülikutele 100 mg/kg/ööpäevas suukaudselt) oli tsüklosporiin embrüo- ja fetotoksiline, mida näitas suurenenud pre- ja postnataalne suremus ning loote kehakaalu vähenemine koos sellega seotud skeleti arengupeatusega.

Kahes avaldatud uuringus, kus küülikud puutusid tsüklosporiiniga kokku *in utero* (10 mg/kg/ööpäevas subkutaanselt), täheldati nefronite arvu vähenemist, neerude hüpertroofiat, süsteemset hüpertensiooni ja progresseeruvat neerupuudulikkust kuni 35 elunädalani. Intravenoosselt 12 mg/kg/ööpäevas (see on inimesele soovitatavast intravenoossest annusest kaks korda suurem annus) tsüklosporiini saanud tiinetel rottidel esines loodetel vatsakeste vaheseina defekti sagedamini. Neid leidusid ei ole demonstreeritud teistel liikidel ja nende tähtsus inimestele on teadmata. Isaste ja emaste rottidega läbi viidud uuringutes ei täheldatud viljakuse kahjustust.

Tsüklosporiini on testitud arvukates *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes, kuid ei ole tõendatud kliiniliselt oluline mutageensuse potentsiaal.

Kartsinogeensuse uuringud viidi läbi isastel ja emastel rottidel ja hiirtel. 78-nädalases hiirte uuringus, kus kasutati annuseid 1, 4 ja 16 mg/kg/ööpäevas, täheldati lümfotsütaarsete lümfoomide statistiliselt olulist sagemist emasloomadel ning hepatotsellulaarsete kartsinoomide esinemissagedus keskmise annuse rühma isasloomadel ületas oluliselt kontrollväärtust. 24 kuud kestnud uuringus rottidega, kus kasutati annuseid 0,5, 2 ja 8 mg/kg/ööpäevas, ületas väikese annuse rühmas kõhunäärme Langerhansi saarekeste rakkude adenoomide esinemissagedus oluliselt kontrollväärtust. Hepatotsellulaarsed kartsinoomid ja kõhunäärme Langerhansi saarekeste rakkude adenoomid ei olnud annusest sõltuvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

25 mg:

Kapsli sisu

Alfatokoferool

Veevaba etanool

Propüleenglükool

Maisiõli mono-, di- ja triglütseriidid

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat/makrogoolglütseroolritsinolaat 40

Kapsli kest

Must raudoksiid (E172)
Titaandioksiid (E171)
Glütserool 85%
Propüleenglükool
Želatiin

Trükivärv

Karmiinhape (E120)
Alumiiniumkloriidheksahüdraat
Naatriumhüdrosiid
Propüleenglükool
Hüpromelloos/hüdrosüpropüülmetüütselluloos 2910
Isopropanool/isopropüülalkohol

50 mg:

Kapsli sisu

Alfatokoferool
Veevaba etanool
Propüleenglükool
Maisiõli mono-, di- ja triglütseriidid
Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat/makrogoolglütseroolritsinolaat 40

Kapsli kest

Titaandioksiid (E171)
Glütserool 85%
Propüleenglükool
Želatiin

Trükivärv

Karmiinhape (E120)
Alumiiniumkloriidheksahüdraat
Naatriumhüdrosiid
Propüleenglükool
Hüpromelloos/hüdrosüpropüülmetüütselluloos 2910
Isopropanool/isopropüülalkohol

100 mg:

Kapsli sisu

Alfatokoferool
Veevaba etanool
Propüleenglükool
Maisiõli mono-, di- ja triglütseriidid
Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat/makrogoolglütseroolritsinolaat 40

Kapsli kest

Must raudoksiid (E172)
Titaaniumdioksiid (E 171)
Glütserool 85%
Propüleenglükool
Želatiin

Trükivärv

Karmiinhape (E 120)

Alumiiniumkloriidheksahüdraat

Naatiumhüdrosiid

Propüleenglükool

Hüpromelloos/hüdrosüpropüülmetüütselluloos 2910

Isopropanool/isopropüülalkohol

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Temperatuuri tõus kuni 30 °C kokku kuni 3 kuud ei mõjuta toote kvaliteeti. Sandimmun Neoral kapsleid tuleb kuni kasutamiseni hoida blisterpakendis. Blisterpakendi avamisel on tunda iseloomulikku lõhna. See on normaalne ja ei tähenda, et kapslil on midagi viga.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kahepoolsest alumiiniumist blisterpakendid, mis koosnevad polüamiid/alumiinium/polüvinüülkloriidist (PA/alu/PVC) alumisel poolel ja alumiiniumfooliumist ülemisel poolel.

25 mg, 50 mg või 100 mg pehmekapslid: 50 tk blisterpakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

SIA Novartis Baltics

Gustava Zemgala gatve 76

LV-1039 Rīga

Läti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Sandimmun Neoral 25 mg: 093194

Sandimmun Neoral 50 mg: 093294

Sandimmun Neoral 100 mg: 093394

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.06.2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.09.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2021

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ravimiamet.ee/>.