

**III LISA**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE,  
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

Märkus:

See ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja infolehe versioon on kehtiv komisjoni otsuse ajal.

Pärast komisjoni otsust kaasajastavad riiklikud pädevad asutused ravimiteavet vastavalt nõetele.

## **RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sandimmun ja sarnased nimetused (vt I lisa) 25 mg pehmekapslid

Sandimmun ja sarnased nimetused (vt I lisa) 50 mg pehmekapslid

Sandimmun ja sarnased nimetused (vt I lisa) 100 mg pehmekapslid

[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kapsel sisaldab 25 mg tsüklosporiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Etanool: 25 mg/kapsel. Sandimmun pehmekapslid sisaldavad 12,8 mahuprotsenti (% v/v) etanooli (10,2% m/v).

Iga kapsel sisaldab 50 mg tsüklosporiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Etanool: 50 mg/kapsel. Sandimmun pehmekapslid sisaldavad 12,8 mahuprotsenti (% v/v) etanooli (10,2% m/v).

Iga kapsel sisaldab 100 mg tsüklosporiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Etanool: 100 mg/kapsel. Sandimmun pehmekapslid sisaldavad 12,8 mahuprotsenti (% v/v) etanooli (10,2% m/v).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Pehmekapsel

Roosad, ovaalsed pehmed želatiinkapslid

Maisikollased, piklikud pehmed želatiinkapslid

Vanaroosad, piklikud pehmed želatiinkapslid

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Siirdamisega seotud näidustused

*Soliidorgani transplantatsioon*

Soliidorgani transplantatsiooni järgse äratõukereaktsiooni vältimine.

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

*Luuüdi siirdamine*

Allogeense luuüdi ja tüvirakkude siirdamise järgse äratõukereaktsiooni vältimine.

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

Siirdamisega mitteseotud näidustused

*Endogeenne uveiid*

Mitteinfektsioosse etioloogiaga nägemist ohustav intermediaarne või posterioorne uveiid, mille korral tavapärane ravi ei ole andnud tulemusi või on põhjustanud vastuvõetamatuid kõrvaltoimeid.

Behçet'i uveiid korduvate ägenemistega ja põletiku levimisel võrkkestale patsientidel, kellel ei ole neuroloogilisi sümptomeid.

#### *Nefrootiline sündroom*

Steroidtundlik ja steroidresistentne nefrootiline sündroom, mis on tingitud primaarsetest neerupäsmakeste haigustest, nagu minimaalsete muutustega nefropaatia, fokaalsegmentaarne glomeruloskleroos või membranoosne glomerulonefriit.

Sandimmun-i võib kasutada remissiooni saavutamiseks ja säilitamiseks. Seda võib kasutada ka steroididega saavutatud remissiooni säilitamiseks, võimaldades steroidravi lõpetada.

#### *Reumatoidartriit*

Raske aktiivse reumatoidartriidi ravi.

#### *Psoriaas*

Raske psoriaasi ravi patsientidel, kellel tavapärane ravi on sobimatu või ebaefektiivne.

#### *Atoopiline dermatiit*

Sandimmun-i kasutamine on näidustatud raske atoopilise dermatiidiga patsientidel, kes vajavad süsteemset ravi.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

### Annustamine

Suukaudseks manustamiseks ette nähtud annusevahemikud on ainult soovituslikud.

Sandimmun-i ööpäevased annused tuleb manustada ööpäeva jooksul kaheks võrdseks annuseks jaotatuna. On soovitatav, et Sandimmun-i manustatakse iga päev samal ajal vastavalt söögikordadele.

Sandimmun-i tohib välja kirjutada ainult immunsupressioonravis ja/või organite siirdamises kogenud arst (või temaga tihedas koostöös).

### Siirdamine

#### *Soliidorgani transplantatsioon*

Ravi Sandimmun-iga tuleb alustada 12 tunni jooksul enne operatsiooni annusega 10...15 mg/kg, mida manustatakse kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna. Selle ööpäevase annuse manustamist tuleb jätkata 1...2 nädalat pärast operatsiooni, seejärel vähendada annust järk-järgult vastavalt ravimi sisaldusele veres vastavalt kohalikele immunosupressiooni ravijuhistele, kuni on saavutatud soovituslik säilitusannus ligikaudu 2...6 mg/kg, mida manustatakse kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna.

Kui Sandimmun-i manustatakse koos teiste immunosupressantidega (nt koos kortikosteroididega või osana kolmik- või nelikravist), võib kasutada väiksemaid annuseid (nt esialgse ravina 3...6 mg/kg kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna).

#### *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 vahetul siirdamisjärgsel perioodil kuni 2 nädalat, enne kui minnakse üle suukaudsele säilitusravile Sandimmun-iga ööpäevases annuses ligikaudu 12,5 mg/kg, mida manustatakse kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna.

Säilitusravi tuleb jätkata vähemalt 3 kuud (ja eelistatavalt 6 kuud) enne annuse järk-järgulist vähendamist nullini, kui siirdamisest on möödunud üks aasta .

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

Seedetrakti häirete esinemise korral, mis võivad vähendada imendumist, võib olla vaja kasutada Sandimmun-i suuremaid annuseid või intravenoosset ravi Sandimmun-iga.

Mõnel patsiendil tekib transplantaat peremehe vastu reaktsioon pärast tsüklosporiinravi lõpetamist, kuid ravi taasalustamise järgselt saavutatakse tavaliselt soodsad tulemused. Sellistel juhtudel tuleb manustada esialgne suukaudne küllastusannus 10...12,5 mg/kg, millele järgneb eelnevalt tõhusaks osutunud säilitusannuse igapäevane suukaudne manustamine. Kergekujulise kroonilise transplantaat peremehe vastu reaktsiooni raviks tuleb kasutada Sandimmun-i väikeseid annuseid.

#### Siirdamisega mitteseotud näidustused

Kasutades Sandimmun-i 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 sobivat valemit. Kuna Sandimmun võib neerufunktsiooni halvendada, on oluline sage neerufunktsiooni hindamine. Kui e-GFR langeb algväärtusega võrreldes rohkem kui 25% rohkem kui ühel mõõtmisel, tuleb Sandimmun-i annust vähendada 25 kuni 50%. Kui e-GFR langus võrreldes algväärtusega ületab 35%, tuleb kaaluda suuremat Sandimmun-i annuse vähendamist. Need soovitused 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-iga lõpetada (vt lõik 4.4).

Nõutav on regulaarne vererõhu jälgimine.

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

Aeg-ajalt võib siirdamisega mitteseotud näidustuste korral olla vajalik tsüklosporiini sisalduse jälgimine veres. Näiteks kui Sandimmun-i manustatakse koos ainetega, mis mõjutavad tsüklosporiini farmakokineetikat või ebatavalise kliinilise vastuse 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 tsüklosporiini kasutuskogemusega arsti konsultatsioon.

Välja arvatud nägemist ohustava endogeense uveiidiga patsientidel ja nefrootilise sündroomiga lastel, ei tohi ööpäevane koguannus kunagi ületada 5 mg/kg.

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 efektiivne annus ei ole kooskõlas kehtestatud ohutusjuhistega, tuleb ravi Sandimmun-iga lõpetada.

#### *Endogeenne uveit*

Remissiooni saavutamiseks on soovitatav suukaudse algannusena manustada 5 mg/kg ööpäevas (kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna), kuni on saavutatud aktiivse soonkestapõletiku remissioon ja

nägemisteravuse paranemine. Refraktaarsetel juhtudel võib annust mõneks ajaks suurendada 7 mg/kg-ni ööpäevas.

Kui Sandimmun üksinda ei taga piisavat ravitulemust, võib esialgse remissiooni saavutamiseks või põletiku pärssimiseks lisada süsteemse kortikosteroidravina prednisolooni või samaväärset ravimit ööpäevastes annustes 0,2...0,6 mg/kg. Pärast 3 kuud võib kortikosteroidi annust langetada väikseima toimiva annuseni.

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

Enne immunosuppressantide kasutamist tuleb välistada infektsioonist tingitud uveiti.

#### *Nefrootiline sündroom*

Remissiooni saavutamiseks manustatakse soovitatav ööpäevane annus kaheks väiksemaks suukaudseks annuseks jaotatuna.

Kui neerufunktsioon (välja arvatud proteinuuria) 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-i kombineerimine väikeses annuses suukaudse kortikosteroidraviga on soovitatav juhul, kui ainult Sandimmun-i 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 paranemist, tuleb ravi Sandimmun-iga 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 väiksemaks annuseks jaotatuna. Kui toime ei ole piisav, võib taluvuse korral ööpäevast annust seejärel järk-järgult suurendada, kuid see ei tohi ületada 5 mg/kg. Täieliku toime saavutamiseks võib olla vaja ravi Sandimmun-iga jätkata kuni 12 nädalat.

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

Sandimmun-i võib manustada kombinatsioonis väikeses annuses kortikosteroidide ja/või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (MSPVAd) (vt lõik 4.4). Sandimmun-i 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-i ööpäevas kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna ning taluvuse korral on võimalus annust suurendada.

#### *Psoriaas*

Sandimmun-iga tohib alustada psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemusega arst. Selle haiguse variaabluse tõttu peab ravi olema individualiseeritud. Remissiooni saavutamiseks on soovitatav algannus 2,5 mg/kg ööpäevas, mida manustatakse suu kaudu kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna. Kui 1 kuu möödudes ei täheldata paranemist, võib ööpäevast annust järk-järgult suurendada, kuid see ei tohi ületada 5 mg/kg. Ravi tuleb lõpetada patsientidel, kellel 5 mg/kg ööpäevas manustamisel

6 nädala jooksul ei saavutata psoriaasikollete piisavat taandumist või kellel efektiivne annus ei ole kooskõlas kehtestatud ohutusjuhistega (vt lõik 4.4).

Esialgsete annuste 5 mg/kg ööpäevas kasutamine on õigustatud patsientidel, kelle seisund vajab kiiret paranemist. Kui on saavutatud rahuldav ravivastus, võib ravi Sandimmun-iga katkestada ning retsidiivi tekkimisel alustada ravi uuesti eelnevalt tõhusaks osutunud annuses. Mõnel patsiendil võib vajalikuks osutuda pidev säilitusravi.

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

#### *Atoopiline dermatiit*

Ravi Sandimmun-iga tohib alustada atoopilise dermatiidi diagnoosimise ja ravi kogemusega arst. Selle haiguse variaabluse tõttu peab ravi olema individualiseeritud. Soovitatav annusevahemik on 2,5...5 mg/kg ööpäevas, manustatuna kaheks väiksemaks suukaudseks annuseks jaotatuna. Kui algannusega 2,5 mg/kg ööpäevas ei saavutata piisavat ravivastust 2 nädala jooksul, võib ööpäevast annust kiiresti suurendada maksimaalselt 5 mg/kg-ni. Väga rasketel juhtudel on kiire ja piisava toime saavutamine tõenäolisem algannuse 5 mg/kg ööpäevas kasutamisel. Kui on saavutatud rahuldav ravivastus, tuleb annust järk-järgult vähendada ning võimalusel lõpetada ravi Sandimmun-iga. Retsidiivi tekkimisel võib teha täiendava ravikuuri Sandimmun-iga.

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

#### *Tsüklosporiini suukaudsete ravimvormide vahetamine*

Üleminek tsüklosporiini ühelt suukaudselt ravimvormilt teisele peab toimuma arsti järelevalve all, sealhulgas tuleb siirdamispatientidel 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 toime 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 alalõik täiendavate ettevaatusabinõude kohta siirdamisega mitteseotud näidustustel lõigus 4.4). Neerufunktsiooni häirega nefrootilise sündroomiga patsientidel ei tohi algannus ületada 2,5 mg/kg ööpäevas.

##### *Maksakahjustusega patsiendid*

Tsüklosporiin metaboliseerub ulatuslikult maksas. Maksakahjustusega patsientidel on kirjeldatud tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni hinnanguliselt 2 kuni 3-kordset suurenemist. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vaja annust vähendada, et ravimisisaldus veres püsiks soovitud sihtvahemikus (vt lõigud 4.4 ja 5.2) ning tsüklosporiini taset 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-i kasutada siirdamisega mitteseotud näidustustel, välja arvatud nefrootilise sündroomi raviks (vt lõik 4.4).

#### *Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)*

Sandimmun-i kasutamise kogemus eakatel on vähene.

Reumatoidartriidiga patsientidel läbi viidud tsüklosporiini kliinilistes uuringutes tekkis 65-aastastel või vanematel patsientidel ravi ajal suurema tõenäosusega süstoolne hüpertensioon ja pärast 3...4 kuud kestnud ravi oli neil suurema tõenäosusega seerumi kreatiniinisaldus suurenenud  $\geq 50\%$  algväärtusest.

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

#### Manustamisviis

Suukaudne

Sandimmun kapsleid tuleb neelata tervelt.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

Samaaegne kasutamine ravimitega, mis on multiravimi väljavoolu transportija P-glükoproteiini ja orgaanilisi anioone transportivate proteiinide (OATP) substraadid 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-i tohivad välja kirjutada ainult arstid, kellel on immunosupressiivse ravi kasutamise kogemus ja võimalused patsiendi adekvaatseks jälgimiseks (sh regulaarseks igakülgselt arstlikuks kontrolliks, 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 igakülgselt teavet.

#### Lümfoomid ja muud pahaloolumulised kasvaja

Sarnaselt teiste immunosupressantidega suureneb tsüklosporiini kasutamisel risk lümfoomide ja muude pahaloolumuliste (eriti naha-) kasvaja tekkeks. Suurem risk tundub olevat seotud pigem immunosupressiooni koormuse ja kestuse kui spetsiifiliste ravimite kasutamisega.

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

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

#### Infektsioonid

Sarnaselt teiste immunosupressantidega soodustab tsüklosporiin mitmesuguste bakteriaalsete, seen-, parasitaarsete ja viirusinfektsioonide teket, mis on sageli põhjustatud oportunistlike patogeenide



poolt. Tsüklosporiini saavatel patsientidel on täheldatud latentsete polüoomiviirusest tingitud infektsioonide aktiveerumist, mis võib viia polüoomiviirusega seotud nefropaatia (PVAN), eriti BK-viirus-nefropaatia (BKVN) või JC viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) tekkeni. Need haigused on sageli seotud suure immunosupressiivse üldkoormusega ning nendega tuleb diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada immunosupresseeritud patsientide puhul, kellel on halvenenud neerufunktsioon või tekkinud neuroloogilised sümptomid. Kirjeldatud on raskeid ja/või surmaga lõppenud tagajärgi. Rakendada tuleb efektiivseid ennetavaid ja ravimeetmeid, eriti pikaajalist immunosupressiivset mitmikravi saavatel patsientidel.

#### Nefrotoksilisus

Sandimmun-ravi ajal võib tekkida sage ja potentsiaalselt raske komplikatsioon, milleks on seerumi kreatiniini- ja ureasisalduse suurenemine. Need funktsionaalsed muutused on annusest sõltuvad ja esialgu pöörduvad, tavaliselt annuse vähendamise järgselt. Pikaajalise ravi ajal võivad mõnel patsiendil tekkida struktuuraalsed muutused neerudes (nt interstitsiaalne fibroos), mida neerusiirdamise 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 võib põhjustada ka seerumi bilirubiinisalduse ja maksaensüümide aktiivsuse annusest sõltuvaid pöörduvaid muutusi (vt lõik 4.8). Tsüklosporiiniga ravitud patsientidel on saadud teateid hepatotoksilisuse ja maksakahjustuse, sh kolestaasi, ikteruse, hepatiidi ja maksapuudulikkuse kohta. Enamikel juhtudel esinesid patsientidel olulised kaasuvad haigused, seisundid ja muud soodustavad tegurid, sh infektsioossed komplikatsioonid ja hepatotoksilise toimega ravimite samaaegne kasutamine. Mõnel juhul, peamiselt siirdamispatsientidel, on kirjeldatud surmlõpet (vt lõik 4.8). Vajalik on neeru- ja maksafunktsiooni näitajate hoolikas jälgimine ning kõrvalekallete puhul võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)

Eakatel patsientidel tuleb eriti hoolikalt jälgida neerufunktsiooni.

#### Tsüklosporiinisalduse jälgimine (vt lõik 4.2)

Sandimmun-i kasutamisel siirdamispatsientidel tuleb olulise ohutusabinõuna rutiinselt jälgida tsüklosporiini sisaldust veres. Tsüklosporiini sisalduse määramiseks täisveres on eelistatav kasutada spetsiifilistel monoklonaalsetel antikehadel põhinevaid meetodeid (lähteühendi määramiseks); kasutada võib ka kõrgefektiivset vedelikkromatograafiat (HPLC), mis samuti määrab lähteühendit. Plasma või seerumi kasutamisel tuleb järgida standardprotokolli (kellaaeg ja temperatuur). Maksasiirdamise patsientide esmaseks jälgimiseks tuleks kasutada monoklonaalseid antikehi või paralleelselt spetsiifilisi ja mittespetsiifilisi monoklonaalseid antikehi, tagamaks, et annus kindlustab piisava immunosupressiooni.

Mitte-siirdamispatsientidel on soovitatav aeg-ajalt jälgida tsüklosporiini sisaldust veres. Näiteks kui Sandimmun-i manustatakse koos ainetega, mis mõjutavad tsüklosporiini farmakokineetikat või ebatavalise kliinilise vastuse 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 näitab patsiendi üldseisundit. Seetõttu on need tulemused annuse määramisel vaid suunava iseloomuga, arvestades samaaegselt ka teisi kliinilisi ja laboratoorseid näitajaid.

#### Hüpertensioon

Ravi ajal Sandimmun-iga 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 Sandimmun on põhjustanud vere lipiididesisalduse pöörduvat vähest suurenemist, on soovitatav vere lipiididesisaldust määrata enne ravi alustamist ja pärast esimest ravikuud. Kui vere lipiididesisaldus on suurenenud, tuleb kaaluda rasvasisalduse piiramist toidus ja vajadusel annuse vähendamist.

#### Hüperkaleemia

Tsüklosporiini toimele 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.

#### Hüpomagneeseemia

Tsüklosporiini toimele kiireneb magneesiumi kliirens. See võib põhjustada sümptomaatilist hüpomagneeseemiat, eriti siirdamisaegsel perioodil. Seetõttu soovatakse siirdamisaegsel perioodil kontrollida seerumi magneesiumisisaldust, eriti neuroloogiliste sümptomite esinemisel. Vajadusel manustada magneesiumipreparaate.

#### Hüperurikeemia

Hüperurikeemiaga patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik.

#### Nõrgestatud elusvaktsiinid

Tsüklosporiinravi ajal 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-glükoproteiinide inhibeerimise või indutseerimise (vt lõik 4.5).

Nefrotoksilisust tuleb jälgida, kui alustatakse tsüklosporiinravi koos ainetega, mis suurendavad tsüklosporiini kontsentratsiooni või ainetega, millel on sünergiline toime nefrotoksilisusele (vt lõik 4.5).

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

Tsüklosporiin on CYP3A4, multiravim transporter P-glükoproteiini ja orgaaniliste anioon-transportvalkude (OATP) inhibiitor ja võib suurendada selliste samaaegselt manustatavate ainete plasmakontsentratsiooni, mis on selle ensüümi ja/või transporterite substraadid. Ettevaatlik peab olema selliste ravimite manustamisel koos tsüklosporiiniga või tuleks samaaegset kasutamist vältida (vt lõigud 4.5). Tsüklosporiin suurendab HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (statiinide) ekspositsiooni. Tsüklosporiiniga samaaegsel manustamisel tuleb statiinide annust vähendada ja teatud statiinidega tuleb samaaegset kasutamist vältida vastavalt antud toimeaine kohta kehtivatele soovitusetele. Statiinravi tuleks ajutiselt katkestada või lõpetada müopaatia sümptomitega patsientidel või patsientidel, kellel on tõsise neerukahjustuse riskifaktorid, sealhulgas rabdomüolüüsist põhjustatud neerupuudulikkus (vt lõik 4.5).

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

#### Erilised abiained: polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli

Sandimmun sisaldab polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli, mis võib põhjustada maoärritust ja kõhulahtisust.

#### Erilised abiained: etanool

Sandimmun sisaldab umbes 12 mahu% etanooli. Sandimmun-i 500 mg annus sisaldab 500 mg etanooli, mis on samaväärne umbes 15 ml õlle või 5 ml veiniga. See võib olla ohtlik alkohoolikute puhul ning sellega tuleb arvestada rasedate või imetavate naiste, samuti maksahaiguse või epilepsiaga patsientide puhul või kui patsient on laps.

#### Erilised abiained: Sorbitool

Kui teil esineb fruktoositalumatus, rääkige sellest oma arstile enne selle ravimi võtmist, kuna see sisaldab sorbitooli.

#### Täiendavad ettevaatusabinõud siirdamisega mitteseotud näidustuste puhul

Tsüklosporiini ei tohi manustada patsiendid, kellel on neerufunktsiooni häired (välja arvatud nefrootilise sündroomiga patsiendid, kellel on lubatava 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 algset neerufunktsiooni. Neerufunktsiooni tuleb annuse kohandamiseks sageli hinnata kogu ravi ajal (vt lõik 4.2).

#### Täiendavad ettevaatusabinõud endogeense uveidi korral

Sandimmun-i tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel on närvisüsteemi Behceti sündroom. Nendel patsientidel tuleb hoolikalt hinnata neuroloogilist staatust.

Sandimmun-i kasutamise kogemus endogeense uveiidiga lastel on vähene.

#### Täiendavad ettevaatusabinõud nefrootilise sündroomi korral

Ravieelselt halvenenud neerufunktsiooniga patsientide raviks tuleb esialgu kasutada 2,5 mg/kg ööpäevas ning neid patsiente tuleb väga hoolikalt jälgida.

Mõne patsiendi puhul võib olla raske avastada Sandimmun-ist tingitud neerufunktsiooni häireid nefrootilise sündroomiga seotud neerufunktsiooni muutuste tõttu. See selgitab, miks on Sandimmun-iga seostatud neerude struktuuralseid muutusi harva täheldatud ilma seerumi kreatiniinisalduse suurenemiseta. Neerubiopsiat tuleb kaaluda steroidtundliku minimaalsete muutustega nefropaatiaga patsientidel, kellel ravi Sandimmun-iga on kestnud üle 1 aasta.

Immunosuppressantidega (sh tsüklosporiiniga) ravitud nefrootilise sündroomiga patsientidel on vahetevahel kirjeldatud pahaloomuliste kasvajate (sh Hodgkini lümfoomi) teket.

#### Täiendavad ettevaatusabinõud reumatoidartriidi korral

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

Nagu ka muu pikaajalise immunosupressiivse ravi puhul, tuleb meeles pidada lümfoproliferatiivsete häirete suuremat tekkeriski. Eriti ettevaatlik peab olema Sandimmun-i kasutamisel kombinatsioonis metotreksaadiga mõlema ravimi nefrotoksilise toime tõttu.

#### Täiendavad ettevaatusabinõud psoriaasi korral

Ravi Sandimmun-iga on soovitatav lõpetada juhul, kui ravi ajal tekib hüpertensioon, mis ei allu vastavale ravile.

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

Sandimmun-i kasutamise kogemus psoriaasiga lastel on vähene.

Tsüklosporiini saavatel psoriaasiga patsientidel, nagu ka tavapärase immunosupressiivse ravi puhul, on kirjeldatud pahaloomuliste (eriti naha-) kasvajate teket. Nahakolletest, mis ei ole tüüpilised psoriaasile, kuid kahtlustatakse pahaloomulist või selle eelset protsessi, tuleb võtta biopsia enne Sandimmun-iga ravi alustamist. Pahaloomuliste või nende eelsete nahamuutustega patsiente tohib Sandimmun-iga ravida ainult pärast nahamuutuste vastavat ravi ning kui puuduvad muud eduka ravi võimalused.

Vähestel Sandimmun-iga ravitud psoriaasiga patsientidel on tekkinud lümfoproliferatiivsed häired, mis reageerisid ravi kohesele lõpetamisele.

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

#### Täiendavad ettevaatusabinõud atoopilise dermatiidi korral

Ravi Sandimmun-iga on soovitatav lõpetada juhul, kui ravi ajal tekib hüpertensioon, mis ei allu vastavale ravile.

Sandimmun-i kasutamise kogemus atoopilise dermatiidiga lastel on vähene.

Eakaid patsiente tuleks 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.

Tsüklosporiinravi ajal tekkivat lümfadenopaatiat tuleb regulaarselt jälgida.

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

Enne Sandimmun-iga ravi alustamist peab aktiivsel *herpes simplex*'i infektsioonil laskma paraneda, 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-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-i saavad patsiendid ei tohi saada samaaegset ultraviolet-B-kiirgust ega PUVA fotokemoterapiat.

#### Kasutamine lastel siirdamisega mitteseotud näidustustel

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

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Koostoimed ravimitega

Järgnevalt on loetletud need tsüklosporiini paljudest koostoimetest, mis on piisavalt tõestatud ja omavad kliinilist mõju.

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

Tsüklosporiin on samuti CYP3A4, paljude ravimite väljavoolu transportija P-glükoproteiini ja orgaanilisi anioone transportivate proteiinide (OATP) inhibiitor ning võib põhjustada samaaegselt kasutatavate ravimite, mis on selle ensüümi ja/või transportijate substraadid, plasmakontsentratsiooni suurenemist.

Ravimid, mis teadaolevalt vähendavad või suurendavad tsüklosporiini biosaadavust: Siirdamispatsientidel on vajalik sagedane tsüklosporiini kontsentratsiooni määramine ja vajadusel tsüklosporiini annuse kohandamine. Eriti kaasuvate ravimite määramisel või ärajätmisel. Mittesiirdamispatsientidel ei ole kontsentratsiooni ja kliinilise toime vaheline suhe nii hästi määratletud. Kui ravimit, mis teadaolevalt suurendab tsüklosporiini kontsentratsiooni, manustatakse sageli, on vajalik sage neerufunktsiooni hindamine ja hoolikas tsüklosporiiniga seotud kõrvaltoimete jälgimine võib olla asjakohasem kui kontsentratsiooni mõõtmine veres.

#### Tsüklosporiini kontsentratsiooni vähendavad ravimid

Kõik CYP3A4 ja/või P-glükoproteiini indutseerijad vähendavad tõenäoliselt tsüklosporiini kontsentratsiooni. Näited ravimitest, mis vähendavad tsüklosporiini taset: Barbituraadid, karbamasepiin, okskarbasepiin, fenütoiin; naftsilliin, intravenoosne sulfadimidiin, probukool, orlistat, hypericum perforatum (naistepuna), tiklopidiin, sulfiinpüraasoon, terbinafiin, bosentaan.

Tooteid, mille koostises on *Hypericum perforatum* (liht-naistepuna), ei tohi samaaegselt kasutada Sandimmun-iga, 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. Näited: Nikardipiin, metoklopramiid, suukaudsed kontratseptiivid, metüülprednisoloon (suur annus), allopurinool, sapphappe ja selle derivaadid, proteaasi inhibiitorid, imatiniib, kolhitsiin, nefasodoon.

**Makroliidantibiootikumid:** *Erütromütsiin* võib tõsta tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni 4 kuni 7-korda, mis viib mõnikord nefrotoksilisuseni. On teatatud, et *klaritromütsiin* kahekordistab tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni. *Asitromütsiin* suurendab tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni umbes 20%.

**Asoolid:** *Ketokonasool*, *flukonasool*, *itrakonasool* ja *vorikonasool* võivad tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni rohkem kui kahekordistada.

*Verapamiil* suurendab tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni veres 2 kuni 3-korda.

*Telapreviiriga* koosmanustamine viis tsüklosporiini tavapärase annuse plasmakontsentratsiooni (AUC) hinnanguliselt 4,64-kordse tõusuni.

*Amiodaroon* tõstab oluliselt tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni samaaegselt seerumi kreatiniinisalduse tõusuga. See koostoime võib ilmneda tükk aega pärast amiodarooni manustamise lõpetamist selle väga pika poolväärtusaja tõttu (umbes 50 päeva).

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

*Diltiaseem* (annuses 90 mg/päevas) võib tõsta tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni kuni 50%.

*Imatiniib* võib suurendada tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni ja  $C_{\max}$  umbes 20%.

#### Koostoimed toiduga

Greibi ja greibimahla samaaegsel tarvitamisel suureneb tsüklosporiini biosaadavus.

#### Suurenenud nefrotoksilisuse riskiga kombinatsioonid

Ettevaatlik peab olema tsüklosporiini kasutamisel koos teiste nefrotoksiliste toimeainetega, nagu nt: aminoglükosiidid (*sh gentamütsiin, tobramütsiin*), amfoteritsiin B, tsiprofloksatsiin, vankomütsiin, trimetoprim (+ sulfametoksasool); fibriinhappe derivaadid (nt besafibraat, fenofibraat); MSPVAd (*sh diklofenak, naprokseen, sulindak*); melfalaan, histamiini  $H_2$ -retseptorite antagonistid (nt tsimetidiin, ranitidiin); metotreksaat (vt lõik 4.4).

Samaaegsel kasutamisel koos ravimiga, millel võib olla sünergiline toime nefrotoksilisusele, tuleb neerufunktsiooni hoolikalt jälgida. Kui ilmneb oluline neerufunktsiooni halvenemine, tuleb samaaegselt manustatava ravimi annust vähendada või kaaluda alternatiivset ravi.

Nefrotoksilisuse ohu ja CYP3A4 ja/või P-gp vahendatud farmakokineetiliste interaktsioonide tõttu tuleks tsüklosporiini ja takroliimuse koosmanustamist vältida (vt lõik 4.4).

#### Tsüklosporiini toime teistele ravimitele

Tsüklosporiin on CYP3A4, multiravim transporter P-glükoproteiini ja orgaaniliste anioon-transportvalkude (OATP) inhibiitor. Tsüklosporiini manustamisel koos ravimitega, mis on CYP3A4, P-gp ja OATP substraadid, võib nende ravimite plasmakontsentratsioon tõusta.

Mõned näited on loetletud allpool:

Tsüklosporiin võib vähendada digoksiini, kolhitsiini, HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (statiinid) ja etoposiidi kliirensit. Kui mõnda nendest ravimitest kasutatakse koos tsüklosporiiniga, on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine, et märgata varakult ravimite toksilisuse sümptomeid. Toksilisuse esinemise korral on vajalik selle ravimi annuse vähendamine või manustamise lõpetamine. Tsüklosporiiniga koosmanustamisel tuleb statiinide annust vähendada ja vastavalt nende tootja soovitudele teatud statiinidega koosmanustamist vältida. Tsüklosporiiniga kooskasutamise tagajärjel tekkinud sagedamini kasutatavate statiinide plasmakontsentratsiooni muutused on tabelis 1. Statiinravi tuleks ajutiselt katkestada või lõpetada müopaatia sümptomitega patsientidel või patsientidel, kellel on tõsise neerukahjustuse riskifaktorid, sealhulgas rabdomüolüüsist põhjustatud neerupuudulikkus.

Tabel 1 Plasmakontsentratsiooni muutus sagedamini kasutatavate statiinide ja tsüklosporiini koosmanustamisel

| Statiin | Saadaolevad annused | Plasmakontsentratsioon i 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 *MSPVAsid*, mis läbivad esmase maksapassaaži vähesel määral (nt atsetüülsalitsüülhape), ei ole 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 retseptorite 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 ekspositsioon langes 35%. Tsüklosporiini ja bosentaani koosmanustamist ei soovitata (vt ülalpool lõik „Tsüklosporiini kontsentratsiooni vähendavad ravimid“ ja lõik 4.3).

*Ambriisentaani* ja tsüklosporiini korduvate annuste manustamisel tervetele vabatahtlikele suurenes ambriisentaani 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 tuleks nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist.

## Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet rottide ja küülikute reproduktiivsusele.

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

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

#### Imetamine

Tsüklosporiin eritub rinnapiima. Imetavate naiste puhul tuleb samuti arvestada Sandimmun-i ravimvormide etanoolisisaldusega (vt lõik 4.4). Sandimmun-iga 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 ravi kasu naisele.

#### Fertiilsus

Sandimmun-i toime kohta inimeste fertiilsusele on andmeid piiratud hulgal (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Puuduvad andmed Sandimmun-i toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

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

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

Intravenoosse manustamise järgselt on täheldatud anafülaktoidseid reaktsioone (vt lõik 4.4).

#### Infektsioonid ja infestatsioonid

Immunosupressiivset ravi, sh tsüklosporiini ja tsüklosporiini sisaldavaid raviskeeme saavatel patsientidel on suurem risk (viirus-, bakteriaalsete, seen-, parasitaarsete) infektsioonide tekkeks (vt lõik 4.4). Tekkida võivad nii generaliseerunud kui piirduvad infektsioonid. Ägeneda võivad ka olemasolevad infektsioonid ja polüoomiviirusinfektsioonide reaktiveerumine võib viia polüoomiviirusega seotud nefropaatia (PVAN) või JC-viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) tekkeni. Kirjeldatud on raskeid tagajärgi ja/või surmlõpet.



### Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (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-) kasvaja tekkeks. Pahaloomuliste kasvaja esinemissagedus suureneb ravi intensiivsuse ja kestuse suurenedes (vt lõik 4.4). Mõned pahaloomulised kasvaja võivad lõppeda surmaga.

### Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed (tabel 1) on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside andmebaasi järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed liigitatud esinemissageduse järgi, kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed esimesena. Igas esinemissageduse grupis 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 1: Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed**

#### **Vere ja lümfisüsteemi häired**

|           |                                                                             |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Sage      | Leukopeenia                                                                 |
| Aeg-ajalt | Trombotsütopeenia, aneemia                                                  |
| Harv      | Hemolüütilis-ureemiline sündroom, mikroangiopaatiline 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), sümptomid nagu krambid, segasus, desorientatsioon, reageerimisvõime vähenemine, agitatsioon, unetus, nägemishäired, kortikaalne pimedus, kooma, parees ja tserebellaarne ataksia |
| Harv      | Motoorne polüneuropaatia                                                                                                                                                                                                                                   |
| Väga harv | Nägemisnärvide diskid, sh papillödeem koos võimaliku nägemislangusega healoomulise intrakraniaalse rõhu tõusu tagajärjel                                                                                                                                   |
| Teadmata* | Migreen                                                                                                                                                                                                                                                    |

#### **Vaskulaarsed häired**

|           |               |
|-----------|---------------|
| Väga sage | Hüpertensioon |
| Sage      | Õhetus        |

#### **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* | Hepatotoksilisus ja maksakahjustus, sh kolestaas, ikterus, hepatiit ja maksapuudulikkus, mõnel juhul surmaga lõppev (vt lõik 4.4) |

#### **Naha ja nahaaluskoe kahjustused**

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

#### **Lihaskoe ja sidekoe kahjustused**

|      |                            |
|------|----------------------------|
| Sage | Lihaskrambid, lihaskrambid |
| Harv | Lihasnõrkus, müopaatia     |

#### **Neerude ja kuseteede häired**

|           |                                       |
|-----------|---------------------------------------|
| Väga sage | Neerufunktsiooni häired (vt lõik 4.4) |
|-----------|---------------------------------------|

## **Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired**

Harv Menstruaaltsükli häired, 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 tõelise nimetaja puudumise tõttu.

### Muud turuletulekujärgse kasutamise käigus täheldatud 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, nagu infektsioossed komplikatsioonid ja samaaegselt kasutatavad hepatotoksilise toimega ravimid. Mõningatel juhtudel (peamiselt siirdamispatientidel) on teatatud surmlõppest (vt lõik 4.4).

### Äge ja krooniline nefrotoksilisus

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

### Lapsed

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

## **4.9 Üleannustamine**

Tsüklosporiini suukaudne LD<sub>50</sub> hiirtel on 2329 mg/kg, rottidel 1480 mg/kg ja küülikutel >1000 mg/kg. Intravenoosne LD<sub>50</sub> 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 (umbes 150 mg/kg) suukaudsed annused on olnud talutavad suhteliselt väheste kliiniliste sümptomitega, nagu oksendamine, uimasus, peavalu, tahhükardia ja mõnedel patsientidel mõõdukalt raske pöörduv neerufunktsiooni kahjustus. Siiski on rasketest mürgistusnähtudest teatatud tsüklosporiini juhusliku parenteraalse üleannustamise järgselt enneaegsetel vastsündinutel.

### Ravi

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

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Tsüklosporiin (tuntud ka kui tsüklosporiin A) on tsükliline polüpeptiid, mis koosneb 11 aminohappest. See on tugev immunosupressant, mis loomadel pikendab naha, südame, neerude, pankrease, luuüdi, peensoole või kopsude allogeensete transplantaatide eluiga. Uuringud näitavad, et tsüklosporiin pärsib rakulisi reaktsioone, sh allotransplantaadi vastu suunatud immuunreaktsiooni,

hilist tüüpi naha ülitundlikkust, eksperimentaalset allergilist entsefalomüeliiti, Freundi adjuvantartriiti, transplantaat peremehe vastu reaktsiooni ning ka T-rakkudest sõltuvate antikehade produktsiooni. Rakutasandil pidurdab tsüklosporiin lümfokiinide, sh interleukiin-2 (T-rakkude kasvufaktor, TCGF) moodustumist ja vabanemist. Tsüklosporiin blokeerib rakutsükli  $G_0$  või  $G_1$  faasis olevaid puhkeolekus lümfotsüüte ja pidurdab antigeeni poolt vallandatud lümfokiinide vabanemist aktiveeritud T-rakkudest.

Kõik olemasolevad tõendid näitavad, et tsüklosporiinil on spetsiifiline ja pöörduv toime lümfotsüütidele. Erinevalt tsütostaatikumidest ei mõjuta ravim vereloomet ega fagotsüütide funktsiooni.

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

Lapsed: Tsüklosporiin on olnud efektiivne steroidtundliku nefrootilise sündroomi ravis.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Sandimmun-i suukaudse manustamise järgselt saavutatakse kõrgeim kontsentratsioon veres 1 kuni 6 tunniga. Absoluutne suukaudne biosaadavus Sandimmun-i manustamise järgselt on 20 kuni 50%. Tsüklosporiini imendumine on muutuv ja seda võib mõjutada toit. Sandimmun-i manustamisel koos suure rasvasisaldusega toiduga suurenes AUC  $C_{max}$  umbes 37%. Terapeutilise annuse vahemikus on kõrgeim kontsentratsioon vereplasmas ja plasmakontsentratsiooni/aja kõvera alune ala annusega proportsionaalsed; täisveres on suhe siiski mittelineaarne. Sandimmun-i suukaudne lahus ja pehmed želatiinkapslid on bioekvivalentsed. Inter- ja intraindividuaalne variaablus on vahemikus 18 kuni 74%.

### Jaotumine

Tsüklosporiin jaotub laialdaselt 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

Tsüklosporiini metaboliseerub ulatuslikult ligikaudu 15-ks metaboliidiks. Metabolism toimub peamiselt maksas tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) kaudu ja peamine metabolismitee sisaldab mono- ja dihidroksüleerimist ning N-demetüleerimist molekuli mitmetes positsioonides. Kõik seni tuvastatud metaboliidid sisaldavad algaine terviklikku peptiidstruktuuri; mõned omavad nõrka immunosupressiivset aktiivsust (kuni üks kümnendik muutmata ravimist).

### Eritumine

Tsüklosporiini terminaalse poolväärtusaja kohta esitatud andmed on väga erinevad, sõltuvalt kasutatud määramismeetodist ja uuritud patsientidest. Terminaalne poolväärtusaeg jäi vahemikku 6,3 tunnist tervetel vabatahtlikel kuni 20,4 tunnini raske maksahaigusega patsientidel. Eritumine toimub peamiselt sapi kaudu. Ainult 6% suukaudsest annusest eritub uriiniga ning vähem kui 1% muutumatul kujul (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Eritumise poolväärtusaeg neerusiirdamise patsientidel oli umbes 11 tundi, vahemikus 4-st kuni 25 tunnini.

### Patsientide erirühmad

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel läbi viidud uuringus moodustas süsteemne kliirens ligikaudu kaks kolmandikku normaalse neerufunktsiooniga patsientide keskmisest süsteemsest kliirensist.

Dialüüsiga eemaldati vähem kui 1% manustatud annusest.

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Maksakahjustusega patsientidel on täheldatud tsüklosporiini ekspositsiooni ligikaudu 2 kuni 3-kordset suurenemist. Biopsiaga kinnitatud tsirroosi ja raske maksakahjustusega 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 on manustatud Sandimmun-i või Sandimmun Neoral-i, on väga piiratud. 15-l neerusiirdamispatsiendil vanuses 3-16 aastat oli tsüklosporiini kliirens täisverest pärast Sandimmun-i intravenooset manustamist  $10,6 \pm 3,7$  ml/min/kg (analüüs: *Cyclo-trac specific RIA*). Uuringus, mis viidi läbi 7-l neerusiirdamispatsiendil vanuses 2-16 aastat, oli tsüklosporiini kliirens vahemikus 9,8 kuni 15,5 ml/min/kg. 9-l maksasiirdamispatsiendil vanuses 0,6-5,6 aastat oli kliirens  $9,3 \pm 5,4$  ml/min/kg (analüüs: HPLC). Võrreldes täiskasvanud siirdamispatsientide populatsiooniga, olid erinevused Sandimmun Neoral-i ja Sandimmun-i biosaadavuses lastel võrreldavad vaadeldud täiskasvanutega.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

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

Tsüklosporiini on testitud mitmetes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes ja ei ole leitud kliiniliselt olulist mutageensuse potentsiaali.

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu

Veevaba etanool

Interesterifitseeritud maisiõli

Rafineeritud maisiõli

#### Kapsli kest

Punane raudoksiid (E172)  
Titaaniumdioksiid (E 171)  
Glütserool 85%  
Spetsiaalne sorbitoolisiirup  
Želatiin

#### Kapsli sisu

Veevaba etanool  
Interesterifitseeritud maisiõli  
Rafineeritud maisiõli

#### Kapsli kest

Must raudoksiid (E172)  
Titaaniumdioksiid (E171)  
Glütserool 85%  
Spetsiaalne sorbitoolisiirup  
Želatiin

#### Kapsli sisu

Veevaba etanool  
Interesterifitseeritud maisiõli  
Rafineeritud maisiõli

#### Kapsli kest

Punane raudoksiid (E172)  
Titaaniumdioksiid (E171)  
Glütserool 85%  
Spetsiaalne sorbitoolisiirup  
Želatiin

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Kapsleid tuleb kuni kasutamiseni hoida blisterpakendis ja toatemperatuuril, mis ei ole kõrgem kui 30°C. 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 alumiiniumfooliumist alumisel ja ülemisel poolel.

[Täidetakse riiklikult]

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

{ Nimi ja aadress }

{tel}

{faks}

{e- post }

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

[Täidetakse riiklikult]

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

[Täidetakse riiklikult]

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

[Täidetakse riiklikult]

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav {Liikmesriik/Amet} kodulehel.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sandimmun ja sarnased nimetused (vt I lisa) 100 mg/ml suukaudne lahus  
[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 100 mg tsüklosporiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Etanool: 100 mg/ml. Sandimmun suukaudne lahus sisaldab 12,6 mahuprotsenti (% v/v) etanooli (10,0% m/v).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus

Selge või vähese väga peene sademega kollane kuni kollakaspruun lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Siirdamisega seotud näidustused

*Soliidorgani transplantatsioon*

Soliidorgani transplantatsiooni järgse äratõukereaktsiooni vältimine.

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

*Luuüdi siirdamine*

Allogeense luuüdi ja tüvirakkude siirdamise järgse äratõukereaktsiooni vältimine.

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

Siirdamisega mitteseotud näidustused

*Endogeenne uveiid*

Mitteinfektsioosse etioloogiaga nägemist ohustav intermediaarne või posterioorne uveiid, mille korral tavapärane ravi ei ole andnud tulemusi või on põhjustanud vastuvõetamatuid kõrvaltoimeid.

Behçet'i uveiid korduvate ägenemistega ja põletiku levimisel võrkkestale patsientidel, kellel ei ole neuroloogilisi sümptomeid.

*Nefrootiline sündroom*

Steroidtundlik ja steroidresistentne nefrootiline sündroom, mis on tingitud primaarsetest neerupäsmakeste haigustest, nagu minimaalsete muutustega nefropaatia, fokaalsegmentaarne glomeruloskleroos või membranoosne glomerulonefriit.

Sandimmun-i võib kasutada remissiooni saavutamiseks ja säilitamiseks. Seda võib kasutada ka steroididega saavutatud remissiooni säilitamiseks, võimaldades steroidravi lõpetada.

### *Reumatoidartriit*

Raske aktiivse reumatoidartriidi ravi.

### *Psoriaas*

Raske psoriaasi ravi patsientidel, kellel tavapärane ravi on sobimatu või ebaefektiivne.

### *Atoopiline dermatiit*

Sandimmun-i kasutamine on näidustatud raske atoopilise dermatiidiga patsientidel, kes vajavad süsteemset ravi.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

### Annustamine

Suukaudseks manustamiseks ette nähtud annusevahemikud on ainult soovituslikud.

Sandimmun-i ööpäevased annused tuleb manustada ööpäeva jooksul kaheks võrdseks annuseks jaotatuna. On soovitatav, et Sandimmun-i manustatakse iga päev samal ajal vastavalt söögikordadele.

Sandimmun-i tohib välja kirjutada ainult immunsupressioonravis ja/või organite siirdamises kogenud arst (või temaga tihedas koostöös).

### Siirdamine

#### *Soliidorgani transplantatsioon*

Ravi Sandimmun-iga tuleb alustada 12 tunni jooksul enne operatsiooni annusega 10...15 mg/kg, mida manustatakse kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna. Selle ööpäevase annuse manustamist tuleb jätkata 1...2 nädalat pärast operatsiooni, seejärel vähendada annust järk-järgult vastavalt ravimi sisaldusele veres vastavalt kohalikele immunosupressiooni ravijuhistele, kuni on saavutatud soovituslik säilitusannus ligikaudu 2...6 mg/kg, mida manustatakse kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna.

Kui Sandimmun-i manustatakse koos teiste immunosupressantidega (nt koos kortikosteroididega või osana kolmik- või nelikravist), võib kasutada väiksemaid annuseid (nt esialgse ravina 3...6 mg/kg kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna).

#### *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 vahetul siirdamisjärgsel perioodil kuni 2 nädalat, enne kui minnakse üle suukaudsele säilitusravile Sandimmun-iga ööpäevases annuses ligikaudu 12,5 mg/kg, mida manustatakse kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna.

Säilitusravi tuleb jätkata vähemalt 3 kuud (ja eelistatavalt 6 kuud) enne annuse järk-järgulist vähendamist nullini, kui siirdamisest on möödunud üks aasta.

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

Seedetrakti häirete esinemise korral, mis võivad vähendada imendumist, võib olla vaja kasutada Sandimmun-i suuremaid annuseid või intravenoosset ravi Sandimmun-iga.

Mõnel patsiendil tekib transplantaat peremehe vastu reaktsioon pärast tsüklosporiinravi lõpetamist, kuid ravi taasalustamise järgselt saavutatakse tavaliselt soodsad tulemused. Sellistel juhtudel tuleb manustada esialgne suukaudne küllastusannus 10...12,5 mg/kg, millele järgneb eelnevalt tõhusaks



osutunud säilitusannuse igapäevane suukaudne manustamine. Kergekujulise kroonilise transplantaat peremehe vastu reaktsiooni raviks tuleb kasutada Sandimmun-i väikeseid annuseid..

#### Siirdamisega mitteseotud näidustused

Kasutades Sandimmun-i 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 sobivat valemit. Kuna Sandimmun võib neerufunktsiooni halvendada, on oluline sage neerufunktsiooni hindamine. Kui e-GFR langeb algväärtusega võrreldes rohkem kui 25% rohkem kui ühel mõõtmisel, tuleb Sandimmun-i annust vähendada 25 kuni 50%. Kui e-GFR langus võrreldes algväärtusega ületab 35%, tuleb kaaluda Sandimmun-i annuse 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-iga lõpetada (vt lõik 4.4).

Nõutav on regulaarne vererõhu jälgimine.

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

Aeg-ajalt võib siirdamisega mitteseotud näidustuste korral olla vajalik tsüklosporiini sisalduse jälgimine veres. Näiteks kui Sandimmun-i manustatakse koos ainetega, mis mõjutavad tsüklosporiini farmakokineetikat või ebatavalise kliinilise vastuse 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 tsüklosporiini kasutuskogemusega arsti konsultatsioon.

Välja arvatud nägemist ohustava endogeense uveiidiga patsientidel ja nefrootilise sündroomiga lastel, ei tohi ööpäevane koguannus kunagi ületada 5 mg/kg.

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 efektiivne annus ei ole kooskõlas kehtestatud ohutusjuhistega, tuleb ravi Sandimmun-iga lõpetada.

#### *Endogeenne uveiid*

Remissiooni saavutamiseks on soovitatav suukaudse algannusena manustada 5 mg/kg ööpäevas (kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna), kuni on saavutatud aktiivse soonkestapõletiku remissioon ja nägemisteravuse paranemine. Refraktaarsetel juhtudel võib annust mõneks ajaks suurendada 7 mg/kg-ni ööpäevas.

Kui Sandimmun üksinda ei taga piisavat ravitulemust, võib esialgse remissiooni saavutamiseks või põletiku pärssimiseks lisada süsteemse kortikosteroidravina prednisolooni või samaväärset ravimit ööpäevastes annustes 0,2...0,6 mg/kg. Pärast 3 kuud võib kortikosteroidi annust 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 uveiti.

#### *Nefrootiline sündroom*

Remissiooni saavutamiseks manustatakse soovitatav ööpäevane annus kaheks väiksemaks suukaudseks annuseks jaotatuna.

Kui neerufunktsioon (välja arvatud proteinuuria) 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-i kombineerimine väikeses annuses suukaudse kortikosteroidraviga on soovitatav juhul, kui ainult Sandimmun-i 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 paranemist, tuleb ravi Sandimmun-iga 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 väiksemaks annuseks jaotatuna. Kui toime ei ole piisav, võib taluvuse korral ööpäevast annust seejärel järk-järgult suurendada, kuid see ei tohi ületada 5 mg/kg. Täieliku toime saavutamiseks võib olla vaja ravi Sandimmun-iga jätkata kuni 12 nädalat.

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

Sandimmun-i võib manustada kombinatsioonis väikeses annuses kortikosteroidide ja/või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (MSPVAd) (vt lõik 4.4). Sandimmun-i 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-i ööpäevas kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna ning taluvuse korral on võimalus annust suurendada.

#### *Psoriaas*

Ravi Sandimmun-iga tohib alustada psoriaasi diagnoosimise ja ravi kogemusega arst. Selle haiguse variaabluse tõttu peab ravi olema individualiseeritud. Remissiooni saavutamiseks on soovitatav algannus 2,5 mg/kg ööpäevas, mida manustatakse suu kaudu kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna. Kui 1 kuu möödudes ei täheldata paranemist, võib ööpäevast annust järk-järgult suurendada, kuid see ei tohi ületada 5 mg/kg. Ravi tuleb lõpetada patsientidel, kellel 5 mg/kg ööpäevas manustamisel 6 nädala jooksul ei saavutata psoriaasikollete piisavat taandumist või kellel efektiivne annus ei ole kooskõlas kehtestatud ohutusjuhistega (vt lõik 4.4).

Esialgsete annuste 5 mg/kg ööpäevas kasutamine on õigustatud patsientidel, kelle seisund vajab kiiret paranemist. Kui on saavutatud rahuldav ravivastus, võib ravi Sandimmun-iga katkestada ning retsidiivi tekkimisel alustada ravi uuesti eelnevalt tõhusaks osutunud annuses. Mõnel patsiendil võib vajalikuks osutuda pidev säilitusravi.

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

### *Atoopiline dermatiit*

Sandimmun-iga tohib alustada atoopilise dermatiidi diagnoosimise ja ravi kogemusega arst. Selle haiguse variaabluse tõttu peab ravi olema individualiseeritud. Soovitatav annusevahemik on 2,5...5 mg/kg ööpäevas, manustatuna kaheks väiksemaks suukaudseks annuseks jaotatuna. Kui algannusega 2,5 mg/kg ööpäevas ei saavutata piisavat ravivastust 2 nädala jooksul, võib ööpäevast annust kiiresti suurendada maksimaalselt 5 mg/kg-ni. Väga rasketel juhtudel on kiire ja piisava toime saavutamine tõenäolisem algannuse 5 mg/kg ööpäevas kasutamisel. Kui on saavutatud rahuldav ravivastus, tuleb annust järk-järgult vähendada ning võimalusel lõpetada ravi Sandimmun-iga. Retsidiivi tekkimisel võib teha täiendava ravikuuri Sandimmun-iga.

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

### *Tsüklosporiini suukaudsete ravimvormide vahetamine*

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

### *Neerukahjustusega patsiendid*

Kõik näidustused

Tsüklosporiini eritumine neerude kaudu on minimaalne ja neerukahjustus ei mõjuta oluliselt ravimi farmakokineetikat (vt lõik 5.2). Kuid ravimi nefrotoksilise toime 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 alalõik täiendavate ettevaatusabinõude kohta siirdamisega mitteseotud näidustustel lõigus 4.4). Neerufunktsiooni häirega nefrootilise sündroomiga patsientidel ei tohi algannus ületada 2,5 mg/kg ööpäevas.

### *Maksakahjustusega patsiendid*

Tsüklosporiin metaboliseerub ulatuslikult maksas. Maksakahjustusega patsientidel on kirjeldatud tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni hinnanguliselt 2 kuni 3-kordset suurenemist. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vaja annust vähendada, et ravimisisaldus veres püsiks soovitud sihtvahemikus (vt lõigud 4.4 ja 5.2) ning tsüklosporiini taset 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-i kasutada siirdamisega mitteseotud näidustustel, välja arvatud nefrootilise sündroomi raviks (vt lõik 4.4).

### *Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)*

Sandimmun-i kasutamise kogemus eakatel on vähene.

Reumatoidartriidiga patsientidel läbi viidud tsüklosporiini kliinilistes uuringutes tekkis 65-aastastel või vanematel patsientidel ravi ajal suurema tõenäosusega süstoolne hüpertensioon ja pärast 3...4 kuud kestnud ravi oli neil suurema tõenäosusega seerumi kreatiniinisaldus suurenenud  $\geq 50\%$  algväärtusest.

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

### Manustamisviis

#### Suukaudne

Sandimmun suukaudset lahust tuleb lahjendada klaasist (mitte plastikust) anumast külma šokolaadijoogi, piima, puuviljamahla või koolajoogiga. Vahetult enne kasutamist tuleb lahust korralikult segada ja ühekorraga juua. Võimaliku mõju tõttu tsütokroom P450-sõltuvalt ensüümsüsteemile, tuleb hoiduda greibimahla kasutamisest lahjendamiseks (vt lõik 4.5). Süstal ei tohi kokku puutuda lahustiga. Klaasi tuleb korralikult lahustiga loputada, et saada kätte terve annus. Süstalt ei tohi loputada, vaid selle välispind tuleb pühkida üle kuiva pabersalvrätiga, et eemaldada allesjäänud lahustitilgad (vt lõik 6.6).

*Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid*  
Ravimpreparaadi lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

Samaaegne kasutamine ravimitega, mis on multiravimi väljavoolu transportija P-glükoproteiini ja orgaanilisi anioone transportivate proteiinide (OATP) substraadid ja mille kõrgeenenud plasmakontsentratsioon seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega, näiteks bosentaan, dabigatraaneteksilaat ja aliskireen (vt lõik 4.5)

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Arstlik järelevalve

Sandimmun-i tohivad välja kirjutada ainult arstid, kellel on immunosupressiivse ravi kasutamise kogemus ja võimalused patsiendi adekvaatseks jälgimiseks (sh regulaarseks igakülgseks arstlikuks kontrolliks, 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 igakülgset teavet.

#### Lümfoomid ja muud pahaloolumulised kasvaja

Sarnaselt teiste immunosupressantidega suureneb tsüklosporiini kasutamisel risk lümfoomide ja muude pahaloolumuliste (eriti naha-) kasvaja tekkeks. Suurem risk tundub olevat seotud pigem immunosupressiooni koormuse ja kestuse kui spetsiifiliste ravimite kasutamisega.

Mitmed immunosupressantid (sh tsüklosporiin) sisaldavad raviskeemi tuleb seetõttu kasutada ettevaatlikult, sest see võib viia lümfoproliferatiivsete häirete ja soliidorganite kasvaja tekkeni, millest mõned on lõppenud surmaga.

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

#### Infektsioonid

Sarnaselt teiste immunosupressantidega soodustab tsüklosporiin mitmesuguste bakteriaalsete, seen-, parasitaarsete ja viirusinfektsioonide teket, mis on sageli põhjustatud oportunistlike patogeenide poolt. Tsüklosporiini saavatel patsientidel on täheldatud latentsete polüoomiviirusest tingitud infektsioonide aktiveerumist, mis võib viia polüoomiviirusega seotud nefropaatia (PVAN), eriti BK-viirus-nefropaatia (BKVN) või JC viirusega seotud progresseeruva multifokaalse

leukoentsefalopaatia (PML) tekkeni. Need haigused on sageli seotud suure immunosupressiivse üldkoormusega ning nendega tuleb diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada immunosupresseeritud patsientide puhul, kellel on halvenenud neerufunktsioon või tekkinud neuroloogilised sümptomid. Kirjeldatud on raskeid ja/või surmaga lõppenud tagajärgi. Rakendada tuleb efektiivseid ennetavaid ja ravimeetmeid, eriti pikaajalist immunosupressiivset mitmikravi saavatel patsientidel.

#### Nefrotoksilisus

Sandimmun-ravi ajal võib tekkida sage ja potentsiaalselt raske komplikatsioon, milleks on seerumi kreatiniini- ja ureasisalduse suurenemine. Need funktsionaalsed muutused on annusest sõltuvad ja esialgu pöörduvad, tavaliselt annuse vähendamise järgselt. Pikaajalise ravi ajal võivad mõnel patsiendil tekkida struktuuraalsed muutused neerudes (nt interstitsiaalne fibroos), mida neerusiirdamise 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 võib põhjustada ka seerumi bilirubiinisalduse ja maksaensüümide aktiivsuse annusest sõltuvaid pöörduvaid muutusi (vt lõik 4.8). Tsüklosporiiniga ravitud patsientidel on saadud teateid hepatotoksilisuse ja maksakahjustuse, sh kolestaasi, ikteruse, hepatiidi ja maksapuudulikkuse kohta. Enamikel juhtudel esinesid patsientidel olulised kaasuvad haigused, seisundid ja muud soodustavad tegurid, sh infektsioossed komplikatsioonid ja hepatotoksilise toimega ravimite samaaegne kasutamine. Mõnel juhul, peamiselt siirdamispatsientidel, on kirjeldatud surmlõpet (vt lõik 4.8). Vajalik on neeru- ja maksafunktsiooni näitajate hoolikas jälgimine ning kõrvalekallete puhul võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)

Eakatel patsientidel tuleb eriti hoolikalt jälgida neerufunktsiooni.

#### Tsüklosporiinisalduse jälgimine (vt lõik 4.2)

Sandimmun-i kasutamisel siirdamispatsientidel tuleb olulise ohutusabinõuna rutiinselt jälgida tsüklosporiini sisaldust veres. Tsüklosporiini sisalduse määramiseks täisveres on eelistatav kasutada spetsiifilistel monoklonaalsetel antikehadel põhinevaid meetodeid (lähteühendi määramiseks); kasutada võib ka kõrgefektiivset vedelikkromatograafiat (HPLC), mis samuti määrab lähteühendit. Plasma või seerumi kasutamisel tuleb järgida standardprotokolli (kellaaeg ja temperatuur). Maksasiirdamise patsientide esmaseks jälgimiseks tuleks kasutada monoklonaalseid antikehi või paralleelselt spetsiifilisi ja mittespetsiifilisi monoklonaalseid antikehi, tagamaks, et annus kindlustab piisava immunosupressiooni.

Mitte-siirdamispatsientidel on soovitatav aeg-ajalt jälgida tsüklosporiini sisaldust veres. Näiteks kui Sandimmun-i manustatakse koos ainetega, mis mõjutavad tsüklosporiini farmakokineetikat või ebatavalise kliinilise vastuse 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 näitab patsiendi üldseisundit. Seetõttu on need tulemused annuse määramisel vaid suunava iseloomuga, arvestades samaaegselt ka teisi kliinilisi ja laboratoorseid näitajaid.

#### Hüpertensioon

Ravi ajal Sandimmun-iga 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 Sandimmun on põhjustanud vere lipiididesisalduse pöörduvat vähest suurenemist, on soovitatav vere lipiididesisaldust määrata enne ravi alustamist ja pärast esimest ravikuud. Kui vere

lipiididesisaldus on suurenenud, tuleb kaaluda rasvasisalduse piiramist toidus ja vajadusel annuse vähendamist.

#### Hüperkaleemia

Tsüklosporiini toimet 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.

#### Hüpomagneeseemia

Tsüklosporiini toimet kiireneb magneesiumi kliirens. See võib põhjustada sümptomaatilist hüpomagneeseemiat, eriti siirdamisaegsel perioodil. Seetõttu soovitatakse siirdamisaegsel perioodil kontrollida seerumi magneesiumisisaldust, eriti neuroloogiliste sümptomite esinemisel. Vajadusel manustada magneesiumipreparaate.

#### Hüperurikeemia

Hüperurikeemiaga patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik.

#### Nõrgestatud elusvaktsiinid

Tsüklosporiinravi ajal 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-glükoproteiinide inhibeerimise või indutseerimise (vt lõik 4.5).

Nefrotoksilisust tuleb jälgida, kui alustatakse tsüklosporiinravi koos ainetega, mis suurendavad tsüklosporiini kontsentratsiooni või ainetega, millel on sünergiline toime nefrotoksilisusele (vt lõik 4.5).

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

Tsüklosporiin on CYP3A4, multiravim transporter P-glükoproteiini ja orgaaniliste anioon-transportvalgude (OATP) inhibiitor ja võib suurendada selliste samaaegselt manustatavate ainete plasmakontsentratsiooni, mis on selle ensüümi ja/või transporterite substraadid. Ettevaatlik peab olema selliste ravimite manustamisel koos tsüklosporiiniga või tuleks samaaegset kasutamist vältida (vt lõigud 4.5). Tsüklosporiin suurendab HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (statiinide) ekspositsiooni. Tsüklosporiiniga samaaegsel manustamisel tuleb statiinide annust vähendada ja teatud statiinidega tuleb samaaegset kasutamist vältida vastavalt antud toimeaine kohta kehtivatele soovistele. Statiinravi tuleks ajutiselt katkestada või lõpetada müopaatia sümptomitega patsientidel või patsientidel, kellel on tõsise neerukahjustuse riskifaktorid, sealhulgas rabdomüolüüsist põhjustatud neerupuudulikkus (vt lõik 4.5).

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

#### Erilised abiained: polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli

Sandimmun sisaldab polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli, mis võib põhjustada maoärritust ja kõhulahtisust.

#### Erilised abiained: etanool

Sandimmun sisaldab umbes 12 mahu% etanooli. Sandimmun-i 500 mg annus sisaldab 500 mg etanooli, mis on samaväärne umbes 15 ml õlle või 5 ml veiniga. See võib olla ohtlik alkohoolikute puhul ning sellega tuleb arvestada rasedate või imetavate naiste, samuti maksahaiguse või epilepsiaga patsientide puhul või kui patsient on laps.

#### Täiendavad ettevaatusabinõud siirdamisega mitteseotud näidustuste puhul

Tsüklosporiini ei tohi manustada patsiendil, kellel on neerufunktsiooni häired (välja arvatud nefrootilise sündroomiga patsiendid, kellel on lubatava 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 algset neerufunktsiooni. Neerufunktsiooni tuleb annuse kohandamiseks sageli hinnata kogu ravi ajal (vt lõik 4.2).

#### Täiendavad ettevaatusabinõud endogeense uveiidi korral

Sandimmun-i tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel on närvisüsteemi Behceti sündroom. Nendel patsientidel tuleb hoolikalt hinnata neuroloogilist staatust.

Sandimmun-i kasutamise kogemus endogeense uveiidiga lastel on vähene.

#### Täiendavad ettevaatusabinõud nefrootilise sündroomi korral

Ravieelselt halvenenud neerufunktsiooniga patsientide raviks tuleb esialgu kasutada 2,5 mg/kg ööpäevas ning neid patsiente tuleb väga hoolikalt jälgida.

Mõne patsiendi puhul võib olla raske avastada Sandimmun-ist tingitud neerufunktsiooni häireid nefrootilise sündroomiga seotud neerufunktsiooni muutuste tõttu. See selgitab, miks on Sandimmun-iga seostatud neerude struktuuralseid muutusi harva täheldatud ilma seerumi kreatiniinisalduse suurenemiseta. Neerubiopsiat tuleb kaaluda steroidtundliku minimaalsete muutustega nefropaatiaga patsientidel, kellel ravi Sandimmun-iga on kestnud üle 1 aasta.

Immunosuppressantidega (sh tsüklosporiiniga) ravitud nefrootilise sündroomiga patsientidel on vahetevahel kirjeldatud pahaloomuliste kasvajate (sh Hodgkini lümfoomi) teket.

#### Täiendavad ettevaatusabinõud reumatoidartriidi korral

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

Nagu ka muu pikaajalise immunosupressiivse ravi puhul, tuleb meeles pidada lümfoproliferatiivsete häirete suuremat tekkeriski. Eriti ettevaatlik peab olema Sandimmun-i kasutamisel kombinatsioonis metotreksaadiga mõlema ravimi nefrotoksilise toime tõttu.

#### Täiendavad ettevaatusabinõud psoriaasi korral

Ravi Sandimmun-iga on soovitatav lõpetada juhul, kui ravi ajal tekib hüpertensioon, mis ei allu vastavale ravile.

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

Sandimmun-i kasutamise kogemus psoriaasiga lastel on vähene.

Tsüklosporiini saavatel psoriaasiga patsientidel, nagu ka tavapärase immunosupressiivse ravi puhul, on kirjeldatud pahaloomuliste (eriti naha-) kasvajate teket. Nahakolletest, mis ei ole tüüpilised psoriaasile, kuid kahtlustatakse pahaloomulist või selle eelset protsessi, tuleb võtta biopsia enne

Sandimmun-iga ravi alustamist. Pahaloomuliste või nende eelsete nahamuutustega patsiente tohib Sandimmun-iga ravida ainult pärast nahamuutuste vastavat ravi ning kui puuduvad muud eduka ravi võimalused.

Vähestel Sandimmun-iga ravitud psoriaasiga patsientidel on tekkinud lümfoproliferatiivsed häired, mis reageerisid ravi kohesele lõpetamisele.

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

#### Täiendavad ettevaatusabinõud atoopilise dermatiidi korral

Ravi Sandimmun-iga on soovitatav lõpetada juhul, kui ravi ajal tekib hüpertensioon, mis ei allu vastavale ravile.

Sandimmun-i kasutamise kogemus atoopilise dermatiidiga lastel on vähene.

Eakaid patsiente tuleks 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.

Tsüklosporiinravi ajal tekkivat lümfadenopaatiat tuleb regulaarselt jälgida.

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

Enne Sandimmun-iga ravi alustamist peab aktiivsel *herpes simplex*'i infektsioonil laskma paraneda, 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-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-i saavad patsiendid ei tohi saada samaaegset ultraviolet-B-kiirgust ega PUVA fotokemoteraapiat.

#### Kasutamine lastel siirdamisega mitteseotud näidustustel

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

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Koostoimed ravimitega

Järgnevalt on loetletud need tsüklosporiini paljudest koostoimetest, mis on piisavalt tõestatud ja omavad kliinilist mõju.

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



Tsüklosporiin on samuti CYP3A4, paljude ravimite väljavoolu transportija P-glükoproteiini ja orgaanilisi anioone transportivate proteiinide (OATP) inhibiitor ning võib põhjustada samaaegselt kasutatavate ravimite, mis on selle ensüümi ja/või transportijate substraadid, plasmakontsentratsiooni suurenemist.

Ravimid, mis teadaolevalt vähendavad või suurendavad tsüklosporiini biosaadavust: Siirdamispatsientidel on vajalik sagedane tsüklosporiini kontsentratsiooni määramine ja vajadusel tsüklosporiini annuse kohandamine. Eriti kaasuvate ravimite määramisel või ärajätmisel. Mittesiirdamispatsientidel ei ole kontsentratsiooni ja kliinilise toime vaheline suhe nii hästi määratletud. Kui ravimit, mis teadaolevalt suurendab tsüklosporiini kontsentratsiooni, manustatakse sageli, on vajalik sage neerufunktsiooni hindamine ja hoolikas tsüklosporiiniga seotud kõrvaltoimete jälgimine võib olla asjakohasem kui kontsentratsiooni mõõtmine veres.

#### Tsüklosporiini kontsentratsiooni vähendavad ravimid

Kõik CYP3A4 ja/või P-glükoproteiini indutseerijad vähendavad tõenäoliselt tsüklosporiini kontsentratsiooni. Näited ravimitest, mis vähendavad tsüklosporiini taset:

*Barbituraadid, karbamasepiin, okskarbasepiin, fenütoiin; naftsilliin, intravenoosne sulfadimidiin, probukool, orlistat, hypericum perforatum (naistepuna), tiklopidiin, sulfiinpüraasoon, terbinafiin, bosentaan.*

Tooteid, mille koostises on *Hypericum perforatum* (liht-naistepuna), ei tohi samaaegselt kasutada Sandimmun-iga, 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. Näited: Nikardipiin, metoklopramiid, suukaudsed kontratseptiivid, metüülprednisoloon (suur annus), allopurinool, sapphappe ja selle derivaadid, proteaasi inhibiitorid, imatiniib, kolhitsiin, nefasodoon.

*Makroliidantibiootikumid: Erütromütsiin* võib tõsta tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni 4 kuni 7-korda, mis viib mõnikord nefrotoksilisuseni. On teatatud, et *klaritromütsiin* kahekordistab tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni. *Asitromütsiin* suurendab tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni umbes 20%.

*Asoolid: Ketokonasool, flukonasool, itrakonasool ja vorikonasool* võivad tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni rohkem kui kahekordistada.

*Verapamiil* suurendab tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni veres 2 kuni 3-korda.

*Telapreviiriga* koosmanustamine viis tsüklosporiini tavapärase annuse plasmakontsentratsiooni (AUC) hinnanguliselt 4,64-kordse tõusuni.

*Amiodaroon* tõstab oluliselt tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni samaaegselt seerumi kreatiniinisalduse tõusuga. See koostoime võib ilmneda tükk aega pärast amiodarooni manustamise lõpetamist selle väga pika poolväärtusaja tõttu (umbes 50 päeva).

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

*Diltiaseem* (annuses 90 mg/päevas) võib tõsta tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni kuni 50%.

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

#### Koostoimed toiduga

Greibi ja greibimahla samaaegsel tarvitamisel suureneb tsüklosporiini biosaadavus.

#### Suurenenud nefrotoksilisuse riskiga kombinatsioonid

Ettevaatlik peab olema tsüklosporiini kasutamisel koos teiste nefrotoksiliste toimeainetega, nagu nt: aminoglükosiidid (sh gentamütsiin, tobramütsiin), amfoteritsiin B, tsiprofloksatsiin, vankomütsiin, trimetoprim (+ sulfametoksasool); fibriinhappe derivaadid (nt besafibraat, fenofibraat); MSPVAd (sh diklofenak, naprokseen, sulindak); melfalaan, histamiini  $H_2$ -retseptorite antagonistid (nt tsimetidiin, ranitidiin); metotreksaat (vt lõik 4.4).

Samaaegsel kasutamisel koos ravimiga, millel võib olla sünergiline toime nefrotoksilisusele, tuleb neerufunktsiooni hoolikalt jälgida. Kui ilmneb oluline neerufunktsiooni halvenemine, tuleb samaaegselt manustatava ravimi annust vähendada või kaaluda alternatiivset ravi.

Nefrotoksilisuse ohu ja CYP3A4 ja/või P-gp vahendatud farmakokineetiliste interaktsioonide tõttu tuleks tsüklosporiini ja takroliimuse koosmanustamist vältida (vt lõik 4.4).

#### Tsüklosporiini toime teistele ravimitele

Tsüklosporiin on CYP3A4, multiravim transporter P-glükoproteiini ja orgaaniliste anioon-transportvalkude (OATP) inhibiitor. Tsüklosporiini manustamisel koos ravimitega, mis on CYP3A4, P-gp ja OATP substraadid, võib nende ravimite plasmakontsentratsioon tõusta.

Mõned näited on loetletud allpool:

Tsüklosporiin võib vähendada digoksiini, kolhitsiini, HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (statiinid) ja etoposiidi kliirensit. Kui mõnda nendest ravimetest kasutatakse koos tsüklosporiiniga, on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine, et märgata varakult ravimite toksilisuse sümptomeid. Toksilisuse esinemise korral on vajalik selle ravimi annuse vähendamine või manustamise lõpetamine. Tsüklosporiiniga koosmanustamisel tuleb statiinide annust vähendada ja vastavalt nende tootja soovitudele teatud statiinidega koosmanustamist vältida. Tsüklosporiiniga kooskasutamise tagajärjel tekkinud sagedamini kasutatavate statiinide plasmakontsentratsiooni muutused on tabelis 1. Statiinravi tuleks ajutiselt katkestada või lõpetada müopaatia sümptomitega patsientidel või patsientidel, kellel on tõsise neerukahjustuse riskifaktorid, sealhulgas rabdomüolüüsist põhjustatud neerupuudulikkus.

Tabel 1 Plasmakontsentratsiooni muutus sagedamini kasutatavate statiinide ja tsüklosporiini koosmanustamisel

| Statiin       | Saadaolevad annused | Plasmakontsentratsioon i 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 *MSPVAsid*, mis läbivad esmase maksapassaaži vähesel määral (nt atsetüülsalitsüülhape), ei ole 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 retseptorite 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 ekspositsioon langes 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 tuleks nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist.

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet rottide ja küülikute reproduktiivsusele.

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

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

#### Imetamine

Tsüklosporiin eritub rinnapiima. Imetavate naiste puhul tuleb samuti arvestada Sandimmun ravimvormide etanoolisisaldusega (vt lõik 4.4). Sandimmun iga 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 ravi kasu naisele.

#### Fertiilsus

Sandimmun-i toime kohta inimeste fertiilsusele on andmeid piiratud hulgal (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Puuduvad andmed Sandimmun-i toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

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

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

Intravenoosse manustamise järgselt on täheldatud anafülaktoidseid reaktsioone (vt lõik 4.4).

#### Infektsioonid ja infestatsioonid

Immunosupressiivset ravi, sh tsüklosporiini ja tsüklosporiini sisaldavaid raviskeeme saavatel patsientidel on suurem risk (viirus-, 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 leukoentsefalopaatia (PML) tekkeni. Kirjeldatud on raskeid tagajärgi ja/või surmlõpet.

#### Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (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-) kasvaja tekkeks. Pahaloomuliste kasvaja esinemissagedus suureneb ravi intensiivsuse ja kestuse suurenedes (vt lõik 4.4). Mõned pahaloomulised kasvaja võivad lõppeda surmaga.

#### Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed (tabel 1) on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside andmebaasi järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed liigitatud esinemissageduse

järgi, kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed esimesena. Igas esinemissageduse grupis 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 1: Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed**

**Vere ja lümfisüsteemi häired**

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

**Ainevahetus- ja toitumishäired**

|           |                                                                       |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------|
| Väga sage | Hüperlipideemia                                                       |
| Sage      | Hüperglükeemia, isutus, hüperurikeemia, hüperkaleemia, hüpomagneesium |

**Närvisüsteemi häired**

|           |                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Väga sage | Treemor, peavalu                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sage      | Krambid, paresteesia                                                                                                                                                                                                                                       |
| Aeg-ajalt | Entsefalopaatia, sh pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES), sümptomid nagu krambid, segasus, desorientatsioon, reageerimisvõime vähenemine, agitatsioon, unetus, nägemishäired, kortikaalne pimedus, kooma, parees ja tserebellaarne ataksia |
| Harv      | Motoorne polüneuropaatia                                                                                                                                                                                                                                   |
| Väga harv | Nägemisnärvi diski turse, sh papillödeem koos võimaliku nägemislangusega healoomulise intrakraniaalse rõhu tõusu tagajärjel                                                                                                                                |
| Teadmata* | Migreen                                                                                                                                                                                                                                                    |

**Vaskulaarsed häired**

|           |               |
|-----------|---------------|
| Väga sage | Hüpertensioon |
| Sage      | Õhetus        |

**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* | Hepatotoksilisus ja maksakahjustus, sh kolestaas, ikterus, hepatiit ja maksapuudulikkus, mõnel juhul surmaga lõppev (vt lõik 4.4) |

**Naha ja nahaaluskoe kahjustused**

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

**Lihaskoe ja sidekoe kahjustused**

|      |                            |
|------|----------------------------|
| Sage | Lihaskrambid, lihaskrambid |
| Harv | Lihasnõrkus, müopaatia     |

**Neerude ja kuseteede häired**

|           |                                       |
|-----------|---------------------------------------|
| Väga sage | Neerufunktsiooni häired (vt lõik 4.4) |
|-----------|---------------------------------------|

**Reproduktiivse süsteemi ja rindade häired**

|      |                                       |
|------|---------------------------------------|
| Harv | Menstruaaltsükli häired, 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 tõelise nimetaja puudumise tõttu.

Muud turuletulekujärgse kasutamise käigus täheldatud 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, nagu infektsioossed komplikatsioonid ja samaaegselt kasutatavad hepatotoksilise toimega ravimid. Mõningatel juhtudel (peamiselt siirdamispatientidel) on teatatud surmlõppes (vt lõik 4.4).

#### Äge ja krooniline nefrotoksilisus

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

#### Lapsed

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

### **4.9 Üleannustamine**

Tsüklosporiini suukaudne LD<sub>50</sub> hiirtel on 2329 mg/kg, rottidel 1480 mg/kg ja küülikutel >1000 mg/kg. Intravenoosne LD<sub>50</sub> 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 (umbes 150 mg/kg) suukaudsed annused on olnud talutavad suhteliselt väheste kliiniliste sümptomitega, nagu oksendamine, uimasus, peavalu, tahhükardia ja mõnedel patsientidel mõõdukalt raske pöörduv neerufunktsiooni kahjustus. Siiski on rasketest mürgistusnähtudest teatatud tsüklosporiini juhusliku parenteraalse üleannustamise järgselt enneaegsetel vastsündinutel.

#### Ravi

Kõikidel üleannustamise juhtudel tuleb rakendada üldtoetavaid meetmeid ja sümptomaatilist ravi. Oksendamise esilekutsumisest ja maoloputusest võib olla abi esimestel tundidel pärast ravimi suukaudset manustamist. Tsüklosporiin on ole olulisel määral dialüüsitar, samuti ei ole ravim hästi eemaldatav aktiivsöega 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 aminohappest. See on tugev immunosupressant, mis loomadel pikendab naha, südame, neerude, pankrease, luuüdi, peensoole või kopsude allogeensete transplantaatide eluiga. Uuringud näitavad, et tsüklosporiin pärsib rakulisi reaktsioone, sh allotransplantaadi vastu suunatud immuunreaktsiooni, hilist tüüpi naha ülitundlikkust, eksperimentaalset allergilist entsefalomüeliiti, Freundi adjuvantartriiti, transplantaat peremehe vastu reaktsiooni ning ka T-rakkudest sõltuvate antikehade produktsiooni. Rakutasandil pidurdab tsüklosporiin lümfokiinide, sh interleukiin-2 (T-rakkude kasvufaktor, TCGF) moodustumist ja vabanemist. Tsüklosporiin blokeerib rakutsükli G<sub>0</sub> või G<sub>1</sub> faasis olevaid puhkeolekus lümfotsüüte ja pidurdab antigeeni poolt vallandatud lümfokiinide vabanemist aktiveeritud T-rakkudest.

Kõik olemasolevad tõendid näitavad, et tsüklosporiinil on spetsiifiline ja pöörduv toime lümfotsüütidele. Erinevalt tsütostaatikumidest ei mõjuta ravim vereloomet ega fagotsüütide funktsiooni.

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

Lapsed: Tsüklosporiin on olnud efektiivne steroidtundliku nefrootilise sündroomi ravis.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Sandimmun-i suukaudse manustamise järgselt saavutatakse kõrgeim kontsentratsioon veres 1 kuni 6 tunniga. Absoluutne suukaudne biosaadavus Sandimmun-i manustamise järgselt on 20 kuni 50%. Tsüklosporiini imendumine on muutuv ja seda võib mõjutada toit. Sandimmun-i manustamisel koos suure rasvasisaldusega toiduga suurenes AUC  $C_{max}$  umbes 37%. Terapeutilise annuse vahemikus on kõrgeim kontsentratsioon vereplasmas ja plasmakontsentratsiooni/aja kõvera alune ala annusega proportsionaalsed; täisveres on suhe siiski mittelineaarne. Sandimmun suukaudne lahus ja pehmed želatiinkapslid on bioekvivalentsed. Inter- ja intraindividuaalne variaablus on vahemikus 18 kuni 74%.

### Jaotumine

Tsüklosporiin jaotub laialdaselt 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

Tsüklosporiini metaboliseerub ulatuslikult ligikaudu 15-ks metaboliidiks. Metabolism toimub peamiselt maksas tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) kaudu ja peamine metabolismitee sisaldab mono- ja dihidroksüleerimist ning N-demetüleerimist molekuli mitmetes positsioonides. Kõik seni tuvastatud metaboliidid sisaldavad algaine terviklikku peptiidstruktuuri; mõned omavad nõrka immunosupressiivset aktiivsust (kuni üks kümnendik muutmata ravimist).

### Eritumine

Tsüklosporiini terminaalse poolväärtusaja kohta esitatud andmed on väga erinevad, sõltuvalt kasutatud määramismeetodist ja uuritud patsientidest. Terminaalne poolväärtusaeg jäi vahemikku 6,3 tunnist tervetel vabatahtlikel kuni 20,4 tunnini raske maksahaigusega patsientidel. Eritumine toimub peamiselt sapi kaudu. Ainult 6% suukaudsest annusest eritub uriiniga ning vähem kui 1% muutumatul kujul (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Eritumise poolväärtusaeg neerusiirdamise patsientidel oli umbes 11 tundi, vahemikus 4-st kuni 25 tunnini.

### Patsientide erirühmad

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel läbi viidud uuringus moodustas süsteemne kliirens ligikaudu kaks kolmandikku normaalse neerufunktsiooniga patsientide keskmisest süsteemsest kliirensist. Dialüüsiga eemaldati vähem kui 1% manustatud annusest.

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Maksakahjustusega patsientidel on täheldatud tsüklosporiini ekspositsiooni ligikaudu 2 kuni 3-kordset suurenemist. Biopsiaga kinnitatud tsirroosi ja raske maksakahjustusega 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 on manustatud Sandimmun Neoral-i või Sandimmun-i, on väga piiratud. 15-l neerusiirdamispatsiendil vanuses 3-16 aastat oli tsüklosporiini kliirens täisverest pärast Sandimmun-i intravenooset manustamist  $10,6 \pm 3,7$  ml/min/kg (analüüs: *Cyclo-trac specific RIA*). Uuringus, mis viidi läbi 7-l neerusiirdamispatsiendil vanuses 2-16 aastat, oli tsüklosporiini kliirens vahemikus 9,8 kuni 15,5 ml/min/kg. 9-l maksasiirdamispatsiendil vanuses 0,6-5,6 aastat oli kliirens  $9,3 \pm 5,4$  ml/min/kg (analüüs: HPLC). Võrreldes täiskasvanud siirdamispatsientide populatsiooniga, olid erinevused Sandimmun Neoral-i ja Sandimmun-i biosaadavuses lastel võrreldavad vaadeldud täiskasvanutega.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

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

Tsüklosporiini on testitud mitmetes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes ja ei ole leitud kliiniliselt olulist mutageensuse potentsiaali.

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Veevaba etanool  
Interesterifitseeritud maisiõli  
Rafineeritud maisiõli

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**



Suukaudset lahust ei tohi hoida külmkapis. Seda võib hoida toatemperatuuril kuni 30°C. Esineda võib vähene sade, mis ei mõjuta ravimi efektiivsust ega ohutust. Pärast pudeli avamist tuleb sisu ära kasutada 2 kuu jooksul.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

50 ml merevaikklaasist pudelid, millel on alumiiniumist kattekork ja kummikork. Pakendisse kuulub ka dosaatori komplekt.

[Täidetakse riiklikult]

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Sandimmun suukaudne lahus on varustatud kahe süstlaga annuste mõõtmiseks. 1 ml süstalt kasutatakse 1 ml või väiksemate annuste mõõtmiseks (iga skaalajaotuse vahemik 0,05 ml vastab 5 mg tsüklosporiinile). 4 ml süstal on ette nähtud 1 ml ületavate ja kuni 4 ml annuste mõõtmiseks (iga skaalajaotuse vahemik 0,1 ml vastab 10 mg tsüklosporiinile).

### Sandimmun suukaudse lahuse esmakordne kasutamine

1. Tõsta üles metallist sulgurrõnga keskel olev kattekork.



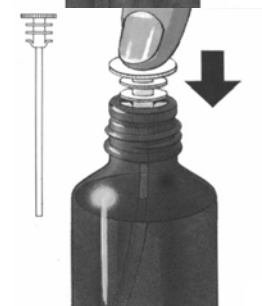
2. Eemaldada sulgurrõngas täielikult.



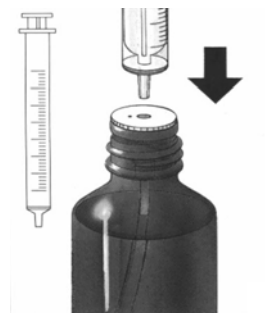
3. Eemaldada must kork ja visata see minema.



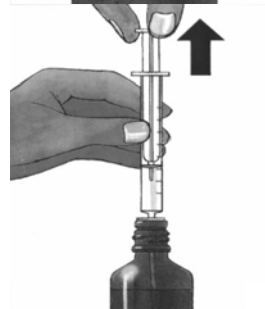
4. Suruda valge korgiga toru kindlalt pudeli kaela sisse.



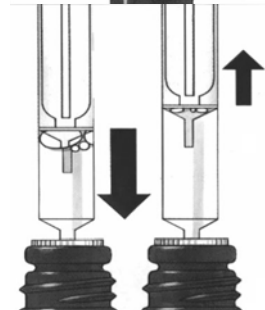
5. Valida süstal sõltuvalt määratud ravimi kogusest. 1 ml või väiksema koguse puhul kasutada 1 ml süstalt. 1 ml ületava koguse puhul kasutada 4 ml süstalt. Sisestada süstla ots valge korki sisse.



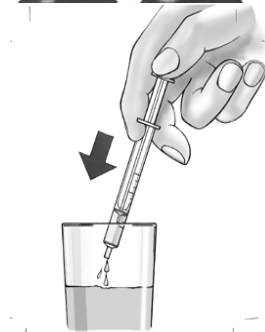
6. Tõmmata süstlasse määratud kogus lahust (kolvirõnga alumine serv peab jääma kohakuti määratud kogusele vastava jaotusega skaalal).



7. Väljutada suured mullid kolbi mõned korrad üles-alla liigutades, enne kui eemaldate pudeli küljest süstla, mis sisaldab määratud annust. Üksikud väikesed mullid ei oma tähtsust ega mõjuta mingilgi viisil annust.



8. Väljutada ravim süstlast väikesesse klaasi, mis sisaldab vedelikku (mitte greibimahla). Vältida süstla kokkupuudet klaasis oleva vedelikuga. Ravimi võib segada vahetult enne manustamist. Segada ja otsekohe juua ära kogu segu. Pärast segamist tuleb ravim sisse võtta kohe.



9. Pärast kasutamist pühkida ainult süstla välispind üle kuiva pabersalvrätiga ja panna see tagasi süstla ümbrisesse. Valge kork ja toru jäävad pudelisse. Sulgege pudel kaasasoleva korkiga.



### Järgnev kasutamine

Alustada punktist 5.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}  
{tel}  
{faks}  
{e- post}

**8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

[Täidetakse riiklikult]

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

[Täidetakse riiklikult]

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

[Täidetakse riiklikult]

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav {Liikmesriik/Amet} kodulehel.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sandimmun ja sarnased nimetused (vt I lisa) 50 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Infusioonilahuse kontsentraat sisaldab 50 mg/ml. Iga 1 ml ampull sisaldab 50 mg tsüklosporiini. Iga 5 ml ampull sisaldab 250 mg tsüklosporiini.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Etanool: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat sisaldab umbes 34 mahuprotsenti (% v/v) etanooli (27,8% m/v).

Polüetoksüleeritud kastoorõli: 650 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat

Selge, pruunikaskollane õline kontsentraat.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Siirdamisega seotud näidustused

*Soliidorgani transplantatsioon*

Soliidorgani transplantatsiooni järgse äratõukereaktsiooni vältimine.

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

*Luuüdi siirdamine*

Allogeense luuüdi ja tüvirakkude siirdamise järgse äratõukereaktsiooni vältimine.

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Manustamiseks ette nähtud annusevahemikud on ainult soovituslikud.

Sandimmun-i ööpäevased annused tuleb manustada ööpäeva jooksul kaheks võrdseks annuseks jaotatuna. On soovitatav, et Sandimmun-i manustatakse iga päev samal ajal vastavalt söögikordadele.

Sandimmun-i tohib välja kirjutada ainult immunsupressioonravis ja/või organite siirdamises kogenud arst (või temaga tihedas koostöös).

*Soliidorgani transplantatsioon*

Ravi Sandimmun-iga tuleb alustada 12 tunni jooksul enne operatsiooni annusega 10...15 mg/kg, mida manustatakse kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna. Selle ööpäevase annuse manustamist tuleb jätkata 1...2 nädalat pärast operatsiooni, seejärel vähendada annust järk-järgult vastavalt ravimi sisaldusele veres vastavalt kohalikele immunosupressiooni ravijuhistele, kuni on saavutatud soovituslik säilitusannus ligikaudu 2...6 mg/kg, mida manustatakse kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna.

Kui Sandimmun-i manustatakse koos teiste immunosupressantidega (nt koos kortikosteroididega või osana kolmik- või nelikravist), võib kasutada väiksemaid annuseid (nt esialgse ravina 3...6 mg/kg kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna).

Kui kasutatakse Sandimmun infusioonilahuse kontsentraati, on soovituslik annus umbes üks kolmandik vastavast Sandimmun-i suukaudsest annusest ning on soovitatav, et patsiendid viiakse üle suukaudsele ravile nii kiiresti kui võimalik.

#### *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 vahetul siirdamisjärgsel perioodil kuni 2 nädalat, enne kui minnakse üle suukaudsele säilitusravile Sandimmun-iga ööpäevases annuses ligikaudu 12,5 mg/kg, mida manustatakse kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna.

Säilitusravi tuleb jätkata vähemalt 3 kuud (ja eelistatavalt 6 kuud) enne annuse järk-järgulist vähendamist nullini, kui siirdamisest on möödunud üks aasta.

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

Seedetrakti häirete esinemise korral, mis võivad vähendada imendumist, võib olla vaja kasutada Sandimmun-i suuremaid annuseid või intravenooset ravi Sandimmun-iga.

Mõnel patsiendil tekib transplantaat peremehe vastu reaktsioon pärast tsüklosporiinravi lõpetamist, kuid ravi taasalustamise järgselt saavutatakse tavaliselt soodsad tulemused. Sellistel juhtudel tuleb manustada esialgne suukaudne küllastusannus 10...12,5 mg/kg, millele järgneb eelnevalt tõhusaks osutunud säilitusannuse igapäevane suukaudne manustamine. Kergekujulise kroonilise transplantaat peremehe vastu reaktsiooni raviks tuleb kasutada Sandimmun-i väikseid annuseid.

#### *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 toime tõttu (vt lõik 4.8) on soovitatav hoolikalt jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.4).

##### *Maksakahjustusega patsiendid*

Tsüklosporiin metaboliseerub ulatuslikult maksas. Maksakahjustusega patsientidel on kirjeldatud tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni hinnanguliselt 2 kuni 3-kordset suurenemist. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vaja annust vähendada, et ravimisisaldus veres püsiks soovitatud sihtvahemikus (vt lõigud 4.4 ja 5.2) ning tsüklosporiini taset 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-i kasutada siirdamisega mitteseotud näidustustel, välja arvatud nefrootilise sündroomi raviks (vt lõik 4.4).

#### *Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)*

Sandimmun-i kasutamise kogemus eakatel on vähene.

Reumatoidartriidiga patsientidel läbi viidud tsüklosporiini kliinilistes uuringutes tekkis 65-aastastel või vanematel patsientidel ravi ajal suurema tõenäosusega süstoolne hüpertensioon ja pärast 3...4 kuud kestnud ravi oli neil suurema tõenäosusega seerumi kreatiniinisaldus suurenenud  $\geq 50\%$  algväärtusest.

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

#### Manustamisviis

Intravenoosne manustamine.

Infusioonilahuse jaoks sobivate anumate liigid on toodud lõigus 6.2.

Anafülaktilise reaktsiooni riski tõttu (vt lõik 4.4) tuleks Sandimmun infusioonilahuse kontsentraati kasutada nendel organtransplantatsiooni patsientidel, kes ei ole võimelised ravimit suukaudselt võtma (nt vahetult pärast operatsiooni) või kellel suukaudsete ravimvormide imendumine võib olla seedetrakti häirete tõttu halvenenud. Sellistel juhtudel on soovitatav minna üle suukaudsele manustamisele nii kiiresti kui võimalik. Teine infusioonilahuse kontsentraadi hästi väljakujunenud näidustus on esialgne ravi luuüdi siirdamise järgselt.

Infusioonilahuse kontsentraati tuleb lahjendada 1:20 kuni 1:100 füsioloogilise lahusega või 5% glükoosilahusega ja manustada aeglase intravenoosse infusioonina 2 kuni 6 tunni jooksul.

Kui ampull on avatud, tuleks sisu koheselt ära kasutada. Lahjendatud lahus tuleb pärast 24 tundi ära visata.

#### Ettevaatusabinõud enne ravimpreparaadi käitlemist või manustamist

Juhiseid ravimpreparaadi lahjendamiseks enne manustamist vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

Samaaegne kasutamine ravimitega, mis on multiravimi väljavoolu transportija P-glükoproteiini ja orgaanilisi anioone transportivate proteiinide (OATP) substraadid ja mille kõrgeenenud plasmakontsentratsioon seostatakse tõsiste ja/või eluohtlike kõrvaltoimetega, näiteks bosentaan, dabigatraaneteksilaat ja aliskireen (vt lõik 4.5)

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Arstlik järelevalve

Sandimmun-i tohivad välja kirjutada ainult arstid, kellel on immunosupressiivse ravi kasutamise kogemus ja võimalused patsiendi adekvaatseks jälgimiseks (sh regulaarseks igakülgseks arstlikuks kontrolliks, 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 igakülgset teavet.

#### Polüetoksüleeritud kastoorõli ja anafülaktilised reaktsioonid

Sandimmun infusioonilahuse kontsentraat sisaldab polüetoksüleeritud kastoorõli, mis võib pärast intravenooset manustamist põhjustada anafülaktilisi reaktsioone. Nende reaktsioonide hulka võivad kuuluda näo ja ülakeha punetus, mittekardiogeenne pulmonaalne ödeem koos ägeda respiratoorse distressiga, õhupuudus, vilistav hingamine, vererõhu muutused ja tahhükardia. Seetõttu on vajalik eriline ettevaatus patsientide puhul, kes on eelnevalt intravenoosse süsti või infusioonina saanud preparaate, mis sisaldavad polüetoksüleeritud kastoorõli (nt preparaadid, mis sisaldavad Cremophor® EL-i) ning patsientidel, kellel on kalduvus allergiatele. Seega on vajalik Sandimmun infusioonilahuse kontsentraati saavate patsientide pidev jälgimine vähemalt esimesed 30 minutit pärast infusiooni algust ja edasi tiheda intervalliga. Kui esineb anafülaktiline reaktsioon, tuleb infusioon katkestada. Voodi kõrval peavad olema kättesaadavad adrenaliini 1:1000 vesilahus ja hapnikuallikas. Anafülaktiliste reaktsioonide ennetamiseks peab enne Sandimmun infusioonilahuse kontsentraadi manustamist olema antihistamiinikumide ( $H_1$  +  $H_2$  blokaatorid) profülaktiline manustamine edukalt lõpetatud.

#### Lümfoomid ja muud pahaloolumulised kasvajad

Sarnaselt teiste immunosupressantidega suureneb tsüklosporiini kasutamisel risk lümfoomide ja muude pahaloolumuliste (eriti naha-) kasvajate tekkeks. Suurem risk tundub olevat seotud pigem immunosupressiooni koormuse ja kestuse kui spetsiifiliste ravimite kasutamisega.

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

#### Infektsioonid

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

#### Nefrotoksilisus

Sandimmun-ravi ajal võib tekkida sage ja potentsiaalselt raske komplikatsioon, milleks on seerumi kreatiniini- ja ureasisalduse suurenemine. Need funktsionaalsed muutused on annusest sõltuvad ja esialgu pöörduvad, tavaliselt annuse vähendamise järgselt. Pikaajalise ravi ajal võivad mõnel patsiendil tekkida struktuuralsed muutused neerudes (nt interstitsiaalne fibroos), mida neerusiirdamise 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 võib põhjustada ka seerumi bilirubiinisalduse ja maksaensüümide aktiivsuse annusest sõltuvaid pöörduvaid muutusi (vt lõik 4.8). Tsüklosporiiniga ravitud patsientidel on saadud teateid

hepatotoksilisuse ja maksakahjustuse, sh kolestaasi, ikteruse, hepatiidi ja maksapuudulikkuse kohta. Enamikel juhtudel esinesid patsientidel olulised kaasuvad haigused, seisundid ja muud soodustavad tegurid, sh infektsioossed komplikatsioonid ja hepatotoksilise toimega ravimite samaaegne kasutamine. Mõnel juhul, peamiselt siirdamispatsientidel, on kirjeldatud surmlõpet (vt lõik 4.8). Vajalik on neeru- ja maksafunktsiooni näitajate hoolikas jälgimine ning kõrvalekallete puhul võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)

Eakatel patsientidel tuleb eriti hoolikalt jälgida neerufunktsiooni.

#### Tsüklosporiinisalduse jälgimine (vt lõik 4.2)

Sandimmun-i kasutamisel siirdamispatsientidel tuleb olulise ohutusabinõuna rutiinselt jälgida tsüklosporiini sisaldust veres. Tsüklosporiini sisalduse määramiseks täisveres on eelistatav kasutada spetsiifilistel monoklonaalsetel antikehadel põhinevaid meetodeid (lähteühendi määramiseks); kasutada võib ka kõrgefektiivset vedelikkromatograafiat (HPLC), mis samuti määrab lähteühendit. Plasma või seerumi kasutamisel tuleb järgida standardprotokolli (kellaaeg ja temperatuur). Maksasiirdamise patsientide esmaseks jälgimiseks tuleks kasutada monoklonaalseid antikehi või paralleelselt spetsiifilisi ja mittespetsiifilisi monoklonaalseid antikehi, tagamaks, et annus kindlustab piisava immunosupressiooni.

Mitte-siirdamispatsientidel on soovitatav aeg-ajalt jälgida tsüklosporiini sisaldust veres. Näiteks kui Sandimmun-i manustatakse koos ainetega, mis mõjutavad tsüklosporiini farmakokineetikat või ebatavalise kliinilise vastuse korral (nt toime puudumine või ravimi talumatuse tõus, näiteks neerufunktsiooni häire korral).

#### Hüpertensioon

Ravi ajal Sandimmun-iga 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 Sandimmun on põhjustanud vere lipiididesisalduse pöörduvat vähest suurenemist, on soovitatav vere lipiididesisaldust määrata enne ravi alustamist ja pärast esimest ravikuud. Kui vere lipiididesisaldus on suurenenud, tuleb kaaluda rasvasisalduse 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.

#### Hüpomagneeseemia

Tsüklosporiini toime kiireneb magneesiumi kliirens. See võib põhjustada sümptomaatilist hüpomagneeseemiat, eriti siirdamisaegsel perioodil. Seetõttu soovatakse siirdamisaegsel perioodil kontrollida seerumi magneesiumisisaldust, eriti neuroloogiliste sümptomite esinemisel. Vajadusel manustada magneesiumipreparaate.

#### Hüperurikeemia

Hüperurikeemiaga patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik.

#### Nõrgestatud elusvaktsiinid

Tsüklosporiinravi ajal võib vaktseerimine 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-glükoproteiinide inhibeerimise või indutseerimise (vt lõik 4.5).

Nefrotoksilisust tuleb jälgida, kui alustatakse tsüklosporiinravi koos ainetega, mis suurendavad tsüklosporiini kontsentratsiooni või ainetega, millel on sünergiline toime nefrotoksilisusele (vt lõik 4.5).

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

Tsüklosporiin on CYP3A4, multiravim transporter P-glükoproteiini ja orgaaniliste anioon-transportvalkude (OATP) inhibiitor ja võib suurendada selliste samaaegselt manustatavate ainete plasmakontsentratsiooni, mis on selle ensüümi ja/või transporterite substraadid. Ettevaatlik peab olema selliste ravimite manustamisel koos tsüklosporiiniga või tuleks samaaegset kasutamist vältida (vt lõigud 4.5). Tsüklosporiin suurendab HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (statiinide) ekspositsiooni. Tsüklosporiiniga samaaegsel manustamisel tuleb statiinide annust vähendada ja teatud statiinidega tuleb samaaegset kasutamist vältida vastavalt antud toimeaine kohta kehtivatele soovitudele. Statiinravi tuleks ajutiselt katkestada või lõpetada müopaatia sümptomitega patsientidel või patsientidel, kellel on tõsise neerukahjustuse riskifaktorid, sealhulgas rabdomüolüüsist põhjustatud neerupuudulikkus (vt lõik 4.5).

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

#### Erilised abiained: polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli

Sandimmun infusioonilahuse kontsentraat sisaldab polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli, mis võib põhjustada maoärritust ja kõhulahtisust.

#### Erilised abiained: etanool

Sandimmun sisaldab umbes 12 mahu% etanooli. Sandimmun-i 500 mg annus sisaldab 500 mg etanooli, mis on samaväärne umbes 15 ml õlle või 5 ml veiniga. See võib olla ohtlik alkohoolikute puhul ning sellega tuleb arvestada rasedate või imetavate naiste, samuti maksahaiguse või epilepsiaga patsientide puhul või kui patsient on laps.

#### Kasutamine lastel siirdamisega mitteseotud näidustustel

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

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Koostoimed ravimitega

Järgnevalt on loetletud need tsüklosporiini paljudest koostoimetest, mis on piisavalt tõestatud ja omavad kliinilist mõju.

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

Tsüklosporiin on samuti CYP3A4, paljude ravimite väljavoolu transportija P-glükoproteiini ja orgaanilisi anioone transportivate proteiinide (OATP) inhibiitor ning võib põhjustada samaaegselt kasutatavate ravimite, mis on selle ensüümi ja/või transportijate substraadid, plasmakontsentratsiooni suurenemist.

Ravimid, mis teadaolevalt vähendavad või suurendavad tsüklosporiini biosaadavust: Siirdamispatientidel on vajalik sagedane tsüklosporiini kontsentratsiooni määramine ja vajadusel tsüklosporiini annuse kohandamine. Eriti kaasuvate ravimite määramisel või ärajätmisel. Mittesiirdamispatientidel ei ole kontsentratsiooni ja kliinilise toime vaheline suhe nii hästi määratletud. Kui ravimit, mis teadaolevalt suurendab tsüklosporiini kontsentratsiooni, manustatakse sageli, on vajalik sage neerufunktsiooni hindamine ja hoolikas tsüklosporiiniga seotud kõrvaltoimete jälgimine võib olla asjakohasem kui kontsentratsiooni mõõtmine veres.

#### Tsüklosporiini kontsentratsiooni vähendavad ravimid

Kõik CYP3A4 ja/või P-glükoproteiini indutseerijad vähendavad tõenäoliselt tsüklosporiini kontsentratsiooni. Näited ravimitest, mis vähendavad tsüklosporiini taset:

*Barbituraadid, karbamasepiin, okskarbasepiin, fenütoiin; naftsilliin, intravenoosne sulfadimidiin, probukool, orlistat, hypericum perforatum (naistepuna), tiklopidiin, sulfiinpüraasoon, terbinafiin, bosentaan.*

Tooteid, mille koostises on *Hypericum perforatum* (liht-naistepuna), ei tohi samaaegselt kasutada Sandimmun-iga, 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. Näited: Nikardipiin, metoklopramiid, suukaudsed kontratseptiivid, metüülprednisoloon (suur annus), allopurinool, sapphappe ja selle derivaadid, proteaasi inhibiitorid, imatiniib, kolhitsiin, nefasodoon.

*Makroliidantibiootikumid: Erütromütsiin* võib tõsta tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni 4 kuni 7-korda, mis viib mõnikord nefrotoksilisuseni. On teatatud, et *klaritromütsiin* kahekordistab tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni. *Asitromütsiin* suurendab tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni umbes 20%.

*Asoolid: Ketokonasool, flukonasool, itrakonasool ja vorikonasool* võivad tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni rohkem kui kahekordistada.

*Verapamiil* suurendab tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni veres 2 kuni 3-korda.

*Telapreviiriga* koosmanustamine viis tsüklosporiini tavapärase annuse plasmakontsentratsiooni (AUC) hinnanguliselt 4,64-kordse tõusuni.

*Amiodaroon* tõstab oluliselt tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni samaaegselt seerumi kreatiniinisalduse tõusuga. See koostoime võib ilmneda tükk aega pärast amiodarooni manustamise lõpetamist selle väga pika poolväärtusaja tõttu (umbes 50 päeva).

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

*Diltiaseem* (annuses 90 mg/päevas) võib tõsta tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni kuni 50%.

*Imatiniib* võib suurendada tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni ja  $C_{max}$  umbes 20%.

#### Koostoimed toiduga

Greibi ja greibimahla samaaegsel tarvitamisel suureneb tsüklosporiini biosaadavus.

#### Suurenenud nefrotoksilisuse riskiga kombinatsioonid

Ettevaatlik peab olema tsüklosporiini kasutamisel koos teiste nefrotoksiliste toimeainetega, nagu nt: aminoglükosiidid (sh gentamütsiin, tobramütsiin), amfoteritsiin B, tsiprofloksatsiin, vankomütsiin, trimetoprim (+ sulfametoksasool); fibriinhappe derivaadid (nt besafibraat, fenofibraat); MSPVAd (sh diklofenak, naprokseen, sulindak); melfalaan, histamiini  $H_2$ -retseptorite antagonistid (nt tsimetidiin, ranitidiin); metotreksaat (vt lõik 4.4).

Samaaegsel kasutamisel koos ravimiga, millel võib olla sünergiline toime nefrotoksilisusele, tuleb neerufunktsiooni hoolikalt jälgida. Kui ilmneb oluline neerufunktsiooni halvenemine, tuleb samaaegselt manustatava ravimi annust vähendada või kaaluda alternatiivset ravi.

Nefrotoksilisuse ohu ja CYP3A4 ja/või P-gp vahendatud farmakokineetiliste interaktsioonide tõttu tuleks tsüklosporiini ja takroliimuse koosmanustamist vältida (vt lõik 4.4).

#### Tsüklosporiini toime teistele ravimitele

Tsüklosporiin on CYP3A4, multiravim transporter P-glükoproteiini ja orgaaniliste anioon-transportvalkude (OATP) inhibiitor. Tsüklosporiini manustamisel koos ravimitega, mis on CYP3A4, P-gp ja OATP substraadid, võib nende ravimite plasmakontsentratsioon tõusta.

Mõned näited on loetletud allpool:

Tsüklosporiin võib vähendada digoksiini, kolhitsiini, HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (statiinid) ja etoposiidi kliirensit. Kui mõnda nendest ravimitest kasutatakse koos tsüklosporiiniga, on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine, et märgata varakult ravimite toksilisuse sümptomeid. Toksilisuse esinemise korral on vajalik selle ravimi annuse vähendamine või manustamise lõpetamine. Tsüklosporiiniga koosmanustamisel tuleb statiinide annust vähendada ja vastavalt nende tootja soovitudele teatud statiinidega koosmanustamist vältida. Tsüklosporiiniga kooskasutamise tagajärjel tekkinud sagedamini kasutatavate statiinide plasmakontsentratsiooni muutused on tabelis 1. Statiinravi tuleks ajutiselt katkestada või lõpetada müopaatia sümptomitega patsientidel või patsientidel, kellel on tõsise neerukahjustuse riskifaktorid, sealhulgas rabdomüolüüsist põhjustatud neerupuudulikkus.

Tabel 1 Plasmakontsentratsiooni muutus sagedamini kasutatavate statiinide ja tsüklosporiini koosmanustamisel

| Statiin       | Saadaolevad annused | Plasmakontsentratsioon i 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 *MSPVAsid*, mis läbivad esmase maksapassaaži vähesel määral (nt atsetüülsalitsüülhape), ei ole 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 retseptorite 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 ekspositsioon langes 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 tuleks nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist.

#### Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet rottide ja küülikute reproduktiivsusele.

Sandimmun-i kasutamise kogemus rasedatel on piiratud. Rasedatel, kes saavad siirdamise järgselt immunosupressiivset ravi, sh tsüklosporiini ja tsüklosporiini sisaldavaid raviskeeme, esineb enneaegse

sünnituse (<37 nädala) oht.

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

#### Imetamine

Tsüklosporiin eritub rinnapiima. Imetavate naiste puhul tuleb samuti arvestada Sandimmun-i ravimvormide etanoolisisaldusega (vt lõik 4.4). Sandimmun-iga 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 ravi kasu naisele.

#### Fertiilsus

Sandimmun-i toime kohta inimeste fertiilsusele on andmeid piiratud hulgal (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusel**

Puuduvad andmed Sandimmun-i toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusandmete kokkuvõte

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

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

Intravenoosse manustamise järgselt on täheldatud anafülaktoidseid reaktsioone (vt lõik 4.4).

#### Infektsioonid ja infestatsioonid

Immunosupressiivset ravi, sh tsüklosporiini ja tsüklosporiini sisaldavaid raviskeeme saavatel patsientidel on suurem risk (viirus-, bakteriaalsete, seen-, parasitaarsete) infektsioonide tekkeks (vt lõik 4.4). Tekkida võivad nii generaliseerunud kui piirduvad infektsioonid. Ägeneda võivad ka olemasolevad infektsioonid ja polüoomiviirusinfektsioonide reaktiveerumine võib viia polüoomiviirusega seotud nefropaatia (PVAN) või JC-viirusega seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) tekkeni. Kirjeldatud on raskeid tagajärgi ja/või surmlõpet.

#### Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajak (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-) kasvajakate tekkeks. Pahaloomuliste kasvajakate esinemissagedus suureneb ravi intensiivsuse ja kestuse suurenedes (vt lõik 4.4). Mõned pahaloomulised kasvajakad võivad lõppeda surmaga.

#### Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed (tabel 1) on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside andmebaasi järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed liigitatud esinemissageduse järgi, kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed esimesena. Igas esinemissageduse grupis 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 1: Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed**

**Vere ja lümfisüsteemi häired**

|           |                                                                             |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Sage      | Leukopeenia                                                                 |
| Aeg-ajalt | Trombotsütopeenias, aneemia                                                 |
| Harv      | Hemolüütilis-ureemiline sündroom, mikroangiopaatilise hemolüütilise aneemia |
| Teadmata* | Trombootiline mikroangiopaatia, trombootiline trombotsütopeeniline purpur   |

**Ainevahetus- ja toitumishäired**

|           |                                                                        |
|-----------|------------------------------------------------------------------------|
| Väga sage | Hüperlipideemia                                                        |
| Sage      | Hüperglükeemia, isutus, hüperurikeemia, hüperkaleemia, hüpomagneesemia |

**Närvisüsteemi häired**

|           |                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Väga sage | Treemor, peavalu                                                                                                                                                                                                                                           |
| Sage      | Krambid, paresteesia                                                                                                                                                                                                                                       |
| Aeg-ajalt | Entsefalopaatia, sh pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES), sümptomid nagu krambid, segasus, desorientatsioon, reageerimisvõime vähenemine, agitatsioon, unetus, nägemishäired, kortikaalne pimedus, kooma, parees ja tserebellaarne ataksia |
| Harv      | Motoorne polüneuropaatia                                                                                                                                                                                                                                   |
| Väga harv | Nägemisnärvi diski turse, sh papillödeem koos võimaliku nägemislangusega healoomulise intrakraniaalse rõhu tõusu tagajärjel                                                                                                                                |
| Teadmata* | Migreen                                                                                                                                                                                                                                                    |

**Vaskulaarsed häired**

|           |               |
|-----------|---------------|
| Väga sage | Hüpertensioon |
| Sage      | Õhetus        |

**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* | Hepatotoksilisus ja maksakahjustus, sh kolestaas, ikterus, hepatiit ja maksapuudulikkus, mõnel juhul surmaga lõppev (vt lõik 4.4) |

**Naha ja nahaaluskoe kahjustused**

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

**Lihaskoe ja sidekoe kahjustused**

|      |                            |
|------|----------------------------|
| Sage | Lihaskrambid, lihaskrambid |
| Harv | Lihasnõrkus, müopaatia     |

**Neerude ja kuseteede häired**

|           |                                       |
|-----------|---------------------------------------|
| Väga sage | Neerufunktsiooni häired (vt lõik 4.4) |
|-----------|---------------------------------------|

**Reproduktiivse süsteemi ja rindade häired**

|      |                                       |
|------|---------------------------------------|
| Harv | Menstruaaltsükli häired, 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 tõelise nimetaja puudumise tõttu.

**Muud turuletulekujärgse kasutamise käigus täheldatud 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, nagu infektsioossed komplikatsioonid ja samaaegselt kasutatavad hepatotoksilise toimega ravimid. Mõningatel juhtudel (peamiselt siirdamispatientidel) on teatatud surmlõppest (vt lõik 4.4).

#### Äge ja krooniline nefrotoksilisus

Kaltsineuriini inhibiitorit, sh tsüklosporiini ja tsüklosporiini sisaldavaid raviskeeme saavatel patientidel on suurem risk ägeda ja kroonilise nefrotoksilisuse tekkeks. Sandimmun-i kasutamisega seoses on saadud vastavaid 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).

#### Lapsed

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

### **4.9 Üleannustamine**

Tsüklosporiini suukaudne LD<sub>50</sub> hiirtel on 2329 mg/kg, rottidel 1480 mg/kg ja küülikutel >1000 mg/kg. Intravenoosne LD<sub>50</sub> 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 (umbes 150 mg/kg) suukaudsed annused on olnud talutavad suhteliselt väheste kliiniliste sümptomitega, nagu oksendamine, uimasus, peavalu, tahhükardia ja mõnedel patientidel mõõdukalt raske pöörduv neerufunktsiooni kahjustus. Siiski on rasketest mürgistusnähtudest teatatud tsüklosporiini juhusliku parenteraalse üleannustamise järgselt enneaegsetel vastsündinutel.

#### Ravi

Kõikidel üleannustamise juhtudel tuleb rakendada üldtoetavaid meetmeid ja sümptomaatilist ravi. Oksendamise esilekutsumisest ja maoloputusest võib olla abi esimestel tundidel pärast ravimi suukaudset manustamist. Tsüklosporiin on 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 tsükliline polüpeptiid, mis koosneb 11 aminohappest. See on tugev immunosupressant, mis loomadel pikendab naha, südame, neerude, pankrease, luuüdi, peensoole või kopsude allogeensete transplantaatide eluiga. Uuringud näitavad, et tsüklosporiin pärsib rakulisi reaktsioone, sh allotransplantaadi vastu suunatud immuunreaktsiooni, hilist tüüpi naha ülitundlikkust, eksperimentaalset allergilist entsefalomüeliiti, Freundi adjuvantartriiti, transplantaat peremehe vastu reaktsiooni ning ka T-rakkudest sõltuvate antikehade produktsiooni. Rakutasandil pidurdab tsüklosporiin lümfokiinide, sh interleukiin-2 (T-rakkude kasvufaktor, TCGF) moodustumist ja vabanemist. Tsüklosporiin blokeerib rakutsükli G<sub>0</sub> või G<sub>1</sub> faasis olevaid puhkeolekus lümfootsüüte ja pidurdab antigeeni poolt vallandatud lümfokiinide vabanemist aktiveeritud T-rakkudest.

Kõik olemasolevad tõendid näitavad, et tsüklosporiinil on spetsiifiline ja pöörduv toime lümfootsüütidele. Erinevalt tsütostaatikumidest ei mõjuta ravim vereloomet ega fagotsüütide funktsiooni.

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

Lapsed: Tsüklosporiin on olnud efektiivne steroidtundliku nefrootilise sündroomi ravis.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Jaotumine

Tsüklosporiin jaotub laialdaselt 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

Tsüklosporiini metaboliseerub ulatuslikult ligikaudu 15-ks metaboliidiks. Metabolism toimub peamiselt maksas tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) kaudu ja peamine metabolismitee sisaldab mono- ja dihidroksüleerimist ning N-demetüleerimist molekuli mitmetes positsioonides. Kõik seni tuvastatud metaboliidid sisaldavad algaine terviklikku peptiidstruktuuri; mõned omavad nõrka immunosupressiivset aktiivsust (kuni üks kümnendik muutmata ravimist).

### Eritumine

Tsüklosporiini terminaalse poolväärtusaja kohta esitatud andmed on väga erinevad, sõltuvalt kasutatud määramismeetodist ja uuritud patsientidest. Terminaalne poolväärtusaeg jäi vahemikku 6,3 tunnist tervetel vabatahtlikel kuni 20,4 tunnini raske maksahaigusega patsientidel. Eritumine toimub peamiselt sapi kaudu. Ainult 6% suukaudsest annusest eritub uriiniga ning vähem kui 1% muutumatul kujul (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Eritumise poolväärtusaeg neerusiirdamise patsientidel oli umbes 11 tundi, vahemikus 4-st kuni 25 tunnini.

### Patsientide erirühmad

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Lõppstaadiumis neerupuudulikkusega patsientidel läbi viidud uuringus moodustas süsteemne kliirens ligikaudu kaks kolmandikku normaalse neerufunktsiooniga patsientide keskmisest süsteemsest kliirensist.

Dialüüsiga eemaldati vähem kui 1% manustatud annusest.

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Maksakahjustusega patsientidel on täheldatud tsüklosporiini ekspositsiooni ligikaudu 2 kuni 3-kordset suurenemist. Biopsiaga kinnitatud tsirroosi ja raske maksakahjustusega 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 on manustatud Sandimmun-i või Sandimmun Neoral-i, on väga piiratud. 15-l neerusiirdamispatsiendil vanuses 3-16 aastat oli tsüklosporiini kliirens täisverest pärast Sandimmun-i intravenooset manustamist  $10,6 \pm 3,7$  ml/min/kg (analüüs: *Cyclo-trac specific RIA*). Uuringus, mis viidi läbi 7-l neerusiirdamispatsiendil vanuses 2-16 aastat, oli tsüklosporiini kliirens vahemikus 9,8 kuni 15,5 ml/min/kg. 9-l maksasiirdamispatsiendil vanuses 0,6-5,6 aastat oli kliirens  $9,3 \pm 5,4$  ml/min/kg (analüüs: HPLC). Võrreldes täiskasvanud siirdamispatsientide populatsiooniga, olid erinevused Sandimmun Neoral-i ja Sandimmun-i biosaadavuses lastel võrreldavad vaadeldud täiskasvanutega.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**



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

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

Tsüklosporiini on testitud mitmetes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes ja ei ole leitud kliiniliselt olulist mutageensuse potentsiaali.

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Veevaba etanool

Makrogoolglütseroolritsinolaat/polüetoksüleeritud kastoorõli

### **6.2 Sobimatus**

Sandimmun infusioonilahuse kontsentraat sisaldab makrogoolglütseroolritsinoleaat/polüetoksüleeritud kastoorõli, mis võib põhjustada ftalaatide eraldumist polüvinüülkloriidist. Võimalusel tuleks infusiooniks kasutada klaasist anumaid. Plastikpudeleid võib kasutada ainult juhul, kui need vastavad kehtiva Euroopa Farmakopöa nõuetele “Steriilsed plastikanumad inimvere ja verekomponentide jaoks” või “Tühjad steriilsed anumad või plastifitseeritud polüvinüülkloriid inimvere ja verekomponentide jaoks”. Anumad ja korgid peavad olema silikoonõli ja rasvainetevabad.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Säilitada originaalpakendis. Kui ampull on avatud, tuleb sisu kohe ära kasutada. Pärast lahjendamist tuleb lahus kohe ära kasutada. Kui seda ei kasutata kohe, vastutab kasutaja säilitamistingimuste eest. Säilitada ei tohiks 2 kuni 8°C juures kauem kui 24 tundi, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Värvitu (I tüüpi) klaasist ampull.

[Täidetakse riiklikult]

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kontsentraat tuleb lahjendada 1:20 kuni 1:100 füsioloogilise lahusega või 5% glükoosilahusega ja manustada aeglase intravenoosse infusioonina umbes 2 kuni 6 tunni jooksul. Lahjendatud lahus tuleb pärast 24 tundi ära visata.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **. MÜÜGILOA HOIDJA**

[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

[Täidetakse riiklikult]

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

[Täidetakse riiklikult]

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

[Täidetakse riiklikult]

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on kättesaadav {Liikmesriik/Amet} kodulehel.

## **PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Sandimmun ja sarnased nimetused (vt I lisa) 25 mg pehmekapslid

Sandimmun ja sarnased nimetused (vt I lisa) 50 mg pehmekapslid

Sandimmun ja sarnased nimetused (vt I lisa) 100 mg pehmekapslid

[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

Tsüklosporiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Tsüklosporiin

[Täidetakse riiklikult]

**3. ABIAINED**

Sisaldab alkoholi (lisateavet vt pakendi infolehtelt).

[Täidetakse riiklikult]

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Pehmekapsel

[Täidetakse riiklikult]

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

[Täidetakse riiklikult]

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

[Täidetakse riiklikult]

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

[Täidetakse riiklikult]

## **8. KÕLBLIKKUSAEG**

[Täidetakse riiklikult]

## **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

[Täidetakse riiklikult]

## **10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

[Täidetakse riiklikult]

## **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

{ Nimi ja aadress }

{tel}

{faks}

{e-post}

## **12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

[Täidetakse riiklikult]

## **13. PARTII NUMBER**

[Täidetakse riiklikult]

## **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

[Täidetakse riiklikult]

## **15. KASUTUSJUHEND**

[Täidetakse riiklikult]

## **16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

[Täidetakse riiklikult]

|                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL<br/>BLISTER</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------|

|                                   |
|-----------------------------------|
| <b>1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS</b> |
|-----------------------------------|

Sandimmun ja sarnased nimetused (vt I lisa) 25 mg pehmekapslid

Sandimmun ja sarnased nimetused (vt I lisa) 50 mg pehmekapslid

Sandimmun ja sarnased nimetused (vt I lisa) 100 mg pehmekapslid

[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

Tsüklosporiin

|                                |
|--------------------------------|
| <b>2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI</b> |
|--------------------------------|

[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

{Nimi}

|                         |
|-------------------------|
| <b>3. KÕLBLIKKUSAEG</b> |
|-------------------------|

[Täidetakse riiklikult]

|                         |
|-------------------------|
| <b>4. PARTII NUMBER</b> |
|-------------------------|

[Täidetakse riiklikult]

|               |
|---------------|
| <b>5. MUU</b> |
|---------------|

[Täidetakse riiklikult]

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**KARP JA PUDELI ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sandimmun ja sarnased nimetused (vt I lisa) 100 mg/ml suukaudne lahus

[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

Tsüklosporiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

1 ml suukaudset lahust sisaldab 100 mg tsüklosporiini.

**3. ABIAINED**

Sisaldab alkoholi (lisateavet vt pakendi infolehtelt).

[Täidetakse riiklikult]

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Suukaudne lahus, mille 1 ml sisaldab 100 mg tsüklosporiini.

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Suukaudne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

[Täidetakse riiklikult]

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

[Täidetakse riiklikult]

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

[Täidetakse riiklikult]

|                         |
|-------------------------|
| <b>8. KÕLBLIKKUSAEG</b> |
|-------------------------|

[Täidetakse riiklikult]

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED</b> |
|-------------------------------------|

[Täidetakse riiklikult]

|                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST<br/>TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[Täidetakse riiklikult]

|                                            |
|--------------------------------------------|
| <b>11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS</b> |
|--------------------------------------------|

[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e- post}

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)</b> |
|--------------------------------------|

[Täidetakse riiklikult]

|                          |
|--------------------------|
| <b>13. PARTII NUMBER</b> |
|--------------------------|

[Täidetakse riiklikult]

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED</b> |
|-----------------------------------------|

[Täidetakse riiklikult]

|                          |
|--------------------------|
| <b>15. KASUTUSJUHEND</b> |
|--------------------------|

[Täidetakse riiklikult]

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)</b> |
|------------------------------------------------|

[Täidetakse riiklikult]



**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Sandimmun ja sarnased nimetused (vt I lisa) 50 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

Tsüklosporiin

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

1 ampull sisaldab 50 mg/ml tsüklosporiini.

**3. ABIAINED**

Sisaldab ka: veevaba etanoololi, makrogoolglütseroolritsinolaat/polüetoksüleeritud kastoorõli

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahuse kontsentraat, mille 1 ml sisaldab 50 mg tsüklosporiini.

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Intravenoosne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

[Täidetakse riiklikult]

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

[Täidetakse riiklikult]

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

[Täidetakse riiklikult]

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

[Täidetakse riiklikult]

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED</b> |
|-------------------------------------|

[Täidetakse riiklikult]

|                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

[Täidetakse riiklikult]

|                                            |
|--------------------------------------------|
| <b>11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS</b> |
|--------------------------------------------|

[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-post}

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)</b> |
|--------------------------------------|

[Täidetakse riiklikult]

|                          |
|--------------------------|
| <b>13. PARTII NUMBER</b> |
|--------------------------|

[Täidetakse riiklikult]

|                                         |
|-----------------------------------------|
| <b>14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED</b> |
|-----------------------------------------|

[Täidetakse riiklikult]

|                          |
|--------------------------|
| <b>15. KASUTUSJUHEND</b> |
|--------------------------|

[Täidetakse riiklikult]

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)</b> |
|------------------------------------------------|

[Täidetakse riiklikult]

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**ETIKETT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Sandimmun ja sarnased nimetused (vt I lisa) 50 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat  
[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

Tsüklosporiin  
Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

[Täidetakse riiklikult]

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

[Täidetakse riiklikult]

**4. PARTII NUMBER**

[Täidetakse riiklikult]

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

[Täidetakse riiklikult]

**6. MUU**

[Täidetakse riiklikult]

## **PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

|                               |
|-------------------------------|
| Sandimmun 25 mg pehmekapslid  |
| Sandimmun 50 mg pehmekapslid  |
| Sandimmun 100 mg pehmekapslid |

tsüklosporiin

### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Sandimmun ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sandimmun-i võtmist
3. Kuidas Sandimmun-i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sandimmun-i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Sandimmun ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Sandimmun

Teie ravimi nimetus on Sandimmun. See sisaldab toimeainet tsüklosporiini ja kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse immunosupressantideks (immuunsüsteemi pärssivad ravimid). Neid ravimeid kasutatakse organismi immuunvastuse vähendamiseks.

##### Milleks Sandimmun kasutatakse ja kuidas Sandimmun toimib

- **Kui teile on tehtud elundi, luuüdi ja tüvirakkude siirdamine**, on Sandimmun-i ülesanne pärssida organismi immuunsüsteemi. Sandimmun hoiab ära siirdatud elundi äratõukereaktsiooni, takistades teatud rakkude moodustumist, mis ründavad siirdatud kude.
- **Kui teil on autoimmuunhaigus**, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab oma enda rakke, peatab Sandimmun selle immuunreaktsiooni. Selliste haiguste hulka kuuluvad nägemist ohustavad silmahaigused (endogeenne uveiit [soonkestapõletik], sh Behçet'i uveiit), teatud nahahaiguste rasked vormid (atoopiline dermatiit või ekseem ja psoriaas), raske reumatoidartriit ja nefrootiliseks sündroomiks nimetatud neeruhaigus.

#### 2. Mida on vaja teada enne Sandimmun-i võtmist

Kui te võtate Sandimmun-i siirdamise järgselt, tohib seda välja kirjutada ainult siirdamisalase ja/või autoimmuunhaiguste ravi kogemusega arst.

Käesolevas infolehes toodud nõuanded võivad erineda sõltuvalt sellest, kas te võtate ravimit seoses siirdamise või autoimmuunhaigusega.

Järgige hoolikalt kõiki arstilt saadud juhiseid. Need võivad erineda käesolevas infolehes toodud üldisest teabest.

#### Ärge võtke Sandimmun-i:

- kui olete tsüklosporiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- koos toodetega, mille koostises on *Hypericum perforatum* (liht-naistepuna).
- koos toodetega, mille koostises on *dabigatraaneteksilaat* (kasutatakse trombide tekke vältimiseks operatsioonijärgselt) või *bosentaan, ja aliskireen* (kasutatakse vererõhu alandamiseks).

Kui ülalnimetatud kehtib teie kohta, siis ärge võtke Sandimmun-i ja **öelge seda oma arstile**. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Sandimmun-i võtmist nõu oma arstiga.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

#### **Enne Sandimmun-iga ravi alustamist ja ravi ajal pidage otsekohe nõu oma arstiga:**

- kui teil tekivad mis tahes infektsiooninähud, nagu palavik või kurguvalu. Sandimmun pärsib immuunsüsteemi ja võib mõjutada ka organismi infektsioonide vastu võitlemise võimet.
- kui teil on probleeme maksaga.
- kui teil on probleeme neerudega. Arst teeb teile regulaarselt vereanalüüse ja võib vajadusel muuta ravimi annust.
- kui teil tekib kõrge vererõhk. Arst mõõdab regulaarselt teie vererõhku ning võib vajadusel anda teile vererõhku langetavat ravimit.
- kui teie organismis on madal magneesiumisisaldus. Arst võib anda teile võtmiseks magneesiumipreparaate, eriti vahetult pärast operatsiooni, kui teile on tehtud siirdamine.
- kui teie veres on kõrge kaaliumisisaldus.
- kui teil on podagra.
- kui te vajate vaktsineerimist.
- Kui midagi eespool loetletust tekib enne ravi või ravi ajal Sandimmun-iga, rääkige sellest otsekohe oma arstile.

### **Päikesekiirgus ja selle eest kaitsmine**

Sandimmun pärsib immuunsüsteemi. Selle tagajärjel suureneb risk vähi, eriti naha- ja lümfisüsteemi vähi tekkeks. Te peate vähendama kokkupuudet päikese- ja ultraviolettkiirgusega:

- kandes sobivat kaitseriietust.
- kasutades kõrge kaitsefaktoriga päikesekaitsevahendeid.

#### **Enne Sandimmun-i võtmist pidage nõu oma arstiga:**

- kui teil esineb või on esinenud probleeme seoses alkoholi tarvitamisega.
- kui teil on epilepsia.
- kui te põete mõnda maksahaigust.
- kui te olete rase.
- kui te toidate last rinnaga.
- kui see ravim on välja kirjutatud lapsele.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), rääkige sellest oma arstiga enne Sandimmun-i võtmist. See on vajalik sellepärast, et antud ravim sisaldab alkoholi (vt lõik „Sandimmun sisaldab etanooli“ allpool).

#### **Jälgimine ravi ajal Sandimmun-iga**

Teie arst kontrollib:

- **tsüklosporiini sisaldust teie veres**, eriti kui teile on tehtud siirdamine,
- **vererõhku** enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal,
- **maksa ja neerude** talitlust,
- **vereliipide (vererasvade)** taset.

Kui teil on küsimusi Sandimmun-i toime kohta või miks see ravim teile on määratud, küsige oma arstilt.

**Lisaks, kui te võtate Sandimmun-i siirdamisega mitteseotud haiguse tõttu** (intermediaarne või posterioorne uveit ja Behçet'i uveit, atoopiline dermatiit, raske reumatoidartriit või nefrootiline sündroom), siis ärge võtke Sandimmun-i juhul:

- kui teil on probleeme neerudega (välja arvatud nefrootiline sündroom).
- kui teil esineb infektsioon, mis ei allu ravile.
- kui teil on mis tahes tüüpi vähk.
- kui teil on kõrge vererõhk (hüpertensioon), mis ei allu ravile. Kui teil tekib kõrge vererõhk ravi ajal ja see ei allu ravile, peab arst lõpetama ravi Sandimmun-iga.
- Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge Sandimmun-i võtke. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Sandimmun-i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te saate ravi Behçet'i uveidi tõttu, jälgib arst teid eriti hoolikalt juhul, kui teil esinevad närvisüsteemi sümptomid (näiteks suurenenud unustamine, aja jooksul tekkinud isiksuse muutused, psühhiaatrilised või meeleolu häired, põletustunne jäsemetes, jäsemete vähenenud tundlikkus, surisemistunne kätes ja jalgades, jäsemete nõrkus, kõndimishäired, peavalu koos iivelduse ja oksendamise või ilma, nägemishäired, sh silmamuna piiratud liikuvus).

Arst jälgib teid hoolikalt, kui olete eakas inimene ning saate ravi psoriaasi või atoopilise dermatiidi tõttu. Kui teile on määratud Sandimmun psoriaasi või atoopilise dermatiidi raviks, ei tohi te ravi ajal kokku puutuda UVB-kiirgusega ega saada valgusravi.

### **Lapsed ja noorukid**

Siirdamisega mitteseotud haiguste korral ei tohi lastel Sandimmun-i kasutada, välja arvatud nefrootilise sündroomi raviks.

### **Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)**

Sandimmun-i kasutamise kogemus eakatel patsientidel on piiratud. Arst peab jälgima teie neerutalitlust. Kui olete vanuses üle 65 aasta ja teil on psoriaas või atoopiline dermatiit, tohite Sandimmun-iga ravi saada ainult juhul, kui teie haigus on eriti raske.

### **Muud ravimid ja Sandimmun**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti tuleb arstile või apteekrile öelda seda, kui te võtate enne Sandimmun-iga ravi alustamist või ravi ajal mõnda järgmistest ravimiteist:

- Ravimid, mis võivad mõjutada kaaliumisisaldust. Nende hulka kuuluvad kaaliumi sisaldavad ravimid, kaaliumipreparaadid, vett väljaviivad ravimid (diureetikumid), mida nimetatakse kaaliumi säästvateks diureetikumideks, ja mõned vererõhku langetavad ravimid.
- Metotreksaat. Seda kasutatakse kasvajate, raske psoriaasi ja raske reumatoidartriidi raviks.
- Ravimid, mille toime võib suurendada või vähendada tsüklosporiini (Sandimmun-i toimeaine) sisaldust teie veres. Teiste ravimitega ravi alustamisel või lõpetamisel võib arst kontrollida tsüklosporiini sisaldust teie veres.
  - Järgmised ravimid võivad suurendada tsüklosporiini sisaldust teie veres: antibiootikumid (nt erütromütsiin või asitromütsiin), seentevastased ravimid (vorikonasool, itrakonasool), südamehaiguste või kõrgvererõhu ravimid (diltiaseem, nikardipiin, verapamiil, amiodaroon), metoklopramiid (kasutatakse iivelduse raviks), suukaudsed rasestumisvastased tabletid, danasool (kasutatakse menstruaaltsükli häirete raviks), podagra ravimid (allopurinool), sapphappe ja selle derivaadid (kasutatakse sapikivitõve raviks), HIV raviks kasutatavad proteaasi inhibiitorid, imatiniib (kasutatakse leukeemia või kasvajate raviks), kolhitsiin, telapreviir (kasutatakse C-hepatiidi raviks).
  - Järgmised ravimid võivad vähendada tsüklosporiini sisaldust teie veres: barbituraadid (aitavad uinuda), mõned krambivastased ravimid (nt karbamasepiin või fenütoiin), oktreotiid (kasutatakse akromegaalia või soole neuroendokriinsete kasvajate raviks), tuberkuloosi raviks kasutatavad antibakteriaalsed ravimid, orlistat (ravim, mis aitab kaalu

langetada), naistepuna sisaldavad taimsed preparaadid, tiklopidiin (kasutatakse pärast insulti), teatud vererõhku langetavad ravimid (bosentaan) ja terbinafiin (seenevastane ravim, mida kasutatakse naha- ja küünesese raviks).

- Ravimid, mis võivad mõjutada neerutalitlust. Nendeks on antibakteriaalsed ravimid (gentamüsiin, tobramüsiin, tsiprofloksatsiin), amfoteritsiin B-d sisaldavad seentevastased ravimid, trimetoprimi sisaldavad kuseteede infektsioonide ravimid, melfalaani sisaldavad vähiravimid, maohappesust vähendavad ravimid ( $H_2$ -retseptori antagonistide tüüpi happesekretsiooni pärssivad ravimid), takroliimus, valuvaigistid (mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, nt diklofenak), fibriinhappe derivaadid (kasutatakse vererasvade taseme langetamiseks).
- Nifedipiin. Seda ravimit kasutatakse kõrgvererõhu ja stenokardia (rinnaangiini) raviks. Kui te võtate tsüklosporiinravi ajal nifedipiini, võib tekkida igemete paistetus (igemed võivad ulatuda üle hammaste).
- Digoksiin (kasutatakse südamehaiguste raviks), kolesteroolisisaldust langetavad ravimid (HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, mida nimetatakse ka statiinideks), prednisoloon, etoposiid (vähiravim), repagliniid (suhkurtõve ravim), immuunsüsteemi pärssivad ravimid (everoliimus, siroliimus), ambrisentaan ja spetsiifilised vähivastased ravimid, mida nimetatakse antratsükliinideks (nt doksorubitsiin).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Sandimmun-i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

### **Sandimmun koos toidu ja joogiga**

Ärge võtke Sandimmun-i koos greibi või greibimahlagaga, sest see võib mõjutada Sandimmun-i toimet.

### **Rasedus ja imetamine**

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Arst arutab teiega võimalikke riske, mis on seotud Sandimmun-i kasutamisega raseduse ajal.

- **Õelge oma arstile, kui te olete rase või kavatsete raseduda.** Sandimmun-i raseduse ajal kasutamise kogemus on piiratud. Üldiselt ei tohi Sandimmun-i raseduse ajal kasutada. Kui teil on vaja seda ravimit võtta, arutab arst teiega ravimi raseduse ajal kasutamisega seotud kasu ja võimalikke riske.
- **Õelge oma arstile, kui te imetate.** Sandimmun-ravi ajal ei ole rinnaga toitmine soovitatav, sest toimeaine tsüklosporiin eritub rinnapiima ning see võib kahjustada teie last.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Sandimmun sisaldab alkoholi. See võib mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

### **Sandimmun sisaldab etanooli**

Sandimmun sisaldab ligikaudu 12,0 mahuprotsenti etanooli (alkohol), mis vastab kuni 500 mg-le siirdamispatientidel kasutatava annuse kohta. See omakorda vastab peaaegu 15 ml õllele või 5 ml veinile annuse kohta.

Alkohol võib olla kahjulik, kui teil on alkoholiga seotud probleeme, epilepsia, ajukahjustus, maksahaigus või kui te olete rase või toidate last rinnaga. Ohtlik võib olla ka selle ravimi manustamine lastele.

### **Sandimmun sisaldab kastoorõli**

Sandimmun sisaldab kastoorõli, mis võib põhjustada ebamugavustunnet kõhus ja kõhulahtisust.

### **Sandimmun sisaldab sorbitooli**

Kui te ei talu mõningaid suhkruid, rääkige sellest oma arstiga enne selle ravimi võtmist.

## **3. Kuidas Sandimmun-i võtta**



Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Ärge võtke soovitatust suuremat annust.

Arst kohandab selle ravimi annust hoolikalt teie individuaalsete vajadustega. Liiga palju ravimit võib mõjutada neerutalitlust. Teile tehakse regulaarselt vereanalüüse ja te külastate regulaarselt haiglat, eriti pärast siirdamist. See annab võimaluse rääkida arstiga oma ravist ja võimalikest probleemidest.

### **Kui palju Sandimmun-i võtta**

Arst määrab teile Sandimmun Neoral-i õige annuse. See sõltub teie kehakaalust ja ravimi kasutamise põhjusest. Arst ütleb teile ka seda, kui sageli tuleb ravimit võtta.

- **Täiskasvanud:**

#### **Elundi, luuüdi või tüvirakkude siirdamine**

- Ööpäevane koguannus jääb tavaliselt vahemikku 2...15 mg kehakaalu kilogrammi kohta. See jaotatakse kaheks väiksemaks annuseks.
- Tavaliselt kasutatakse enne ja vahetult pärast siirdamist suuremaid annuseid. Väiksemaid annuseid kasutatakse siis, kui siirdatud elund või luuüdi on stabiliseerunud.
- Arst kohandab teie annust, kuni on leitud teile sobivaim annus. Selleks võib olla arstil vaja teha vereanalüüse.

#### **Endogeenne uveiid**

- Ööpäevane koguannus jääb tavaliselt vahemikku 5...7 mg kehakaalu kilogrammi kohta. See jaotatakse kaheks väiksemaks annuseks.

#### **Nefrootiline sündroom**

- Ööpäevane koguannus täiskasvanutele on tavaliselt 5 mg kehakaalu kilogrammi kohta. See jaotatakse kaheks väiksemaks annuseks. Neeruprobleemidega patsientidel ei tohi päeva esimene annus ületada 2,5 mg kehakaalu kilogrammi kohta.

#### **Raske reumatoidartriit**

- Ööpäevane koguannus jääb tavaliselt vahemikku 3...5 mg kehakaalu kilogrammi kohta. See jaotatakse kaheks väiksemaks annuseks.

#### **Psoriaas ja atoopiline dermatiit**

- Ööpäevane koguannus jääb tavaliselt vahemikku 2,5...5 mg kehakaalu kilogrammi kohta. See jaotatakse kaheks väiksemaks annuseks.

- **Lapsed:**

#### **Nefrootiline sündroom**

- Ööpäevane koguannus lastele on tavaliselt 6 mg kehakaalu kilogrammi kohta. See jaotatakse kaheks väiksemaks annuseks. Neeruprobleemidega patsientidel ei tohi päeva esimene annus ületada 2,5 mg kehakaalu kilogrammi kohta.

Järgige täpselt arstilt saadud juhiseid ja ärge kunagi muutke ise ravimi annust, isegi kui te ennast hästi tunnete.

### **Kui teie arst vahetab teil ühe tsüklosporiini suukaudse ravimvormi teise vastu**

Pärast tsüklosporiini ühelt suukaudselt ravimvormilt teisele üleminekut:

- Arst jälgib teid mõnda aega hoolikamalt.
- Teil võivad tekkida mõned kõrvaltoimed. Sellest tuleb rääkida oma arstile või apteekrile. Annust võib olla vaja vähendada. Ärge kunagi vähendage annust ise, kui arst ei ole seda soovitanud.

### **Millal Sandimmun-i võtta**

Võtke Sandimmun -i **iga päev samal kellaajal**. See on väga tähtis juhul, kui teile on tehtud siirdamine.

### **Kuidas Sandimmun-i võtta**

Ööpäevased annused tuleb alati võtta kaheks annuseks jaotatuna.

Eemaldage kapsel blisterpakendist. Neelake kapsel tervelt koos veega.

### **Kui kaua tuleb Sandimmun-i võtta**

Arst ütleb teile, kui kaua on vaja Sandimmun-i võtta. See sõltub sellest, kas te saate ravi siirdamise järgselt või raske nahahaiguse, reumatoidartriidi, uveiidi või nefrootilise sündroomi tõttu. Raske lööbe korral kestab ravi tavaliselt 8 nädalat.

Jätkake Sandimmun-i võtmist senikaua, kui arst soovitab.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua Sandimmun-i võtta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Kui te võtate Sandimmun-i rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate kogemata liiga palju ravimit, teavitage sellest otsekohe oma arsti või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Te võite vajada arstiabi.

### **Kui te unustate Sandimmun-i võtta**

- Kui te unustate annuse võtmata, võtke see sisse niipea kui meelde tuleb. Ent kui on juba peaaegu käes järgmise annuse aeg, jätke unustatud annus võtmata. Seejärel jätkake nagu varem.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Sandimmun-i võtmise**

Ärge lõpetage Sandimmun-i võtmist, kui arst ei ole seda soovitanud.

Jätkake Sandimmun-i võtmist isegi siis, kui te ennast hästi tunnete. Sandimmun-iga ravi lõpetamisel võib suureneda siirdatud elundi äratõukereaktsiooni oht.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised**

**Teavitage oma arsti otsekohe sellest,** kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

- Sarnaselt teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimitega võib tsüklosporiin mõjutada organismi infektsioonide vastu võitlemise võimet ning põhjustada kasvajate või vähkide (eriti nahavähi) teket. Infektsiooni sümptomid võivad olla palavik või kurguvalu.
- Nägemise muutused, koordinatsiooni kadu, kohmakus, mälukaotus, raskendatud rääkimine või teiste jutust arusaamine ning lihasnõrkus. Need võivad olla progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks nimetatud ajuinfektsiooni nähud.
- Ajutalitluse häired selliste nähtudega nagu krampid, segasus, desorientatsioon, reageerimisvõime langus, isiksuse muutused, ärevus, unetus, nägemise muutused, pimedaksjäämine, kooma, kehaosa või kogu keha halvatus, kaelakangestus, koordinatsiooni kadu koos ebahariliku kõne või silmaliigutustega või ilma.
- Silmapõhja turse. See võib olla seotud ähmase nägemisega. See võib mõjutada ka nägemist koljusisese rõhu tõusu tõttu.
- Maksatalitluse häired ja maksakahjustus koos naha ja silmavalgete kollasuse, iivelduse, isutuse ja uriini tumenemisega või ilma.
- Neerutalitluse häired, mille tõttu võib oluliselt väheneda uriinieritus.
- Punaste vereliblede või vereliistakute madal arv. Nähtudeks on kahvatu nahk, väsimus, õhupuudus, tume uriin (see on tingitud punaste vereliblede lagunemisest), verevalumite teke või verejooks ilma selge põhjuseta, segasus, desorientatsioon, tähelepanuvõime langus ja neerutalitluse häired.

**Muud kõrvaltoimed on järgmised:**

**Väga sageli esinevad kõrvaltoimed:** *Need kõrvaltoimed võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest.*

- Neerutalitluse häired.
- Kõrge vererõhk.
- Peavalu.
- Kontrollimatu keha värisemine.
- Liigne karvakasv kehal või näol.
- Kõrge lipiidide sisaldus veres.

Kui mõni nendest kõrvaltoimetest on raske, **rääkige oma arstiga.**

**Sageli esinevad kõrvaltoimed:** *Need kõrvaltoimed võivad tekkida ühel kuni kümnel inimesel sajast.*

- Krambid.
- Maksatalitluse häired.
- Kõrge veresuhkru tase.
- Väsimus.
- Isutus.
- Iiveldus (halb enesetunne), oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus.
- Liigne karvakasv kehal.
- Akne, kuumahood.
- Palavik.
- Valgete vereliblede madal arv.
- Tuimus või surisemistunne.
- Lihasvalu, krambid.
- Maohaavand.
- Igemete vohamine hammaste peale.
- Kõrge kusi- või kaaliumisisaldus veres, madal magneesiumisisaldus veres.

Kui mõni nendest kõrvaltoimetest on raske, **rääkige oma arstiga.**

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:** *Need kõrvaltoimed võivad tekkida 1 kuni 10 inimesel 1000-st.*

- Ajuhäirete sümptomid, mille hulka kuuluvad äkilised haigushood, vaimne segadus, unetus, koordinatsioonihäired, nägemishäired, teadvusekadu, jäsemete nõrkus, häiritud liigutused.
- Lööve.
- Üldised tursed.
- Kehakaalu tõus.
- Madal punaste vereliblede tase, madal vereliistakute tase, mis võib suurendada verejooksu riski.

Kui mõni nendest kõrvaltoimetest on raske, **rääkige oma arstiga.**

**Harva esinevad kõrvaltoimed:** *Need kõrvaltoimed võivad tekkida ühel kuni kümnel inimesel kümnest tuhandest.*

- Närvi- ja lihaste probleemid koos sõrmede ja varvaste tuimuse või surisemistundega.
- Kõhunäärme põletik koos tugeva ülakõhuvaluga.
- Lihasnõrkus, lihasjõu kadumine, lihasvalu jalgades või kätes või mujal kehas.
- Punaste vereliblede hävinemine, sealhulgas neeruprobleemid koos sümptomitega nagu näo, kõhu, käte ja/või jalalabade turse, vähenenud urineerimine, hingamisraskused, valu rinnus, haigushood, teadvusekadu.
- Menstruaaltsükli häired, rindade suurenemine meestel.

Kui mõni neist kõrvaltoimetest on raske, **rääkige oma arstiga.**

**Väga harva esinevad kõrvaltoimed:** *Need kõrvaltoimed võivad tekkida 1 kuni 10 inimesel 100 000-st.*

- Silmapõhja turse, mis võib olla seotud suurenenud peasisese rõhuga ja nägemishäired.

Kui see on raske, **rääkige oma arstiga.**

**Muud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata:** Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

- Tõsised maksaprobleemid koos silmade või naha kollasusega või ilma, iiveldus (halb enesetunne), isukaotus, tume uriin, näo, jalalabade, käte ja/või terve keha turse.
- Nahaalune veritsus või lillakad laigud nahal, äkiline ilma selge põhjusega veritsus.
- Migreen või tugev peavalu, millega sageli kaasneb iiveldus ja oksendamine ning valgustundlikkus.
- Kui mõni nendest kõrvaltoimetest on raske, **rääkige oma arstiga.**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Võimalik kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

### **Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel**

Täiskasvanutega võrreldes ei ole lastel ja noorukitel täiendavaid kõrvaltoimeid oodata.

## **5. Kuidas Sandimmun-säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.
- Ärge hoidke kapsleid kuumas kohas (maksimaalne temperatuur 30°C).
- Hoidke kapsleid fooliumpakendis. Eemaldage need alles siis, kui on aeg võtta ravimit.
- Kui blisterpakend on avatud, on tunda iseloomulikku lõhna. See on normaalne ja ei tähenda, et kapslitel on midagi viga.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Sandimmun sisaldab**

- Toimeaine on tsüklosporiin. Iga kapsel sisaldab 25 mg tsüklosporiini.
- Teised koostisosad on:
  - o Kapsli sisu: veevaba etanool, interesterifitseeritud maisiõli, rafineeritud maisiõli.
  - o Kapsli kest: Punane raudoksiid (E172), titaaniumdioksiid (E 171), glütserool 85%, spetsiaalne sorbitoolisiirup, želatiin.
- Toimeaine on tsüklosporiin. Iga kapsel sisaldab 50 mg tsüklosporiini.
- Teised koostisosad on:
  - o Kapsli sisu: veevaba etanool, interesterifitseeritud maisiõli, rafineeritud maisiõli.
  - o Kapsli kest: Kollane raudoksiid (E172), titaaniumdioksiid (E171), glütserool 85%, spetsiaalne sorbitoolisiirup, želatiin.
- Toimeaine on tsüklosporiin. Iga kapsel sisaldab 100 mg tsüklosporiini.
- Teised koostisosad on:
  - o Kapsli sisu: veevaba etanool, interesterifitseeritud maisiõli, rafineeritud maisiõli.
  - o Kapsli kest: Punane raudoksiid (E172), titaaniumdioksiid (E 171), glütserool 85%, spetsiaalne sorbitoolisiirup, želatiin.

### **Kuidas Sandimmun välja näeb ja pakendi sisu**

Sandimmun 25 mg pehmekapslid on roosad ja ovaalsed.

Sandimmun 50 mg mg pehmekapslid on maisikollased ja piklikud.

Sandimmun 100 mg pehmekapslid on vanaroosad ja piklikud.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## Müügiloa hoidja ja tootja

[Täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-post}

See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:

{ Liikmesriigi nimi } { Ravimi nimetus }

{ Liikmesriigi nimi } { Ravimi nimetus }

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA} {kuu AAAA}.**

[Täidetakse riiklikult]

## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **Sandimmun 100 mg/ml suukaudne lahus**

tsüklosporiin

#### **Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Sandimmun ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sandimmun-i võtmist
3. Kuidas Sandimmun-i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
6. Kuidas Sandimmun-i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

### **1. Mis ravim on Sandimmun ja milleks seda kasutatakse**

#### **Mis ravim on Sandimmun**

Teie ravimi nimetus on Sandimmun. See sisaldab toimeainet tsüklosporiini ja kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse immunosupressantideks (immuunsüsteemi pärssivad ravimid). Neid ravimeid kasutatakse organismi immuunvastuse vähendamiseks.

#### **Milleks Sandimmun-i kasutatakse ja kuidas Sandimmun toimib**

- **Kui teile on tehtud elundi, luuüdi ja tüvirakkude siirdamine**, on Sandimmun-i ülesanne pärssida organismi immuunsüsteemi. Sandimmun hoiab ära siirdatud elundi äratõukereaktsiooni, takistades teatud rakkude moodustumist, mis ründavad siirdatud kude.
- **Kui teil on autoimmuunhaigus**, mille puhul organismi immuunsüsteem ründab oma enda rakke, peatab Sandimmun selle immuunreaktsiooni. Selliste haiguste hulka kuuluvad nägemist ohustavad silmahaigused (endogeenne uveit [soonkestapõletik], sh Behçet'i uveit), teatud nahahaiguste rasked vormid (atoopiline dermatiit või ekseem ja psoriaas), raske reumatoidartriit ja nefrootiliseks sündroomiks nimetatud neeruhaigus.

### **2. Mida on vaja teada enne Sandimmun-i võtmist**

Kui te võtate Sandimmun-i siirdamise järgselt, tohib seda välja kirjutada ainult siirdamisalase ja/või autoimmuunhaiguste ravi kogemusega arst.

Käesolevas infolehes toodud nõuanded võivad erineda sõltuvalt sellest, kas te võtate ravimit seoses siirdamise või autoimmuunhaigusega.

Järgige hoolikalt kõiki arstilt saadud juhiseid. Need võivad erineda käesolevas infolehes toodud üldisest teabest.

#### **Ärge võtke Sandimmun-i:**

- kui olete tsüklosporiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- koos toodetega, mille koostises on *Hypericum perforatum* (liht-naistepuna).

- koos toodetega, mille koostises on *dabigatraaneteksilaat* (kasutatakse trombide tekke vältimiseks operatsioonijärgselt) või *bosentaan, ja aliskireen* (kasutatakse vererõhu alandamiseks).

Kui ülalnimetatud kehtib teie kohta, siis ärge võtke Sandimmun-i ja **öelge seda oma arstile**. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Sandimmun-i võtmist nõu oma arstiga..

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

#### **Enne Sandimmun iga ravi alustamist ja ravi ajal pidage otsekohe nõu oma arstiga:**

- kui teil tekivad mis tahes infektsiooninähud, nagu palavik või kurguvalu. Sandimmun pärsib immuunsüsteemi ja võib mõjutada ka organismi infektsioonide vastu võitlemise võimet.
- kui teil on probleeme maksaga.
- kui teil on probleeme neerudega. Arst teeb teile regulaarselt vereanalüüse ja võib vajadusel muuta ravimi annust.
- kui teil tekib kõrge vererõhk. Arst mõõdab regulaarselt teie vererõhku ning võib vajadusel anda teile vererõhku langetavat ravimit.
- kui teie organismis on madal magneesiumisisaldus. Arst võib anda teile võtmiseks magneesiumipreparaate, eriti vahetult pärast operatsiooni, kui teile on tehtud siirdamine.
- kui teie veres on kõrge kaaliumisisaldus.
- kui teil on podagra.
- kui te vajate vaktsineerimist.

Kui midagi eespool loetletust tekib enne ravi või ravi ajal Sandimmun-iga, rääkige sellest otsekohe oma arstile.

### **Päikesekiirgus ja selle eest kaitsmine**

Sandimmun pärsib immuunsüsteemi. Selle tagajärjel suureneb risk vähi, eriti naha- ja lümfisüsteemi vähi tekkeks. Te peate vähendama kokkupuudet päikese- ja ultraviolettkiirgusega:

- kandes sobivat kaitseriietust.
- kasutades kõrge kaitsefaktoriga päikesekaitsevahendeid.

#### **Enne Sandimmun-i võtmist pidage nõu oma arstiga:**

- kui teil esineb või on esinenud probleeme seoses alkoholi tarvitamisega.
- kui teil on epilepsia.
- kui te põete mõnda maksahaigust.
- kui te olete rase.
- kui te toidate last rinnaga.
- kui see ravim on välja kirjutatud lapsele.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), rääkige sellest oma arstiga enne Sandimmun-i võtmist. See on vajalik sellepärast, et antud ravim sisaldab alkoholi (vt lõik “Sandimmun sisaldab etanooli“ allpool).

### **Jälgimine ravi ajal Sandimmun-iga**

Teie arst kontrollib:

- **tsüklosporiini sisaldust teie veres**, eriti kui teile on tehtud siirdamine,
- **vererõhku** enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal,
- **maksa ja neerude** talitlust,
- **verelipidide (vererasvade)** taset.

Kui teil on küsimusi Sandimmun-i toime kohta või miks see ravim teile on määratud, küsige oma arstilt.

**Lisaks, kui te võtate Sandimmun-i siirdamisega mitteseotud haiguse tõttu** (intermediaarne või posterioorne uveit ja Behçet'i uveit, atoopiline dermatiit, raske reumatoidartriit või nefrootiline sündroom), siis ärge võtke Sandimmun-i juhul:

- kui teil on probleeme neerudega (välja arvatud nefrootiline sündroom).

- kui teil esineb infektsioon, mis ei allu ravile.
- kui teil on mis tahes tüüpi vähk.
- kui teil on kõrge vererõhk (hüpertensioon), mis ei allu ravile. Kui teil tekib kõrge vererõhk ravi ajal ja see ei allu ravile, peab arst lõpetama ravi Sandimmun-iga.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge Sandimmun-i võtke. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Sandimmun-i võtmist nõu oma arsti või apteekriga..

Kui te saate ravi Behçet'i uveidi tõttu, jälgib arst teid eriti hoolikalt juhul, kui teil esinevad närvisüsteemi sümptomid (näiteks suurenenud unustamine, aja jooksul tekkinud isiksuse muutused, psühhiaatrilised või meeleolu häired, põletustunne jäsemetes, jäsemete vähenenud tundlikkus, surisemistunne kätes ja jalgades, jäsemete nõrkus, kõndimishäired, peavalu koos iivelduse ja oksendamisega või ilma, nägemishäired, sh silmamuna piiratud liikuvus).

Arst jälgib teid hoolikalt, kui olete eakas inimene ning saate ravi psoriaasi või atoopilise dermatiidi tõttu. Kui teile on määratud Sandimmun psoriaasi või atoopilise dermatiidi raviks, ei tohi te ravi ajal kokku puutuda UVB-kiirgusega ega saada valgusravi.

### **Lapsed ja noorukid**

Siirdamisega mitteseotud haiguste korral ei tohi lastel Sandimmun-i kasutada, välja arvatud nefrootilise sündroomi raviks.

### **Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)**

Sandimmun-i kasutamise kogemus eakatel patsientidel on piiratud. Arst peab jälgima teie neerutalitlust. Kui olete vanuses üle 65 aasta ja teil on psoriaas või atoopiline dermatiit, tohite Sandimmun-iga ravi saada ainult juhul, kui teie haigus on eriti raske.

### **Muud ravimid ja Sandimmun**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti tuleb arstile või apteekrile öelda seda, kui te võtate enne Sandimmun-iga ravi alustamist või ravi ajal mõnda järgmistest ravimitest:

- Ravimid, mis võivad mõjutada kaaliumisisaldust. Nende hulka kuuluvad kaaliumi sisaldavad ravimid, kaaliumipreparaadid, vett väljaviivad ravimid (diureetikumid), mida nimetatakse kaaliumi säästvateks diureetikumideks, ja mõned vererõhku langetavad ravimid.
- Metotreksaat. Seda kasutatakse kasvajate, raske psoriaasi ja raske reumatoidartriidi raviks.
- Ravimid, mille toime võib suurendada või vähendada tsüklosporiini (Sandimmun-i toimeaine) sisaldust teie veres. Teiste ravimitega ravi alustamisel või lõpetamisel võib arst kontrollida tsüklosporiini sisaldust teie veres.
  - Järgmised ravimid võivad suurendada tsüklosporiini sisaldust teie veres: antibiootikumid (nt erütromütsiin või asitromütsiin), seentevastased ravimid (vorikonasool, itrakonasool), südamehaiguste või kõrgvererõhu ravimid (diltaseem, nikardipiin, verapamiil, amiodaroon), metoklopramiid (kasutatakse iivelduse raviks), suukaudsed rasestumisvastased tabletid, danasool (kasutatakse menstruaaltsükli häirete raviks), podagra ravimid (allopurinool), sapphappe ja selle derivaadid (kasutatakse sapikivitõve raviks), HIV raviks kasutatavad proteaasi inhibiitorid, imatiniib (kasutatakse leukeemia või kasvajate raviks), kolhitsiin, telapreviir (kasutatakse C-hepatiidi raviks).
  - Järgmised ravimid võivad vähendada tsüklosporiini sisaldust teie veres: barbituraadid (aitavad uinuda), mõned krambivastased ravimid (nt karbamasepiin või fenütoiin), oktreotiid (kasutatakse akromegaalia või soole neuroendokriinsete kasvajate raviks), tuberkuloosi raviks kasutatavad antibakteriaalsed ravimid, orlistat (ravim, mis aitab kaalu langetada), naistepuna sisaldavad taimsed preparaadid, tiklopidiin (kasutatakse pärast insulti), teatud vererõhku langetavad ravimid (bosentaan) ja terbinafiin (seenevastane ravim, mida kasutatakse naha- ja küüneeseene raviks).



- Ravimid, mis võivad mõjutada neerutalitlust. Nendeks on antibakteriaalsed ravimid (gentamütsiin, tobramütsiin, tsiprofloksatsiin), amfoteritsiin B-d sisaldavad seentevastased ravimid, trimetoprimi sisaldavad kuseteede infektsioonide ravimid, melfalaani sisaldavad vähiravimid, maohappesust vähendavad ravimid ( $H_2$ -retseptori antagonistide tüüpi happesekretsiooni pärssivad ravimid), takroliimus, valuvaigistid (mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, nt diklofenak), fibriinhappe derivaadid (kasutatakse vererasvade taseme langetamiseks).
- Nifedipiin. Seda ravimit kasutatakse kõrgvererõhu ja stenokardia (rinnaangiini) raviks. Kui te võtate tsüklosporiinravi ajal nifedipiini, võib tekkida igemete paistetus (igemed võivad ulatuda üle hammaste).
- Digoksiin (kasutatakse südamehaiguste raviks), kolesteroolisisaldust langetavad ravimid (HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, mida nimetatakse ka statiinideks), prednisoloon, etoposiid (vähiravim), repagliniid (suhkurtõve ravim), immuunsüsteemi pärssivad ravimid (everoliimus, siroliimus), ambrisentaan ja spetsiifilised vähivastased ravimid, mida nimetatakse antratsükliinideks (nt doksorubitsiin).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Sandimmun-i võtmist nõu oma arsti või apteekriga..

### **Sandimmun koos toidu ja joogiga**

Ärge võtke Sandimmun-i koos greibi või greibimahlagaga, sest see võib mõjutada Sandimmun-i toimet.

### **Rasedus ja imetamine**

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Arst arutab teiega võimalikke riske, mis on seotud Sandimmun-i kasutamisega raseduse ajal.

- **Öelge oma arstile, kui te olete rase või kavatsete raseduda.** Sandimmun-i raseduse ajal kasutamise kogemus on piiratud. Üldiselt ei tohi Sandimmun-i raseduse ajal kasutada. Kui teil on vaja seda ravimit võtta, arutab arst teiega ravimi raseduse ajal kasutamisega seotud kasu ja võimalikke riske.
- **Öelge oma arstile, kui te imetate.** Sandimmun-ravi ajal ei ole rinnaga toitmine soovitatav, sest toimeaine tsüklosporiin eritub rinnapiima ning see võib kahjustada teie last.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Sandimmun sisaldab alkoholi. See võib mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

### **Sandimmun sisaldab etanooli**

Sandimmun sisaldab ligikaudu 12,0 mahuprotsenti etanooli (alkohol), mis vastab kuni 500 mg-le siirdamispatsientidel kasutatava annuse kohta. See omakorda vastab peaaegu 15 ml õllele või 5 ml veinile annuse kohta.

Alkohol võib olla kahjulik, kui teil on alkoholiga seotud probleeme, epilepsia, ajukahjustus, maksahaigus või kui te olete rase või toidate last rinnaga. Ohtlik võib olla ka selle ravimi manustamine lastele.

### **Sandimmun sisaldab kastoorõli**

Sandimmun sisaldab kastoorõli, mis võib põhjustada ebamugavustunnet kõhus ja kõhulahtisust.

## **3. Kuidas Sandimmun-i võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Ärge võtke soovitatust suuremat annust.

Arst kohandab selle ravimi annust hoolikalt teie individuaalsete vajadustega. Liiga palju ravimit võib mõjutada neerutalitlust. Teile tehakse regulaarselt vereanalüüse ja te külastate regulaarselt haiglat, eriti pärast siirdamist. See annab võimaluse rääkida arstiga oma ravist ja võimalikest probleemidest.

### **Kui palju Sandimmun võtta**

Arst määrab teile Sandimmun-i õige annuse. See sõltub teie kehakaalust ja ravimi kasutamise põhjusest. Arst ütleb teile ka seda, kui sageli tuleb ravimit võtta.

- **Täiskasvanud:**

- Elundi, luuüdi või tüvirakkude siirdamine**

- Ööpäevane koguannus jääb tavaliselt vahemikku 2...15 mg kehakaalu kilogrammi kohta. See jaotatakse kaheks väiksemaks annuseks.
  - Tavaliselt kasutatakse enne ja vahetult pärast siirdamist suuremaid annuseid. Väiksemaid annuseid kasutatakse siis, kui siirdatud elund või luuüdi on stabiliseerunud.
  - Arst kohandab teie annust, kuni on leitud teile sobivaim annus. Selleks võib olla arstil vaja teha vereanalüüse.

- Endogeenne uveiid**

- Ööpäevane koguannus jääb tavaliselt vahemikku 5...7 mg kehakaalu kilogrammi kohta. See jaotatakse kaheks väiksemaks annuseks.

- Nefrootiline sündroom**

- Ööpäevane koguannus täiskasvanutele on tavaliselt 5 mg kehakaalu kilogrammi kohta. See jaotatakse kaheks väiksemaks annuseks. Neeruprobleemidega patsientidel ei tohi päeva esimene annus ületada 2,5 mg kehakaalu kilogrammi kohta.

- Raske reumatoidartriit**

- Ööpäevane koguannus jääb tavaliselt vahemikku 3...5 mg kehakaalu kilogrammi kohta. See jaotatakse kaheks väiksemaks annuseks.

- Psoriaas ja atoopiline dermatiit**

- Ööpäevane koguannus jääb tavaliselt vahemikku 2,5...5 mg kehakaalu kilogrammi kohta. See jaotatakse kaheks väiksemaks annuseks.

- **Lapsed:**

- Nefrootiline sündroom**

- Ööpäevane koguannus lastele on tavaliselt 6 mg kehakaalu kilogrammi kohta. See jaotatakse kaheks väiksemaks annuseks. Neeruprobleemidega patsientidel ei tohi päeva esimene annus ületada 2,5 mg kehakaalu kilogrammi kohta.

Järgige täpselt arstilt saadud juhiseid ja ärge kunagi muutke ise ravimi annust, isegi kui te ennast hästi tunnete.

### **Kui teie arst vahetab teil ühe tsüklosporiini suukaudse ravimvormi teise vastu**

Pärast tsüklosporiini ühelt suukaudselt ravimvormilt teisele üleminekut:

- Arst jälgib teid mõnda aega hoolikamalt.
- Teil võivad tekkida mõned kõrvaltoimed. Sellest tuleb rääkida oma arstile või apteekrile. Annust võib olla vaja vähendada. Ärge kunagi vähendage annust ise, kui arst ei ole seda soovitanud.

### **Millal Sandimmun-i võtta**

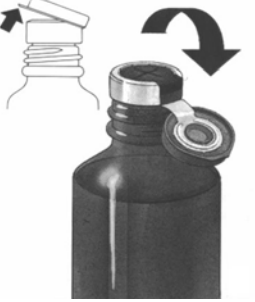
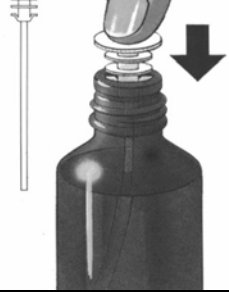
Võtke Sandimmun-i **iga päev samal kellaajal**. See on väga tähtis juhul, kui teile on tehtud siirdamine.

### **Kuidas Sandimmun-i võtta**

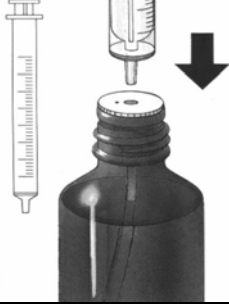
Ööpäevased annused tuleb alati võtta kaheks annuseks jaotatuna.

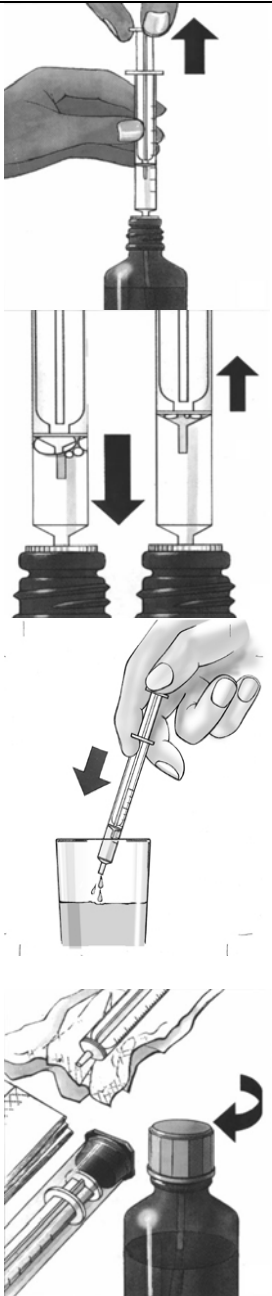
- Esmakordsel kasutamisel järgige punkte 1...9.
- Järgneval kasutamisel järgige punkte 5...9.

### **Sandimmun suukaudse lahuse uue pudeli esmakordne kasutamine**

|    |                                                          |                                                                                       |
|----|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Tõstke üles metallist sulgurrõnga keskel olev kattekork. |    |
| 2. | Eemaldage sulgurrõngas täielikult.                       |    |
| 3. | Eemaldage must kork ja visake see minema.                |   |
| 4. | Suruge valge korgiga toru kindlalt pudeli kaela sisse.   |  |

### **Annuse mõõtmine**

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                       |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 5. | <p>Valige süstal sõltuvalt sellest, kui palju ravimit on vaja mõõta:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 1 ml või väiksema ravimi koguse puhul kasutage 1 ml süstalt.</li><li>- 1 ml ületava ravimi koguse puhul kasutage 4 ml süstalt.</li></ul> <p>Sisestage süstla ots valge korgi sisse.</p> |  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                      |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>6.</p> <p>7.</p> <p>8.</p> <p>9.</p> | <p>Tõmmake kolbi ülespoole, kuni süstlas on õige kogus ravimit.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kolvirõnga alumine serv peab jääma kohakuti ravimi kogusele vastava tähisega süstlal.</li> </ul> <p>Liigutage kolbi mõned korrad üles-alla.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sel viisil väljuvad süstlast suured õhumullid. Süstlas olevad üksikud väikesed mullid ei oma tähtsust. See ei mõjuta mingilgi viisil annust.</li> </ul> <p>Veenduge, et süstlas on õige kogus ravimit.</p> <p>Seejärel eemaldage süstal pudeli küljest.</p> <p>Väljutage ravim süstlast väikesesse klaasi, mis sisaldab vedelikku, eelistatavalt apelsini- või õunamahla.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Veenduge, et süstal ei puutu kokku klaasis oleva vedelikuga.</li> <li>- Segage ja jooge kogu klaasi sisu koheselt.</li> </ul> <p>Pärast kasutamist pühkige ainult süstla välispind üle kuiva pabersalvrätiga.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Seejärel pange süstal tagasi selle ümbrisesse.</li> <li>- Jätke valge kork ja toru pudelisse.</li> <li>- Sulgege pudel kaasasoleva korgiga.</li> </ul> |  |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|

### Kui kaua tuleb Sandimmun-i võtta

Arst ütleb teile, kui kaua on vaja Sandimmun-i võtta. See sõltub sellest, kas te saate ravi siirdamise järgselt või raske nahahaiguse, reumatoidartriidi, uveiidi või nefrootilise sündroomi tõttu. Raske lööbe korral kestab ravi tavaliselt 8 nädalat.

Jätkake Sandimmun-i võtmist senikaua, kui arst soovitab.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua Sandimmun-i võtta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### Kui te võtate Sandimmun-i rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate kogemata liiga palju ravimit, teavitage sellest otsekohe oma arsti või pöörduge lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Te võite vajada arstiabi.

### Kui te unustate Sandimmun-i võtta

- Kui te unustate annuse võtmata, võtke see sisse niipea kui meelde tuleb. Ent kui on juba peaaegu käes järgmise annuse aeg, jätke unustatud annus võtmata. Seejärel jätkake nagu varem.

- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

### **Kui te lõpetate Sandimmun-i võtmise**

Ärge lõpetage Sandimmun-i võtmist, kui arst ei ole seda soovitanud.

Jätkake Sandimmun-i võtmist isegi siis, kui te ennast hästi tunnete. Sandimmun-iga ravi lõpetamisel võib suureneda siirdatud elundi äratõukereaktsiooni oht.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### **Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised**

**Teavitage oma arsti otsekohe sellest**, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

- Sarnaselt teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimitega võib tsüklosporiin mõjutada organismi infektsioonide vastu võitlemise võimet ning põhjustada kasvajate või vähkide (eriti nahavähi) teket. Infektsiooni sümptomid võivad olla palavik või kurguvalu.
- Nägemise muutused, koordinatsiooni kadu, kohmakus, mälukaotus, raskendatud rääkimine või teiste jutust arusaamine ning lihasnõrkus. Need võivad olla progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaiks nimetatud ajuinfektsiooni nähud.
- Ajutalitluse häired selliste nähtudega nagu krambid, segasus, desorientatsioon, reageerimisvõime langus, isiksuse muutused, ärevus, unetus, nägemise muutused, pimedaksjäämine, kooma, kehaosa või kogu keha halvatus, kaelakangestus, koordinatsiooni kadu koos ebahariliku kõne või silmaliigutustega või ilma.
- Silmapõhja turse. See võib olla seotud ähmase nägemisega. See võib mõjutada ka nägemist koljusisese rõhu tõusu tõttu.
- Maksatalitluse häired ja maksakahjustus koos naha ja silmavalgete kollasuse, iivelduse, isutuse ja uriini tumenemisega või ilma.
- Neerutalitluse häired, mille tõttu võib oluliselt väheneda uriinieritus.
- Punaste vereliblede või vereliistakute madal arv. Nähtudeks on kahvatu nahk, väsimus, õhupuudus, tume uriin (see on tingitud punaste vereliblede lagunemisest), verevalumite teke või verejooks ilma selge põhjuseta, segasus, desorientatsioon, tähelepanuvõime langus ja neerutalitluse häired.

### **Muud kõrvaltoimed on järgmised:**

**Väga sageli esinevad kõrvaltoimed:** Need kõrvaltoimed võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest.

- Neerutalitluse häired.
- Kõrge vererõhk.
- Peavalu.
- Kontrollimatu keha värisemine.
- Liigne karvakasv kehal või näol.
- Kõrge lipiidide sisaldus veres.

Kui mõni nendest kõrvaltoimetest on raske, **rääkige oma arstiga**.

**Sageli esinevad kõrvaltoimed:** Need kõrvaltoimed võivad tekkida ühel kuni kümnel inimesel sajast.

- Krambid.
- Maksatalitluse häired.
- Kõrge veresuhkru tase.
- Väsimus.
- Isutus.

- Iiveldus (halb enesetunne), oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus.
- Liigne karvakasv kehal.
- Akne, kuumahood.
- Palavik.
- Valgete vereliblede madal arv.
- Tuimus või surisemistunne.
- Lihasvalu, krambid.
- Maohaavand.
- Igemete vohamine hammaste peale.
- Kõrge kusihippe- või kaaliumisisaldus veres, madal magneesiumisisaldus veres.

Kui mõni nendest kõrvaltoimetest on raske, **rääkige oma arstiga.**

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:** *Need kõrvaltoimed võivad tekkida 1 kuni 10 inimesel 1000-st.*

- Ajuhäirete sümptomid, mille hulka kuuluvad äkilised haigushood, vaimne segadus seisund, unetus, koordinatsioonihäired, nägemishäired, teadvusekadu, jäsemete nõrkus, häiritud liigutused.
- Lööve.
- Üldised tursed.
- Kehakaalu tõus.
- Madal punaste vereliblede tase, madal vereliistakute tase, mis võib suurendada verejooksu riski.

Kui mõni nendest kõrvaltoimetest on raske, **rääkige oma arstiga.**

**Harva esinevad kõrvaltoimed:** *Need kõrvaltoimed võivad tekkida ühel kuni kümnel inimesel kümnest tuhandest.*

- Närviprobleemid koos sõrmede ja varvaste tuimuse või surisemistundega.
- Kõhunäärme põletik koos tugeva ülakõhuvaluga.
- Lihasnõrkus, lihasjõu kadumine, lihasvalu jalgades või kätes või mujal kehas.
- Punaste vereliblede hävinemine, sealhulgas neeruprobleemid koos sümptomitega nagu näo, kõhu, käte ja/või jalalabade turse, vähenenud urineerimine, hingamisraskused, valu rinnus, haigus hood, teadvusekadu.
- Menstruaaltsükli häired, rindade suurenemine meestel.

Kui mõni neist kõrvaltoimetest on raske, **rääkige oma arstiga.**

**Väga harva esinevad kõrvaltoimed:** *Need kõrvaltoimed võivad tekkida 1 kuni 10 inimesel 100 000-st.*

- Silmapõhja turse, mis võib olla seotud suurenenud peasisese rõhuga ja nägemishäired.

Kui see on raske, **rääkige oma arstiga.**

**Muud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata:** Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

- Tõsised maksaprobleemid koos silmade või naha kollasusega või ilma, iiveldus (halb enesetunne), isukaotus, tume uriin, näo, jalalabade, käte ja/või terve keha turse.
- Nahaalune veritsus või lillakad laigud nahal, äkiline ilma selge põhjuseta veritsus.
- Migreen või tugev peavalu, millega sageli kaasneb iiveldus ja oksendamine ning valgustundlikkus.
- Kui mõni nendest kõrvaltoimetest on raske, **rääkige oma arstiga.**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Võimalik kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

**Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel**

Täiskasvanutega võrreldes ei ole lastel ja noorukitel täiendavaid kõrvaltoimeid oodata.

## 5. Kuidas Sandimmun-i säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.
- Hoida toatemperatuuril (15°C...30°C).
- Mitte hoida külmkapis.
- Kui ravim on kogemata pandud külmkappi, laske sellel enne kasutamist saavutada toatemperatuur. Lahuses esinevad hõljumid või väikesed tükikesed (sade) ei mõjuta ravimi toimet ega ohutust. Õige annuse mõõtmiseks saab ikka kasutada süstalt.
- Pudeli sisu on stabiilne 2 kuud pärast avamist. 2 kuu möödudes tuleb kasutusele võtta uus pudel.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Sandimmun sisaldab

- Toimeaine on tsüklosporiin. Suukaudse lahuse üks ml sisaldab 100 mg tsüklosporiini.
- Teised toimeained on veevaba etanool, interesterifitseeritud maisiõli, rafineeritud maisiõli.

### Kuidas Sandimmun välja näeb ja pakendi sisu

Sandimmun on saadaval suukaudse lahuseks. See on selge, vähese väga peene sademega kollane kuni kollakaspruun vedelik.

Pakendis on 50 ml klaaspudel koos kahe süstlaga annuse mõõtmiseks.

- 1 ml süstalt kasutatakse 1 ml või väiksemate annuste mõõtmiseks. Iga skaalajaotuse vahe süstlal on 0,05 ml. See vastab 5 mg tsüklosporiinile.
- 4 ml süstalt kasutatakse 1 ml-st suuremate ja kuni 4 ml annuste mõõtmiseks. Iga skaalajaotuse vahe süstlal on 0,1 ml. See vastab 10 mg tsüklosporiinile.

### Müügiloa hoidja ja tootja

[Täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

{tel}

{faks}

{e-post}

**See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:**

{ Liikmesriigi nimi } { Ravimi nimetus }

{ Liikmesriigi nimi } { Ravimi nimetus }

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA} {kuu AAAA}.**

[Täidetakse riiklikult]

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Sandimmun 50 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

tsüklosporiin

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Sandimmun ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne kui teile manustatakse Sandimmun-i
3. Kuidas Sandimmun-i manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sandimmun-i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Sandimmun ja milleks seda kasutatakse

##### Mis ravim on Sandimmun

Teie ravimi nimetus on Sandimmun. See sisaldab toimeainet tsüklosporiin. Kontsentraati kasutatakse lahuse valmistamiseks, mida manustatakse veenisisesel infusiooni teel. Ravim kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse immunosuppressantideks (immuunsüsteemi pärssivad ravimid). Neid ravimeid kasutatakse organismi immuunvastuse vähendamiseks.

##### Milleks Sandimmun-i kasutatakse ja kuidas Sandimmun toimib

Sandimmun-i kasutatakse, et kontrollida keha immuunsüsteemi pärast elundi siirdamist, sealhulgas luuüdi ja tüvirakkude siirdamine. See hoiab ära siirdatud elundi äratõukereaktsiooni, takistades teatud rakkude moodustumist, mis võivad rünnata siirdatud kude.

#### 2. Mida on vaja teada enne kui teile manustatakse Sandimmun-i

Sandimmun-i kirjutab teile välja ainult siirdamisalase kogemusega arst.

Järgige hoolikalt kõiki arstilt saadud juhiseid. Need võivad erineda käesolevas infolehes toodud üldisest teabest.

##### Sandimmun-i ei tohi kasutada:

- kui olete tsüklosporiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6; vt ka alumine lõik "Sandimmun sisaldab kastoorõli ja etanooli") suhtes allergiline.
- koos toodetega, mille koostises on *Hypericum perforatum* (liht-naistepuna).
- koos toodetega, mille koostises on *dabigatraaneteksilaat* (kasutatakse trombide tekke vältimiseks operatsioonijärgselt) või *bosentaan*, ja *aliskireen* (kasutatakse vererõhu alandamiseks).

Kui ülalnimetatud kehtib teie kohta, siis ärge võtke Sandimmun-i ja **öelge seda oma arstile**. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Sandimmun-i võtmist nõu oma arstiga.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

**Enne Sandimmun-iga ravi alustamist ja ravi ajal pidage otsekohe nõu oma arstiga:**



- kui teil tekivad mis tahes infektsiooninähud, nagu palavik või kurguvalu. Sandimmun pärsib immuunsüsteemi ja võib mõjutada ka organismi infektsioonide vastu võitlemise võimet.
- kui teil on probleeme maksaga.
- kui teil on probleeme neerudega. Arst teeb teile regulaarselt vereanalüüse ja võib vajadusel muuta ravimi annust.
- kui teil tekib kõrge vererõhk. Arst mõõdab regulaarselt teie vererõhku ning võib vajadusel anda teile vererõhku langetavat ravimit.
- kui teie organismis on madal magneesiumisisaldus. Arst võib anda teile võtmiseks magneesiumipreparaate, eriti vahetult pärast operatsiooni, kui teile on tehtud siirdamine.
- kui teie veres on kõrge kaaliumisisaldus.
- kui teil on podagra.
- kui te vajate vaktsineerimist.

Kui midagi eespool loetletust tekib enne ravi või ravi ajal Sandimmun-iga, rääkige sellest otsekohe oma arstile.

### **Päikesekiirgus ja selle eest kaitsmine**

Sandimmun pärsib immuunsüsteemi. Selle tagajärjel suureneb risk vähi, eriti naha- ja lümfisüsteemi vähi tekkeks. Te peate vähendama kokkupuudet päikese- ja ultraviolettkiirgusega:

- kandes sobivat kaitseriietust.
- kasutades kõrge kaitsefaktoriga päikesekaitsevahendeid.

### **Enne Sandimmun võtmist pidage nõu oma arstiga:**

- kui teil esineb või on esinenud probleeme seoses alkoholi tarvitamisega.
- kui teil on epilepsia.
- kui te põete mõnda maksahaigust.
- kui te olete rase.
- kui te toidate last rinnaga.
- kui see ravim on välja kirjutatud lapsele.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), rääkige sellest oma arstiga enne Sandimmun-i võtmist. See on vajalik sellepärast, et antud ravim sisaldab alkoholi (vt lõik “Sandimmun sisaldab kastoorõli ja etanooli”).

### **Jälgimine ravi ajal Sandimmun-iga**

Teie arst kontrollib:

- **tsüklosporiini sisaldust teie veres**, eriti kui teile on tehtud siirdamine,
- **vererõhku** enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal,
- **maksa ja neerude** talitlust,
- **vereliipidide (vererasvade)** taset.

Kui teil on küsimusi Sandimmun-i toime kohta või miks see ravim teile on määratud, küsige oma arstilt.

### **Lapsed ja noorukid**

Sandimmun-i kasutamise kogemus lastel on piiratud.

### **Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)**

Sandimmun-i kasutamise kogemus eakatel patsientidel on piiratud. Arst peab jälgima teie neerutalitlust.

### **Muud ravimid ja Sandimmun**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Eriti tuleb arstile või apteekrile öelda seda, kui te võtate enne Sandimmun-iga ravi alustamist või ravi ajal mõnda järgmistest ravimitest:

- Ravimid, mis võivad mõjutada kaaliumisisaldust. Nende hulka kuuluvad kaaliumi sisaldavad ravimid, kaaliumipreparaadid, vett väljaviivad ravimid (diureetikumid), mida nimetatakse kaaliumi säästvateks diureetikumideks, ja mõned vererõhku langetavad ravimid.
- Metotreksaat. Seda kasutatakse kasvajate, raske psoriaasi ja raske reumatoidartriidi raviks.
- Ravimid, mille toime võib suurened või väheneda tsüklosporiini (Sandimmun-i toimeaine) sisaldus teie veres. Teiste ravimitega ravi alustamisel või lõpetamisel võib arst kontrollida tsüklosporiini sisaldust teie veres.
  - Järgmised ravimid võivad suurendada tsüklosporiini sisaldust teie veres: antibiootikumid (nt erütromütsiin või asitromütsiin), seentevastased ravimid (vorikonasool, itrakonasool), südamehaiguste või kõrgvererõhu ravimid (diltiaseem, nikardipiin, verapamiil, amiodaroon), metoklopramiid (kasutatakse iivelduse raviks), suukaudsed rasestumisvastased tabletid, danasool (kasutatakse menstruaaltsükli häirete raviks), podagra ravimid (allopurinool), sapphappe ja selle derivaadid (kasutatakse sapikivitõve raviks), HIV raviks kasutatavad proteaasi inhibiitorid, imatiniib (kasutatakse leukeemia või kasvaja raviks), kolhitsiin, telapreviir (kasutatakse C-hepatiidi raviks).
  - Järgmised ravimid võivad vähendada tsüklosporiini sisaldust teie veres: barbituraadid (aitavad uinuda), mõned krampivastased ravimid (nt karbamasepiin või fenütoiin), oktreotiid (kasutatakse akromegaalia või soole neuroendokriinsete kasvaja raviks), tuberkuloosi raviks kasutatavad antibakteriaalsed ravimid, orlistat (ravim, mis aitab kaalu langetada), naistepuna sisaldavad taimsed preparaadid, tiklopidiin (kasutatakse pärast insulti), teatud vererõhku langetavad ravimid (bosentaan) ja terbinafiin (seenevastane ravim, mida kasutatakse naha- ja küünehaiguste raviks).
- Ravimid, mis võivad mõjutada neerutalitlust. Nendeks on antibakteriaalsed ravimid (gentamütsiin, tobramütsiin, tsiprofloksatsiin), amfoteritsiin B-d sisaldavad seentevastased ravimid, trimetoprimi sisaldavad kuseteede infektsioonide ravimid, melfalaani sisaldavad vähiravimid, maohappesust vähendavad ravimid ( $H_2$ -retseptori antagonistide tüüpi happesekretsiooni pärssivad ravimid), takroliimus, valuvaigistid (mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, nt diklofenak), fibriinhappe derivaadid (kasutatakse vereraskvete taseme langetamiseks).
- Nifedipiin. Seda ravimit kasutatakse kõrgvererõhu ja stenokardia (rinnaangiini) raviks. Kui te võtate tsüklosporiinravi ajal nifedipiini, võib tekkida igemete paistetus (igemed võivad ulatuda üle hammaste).
- Digoksiin (kasutatakse südamehaiguste raviks), kolesteroolisisaldust langetavad ravimid (HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, mida nimetatakse ka statiinideks), prednisoloon, etoposiid (vähiravim), repagliniid (suhkurtõve ravim), immuunsüsteemi pärssivad ravimid (everoliimus, siroliimus), ambrisentaan ja spetsiifilised vähivastased ravimid, mida nimetatakse antratsükliinideks (nt doksorubitsiin).

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Sandimmun-i võtmist nõu oma arsti või apteekriga..

### **Sandimmun koos toidu ja joogiga**

Ärge võtke Sandimmun-i koos greibi või greibimahlagaga, sest see võib mõjutada Sandimmun-i toimet.

### **Rasedus ja imetamine**

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Arst arutab teiega võimalikke riske, mis on seotud Sandimmun-i kasutamisega raseduse ajal.

- **Öelge oma arstile, kui te olete rase või kavatsete rasestuda.** Sandimmun-i raseduse ajal kasutamise kogemus on piiratud. Üldiselt ei tohi Sandimmun-i raseduse ajal kasutada. Kui teil on vaja seda ravimit võtta, arutab arst teiega ravimi raseduse ajal kasutamisega seotud kasu ja võimalikke riske.
- **Öelge oma arstile, kui te imetate.** Sandimmun-ravi ajal ei ole rinnaga toitmine soovitatav, sest toimeaine tsüklosporiin eritub rinnapiima ning see võib kahjustada teie last.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Sandimmun sisaldab alkoholi. See võib mõjutada autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

### **Sandimmun sisaldab kastoorõli ja etanooli**

Sandimmun infusioonilahuse kontsentraat sisaldab kastoorõli, mis võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone.

Sandimmun infusioonilahuse kontsentraat sisaldab umbes 34,4 mahuprotsenti (% v/v) etanooli (alkoholi). Sandimmun-i 100 mg annus sisaldab 556 mg etanooli. See on võrdne ligikaudu 15 ml õlle või 5 ml veiniga.

Alkohol võib olla kahjulik, kui teil on alkoholiga seotud probleeme, epilepsia, ajukahjustus, maksahaigus või kui te olete rase või toidate last rinnaga. Ohtlik võib olla ka selle ravimi manustamine lastele.

### **3. Kuidas Sandimmun-i manustatakse**

Järgige hoolikalt kõiki arsti poolt teile antud juhiseid. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

#### **Kui palju Sandimmun-i teile manustatakse**

Teie arst arvestab välja teile sobiva annuse Sandimmun-i. See sõltub teie kehakaalust ja ravimi manustamise põhjusest.

- Tavaliselt on päevane koguannus vahemikus 3 kuni 5 mg kehakaalu kilogrammi kohta. See on jagatud kaheks annuseks.
- Tavaliselt kasutatakse enne ja vahetult pärast siirdamist suuremaid annuseid. Väiksemaid annuseid kasutatakse siis, kui siirdatud elund või luuüdi on stabiliseerunud.
- Arst kohandab teie annust, kuni on leitud teile sobivaim annus. Selleks võib olla arstil vaja teha vereanalüüse.

#### **Kuidas Sandimmun-i manustatakse**

Ravim lahustatakse enne kasutamist füsioloogilise lahusega või 5% glükoosilahusega ja manustatakse teile aeglase infusioonina.

#### **Kui kaua Sandimmun-i kasutatakse**

Teid viiakse üle tsüklosporiini kapslite või suukaudse lahuse (mõlemat võetakse suukaudselt) kasutamisele nii kiiresti kui võimalik.

#### **Kui teile manustatakse rohkem Sandimmun-i kui ette nähtud**

Liiga palju ravimit võib mõjutada teie neere. Teile tehakse regulaarselt vereproove ja te külastate haiglat. Nii on teil võimalik arstiga rääkida oma ravist ja võimalikest probleemidest.

Kui arvate, et teile on manustatud liiga palju Sandimmun-i, rääkige kohe oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

## Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

**Teavitage oma arsti otsekohe sellest**, kui märkate mõnda järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

- Sarnaselt teiste immuunsüsteemi mõjutavate ravimitega võib tsüklosporiin mõjutada organismi infektsioonide vastu võitlemise võimet ning põhjustada kasvajate või vähkide (eriti nahavähi) teket. Infektsiooni sümptomid võivad olla palavik või kurguvalu.
- Nägemise muutused, koordinatsiooni kadu, kohmakus, mälukaotus, raskendatud rääkimine või teiste jutust arusaamine ning lihasnõrkus. Need võivad olla progresseeruvaks multifokaalseks leukoentsefalopaatiaks nimetatud ajuinfektsiooni nähud.
- Ajutalitluse häired selliste nähtudega nagu krambid, segasus, desorientatsioon, reageerimisvõime langus, isiksuse muutused, ärevus, unetus, nägemise muutused, pimedaksjäämine, kooma, kehaosa või kogu keha halvatus, kaelakangestus, koordinatsiooni kadu koos ebahariliku kõne või silmaliigutustega või ilma.
- Silmapõhja turse. See võib olla seotud ähmase nägemisega. See võib mõjutada ka nägemist koljusisese rõhu tõusu tõttu.
- Maksatalitluse häired ja maksakahjustus koos naha ja silmavalgete kollasuse, iivelduse, isutuse ja uriini tumenemisega või ilma.
- Neerutalitluse häired, mille tõttu võib oluliselt väheneda uriinieritus.
- Punaste vereliblede või vereliistakute madal arv. Nähtudeks on kahvatu nahk, väsimus, õhupuudus, tume uriin (see on tingitud punaste vereliblede lagunemisest), verevalumite teke või verejooks ilma selge põhjusega, segasus, desorientatsioon, tähelepanuvõime langus ja neerutalitluse häired.

## Muud kõrvaltoimed on järgmised:

**Väga sageli esinevad kõrvaltoimed:** *Need kõrvaltoimed võivad tekkida rohkem kui ühel inimesel kümnest.*

- Neerutalitluse häired.
- Kõrge vererõhk.
- Peavalu.
- Kontrollimatu keha värisemine.
- Liigne karvakasv kehal või näol.
- Kõrge lipiidide sisaldus veres.

Kui mõni nendest kõrvaltoimetest on raske, **rääkige oma arstiga**.

**Sageli esinevad kõrvaltoimed:** *Need kõrvaltoimed võivad tekkida ühel kuni kümnel inimesel sajast.*

- Krambid.
- Maksatalitluse häired.
- Kõrge veresuhkru tase.
- Väsimus.
- Isutus.
- Iiveldus (halb enesetunne), oksendamine, kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus.
- Liigne karvakasv kehal.
- Akne, kuumahood.
- Palavik.
- Valgete vereliblede madal arv.
- Tuimus või surisemistunne.
- Lihasvalu, krambid.
- Maohaavand.
- Igemete vohamine hammaste peale.
- Kõrge kusi- või kaaliumisisaldus veres, madal magneesiumisisaldus veres.

Kui mõni nendest kõrvaltoimetest on raske, **rääkige oma arstiga**.

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed:** Need kõrvaltoimed võivad tekkida 1 kuni 10 inimesel 1000-st.

- Ajuhäirete sümptomid, mille hulka kuuluvad äkilised haigushood, vaimne segadus seisund, unetus, koordinatsioonihäired, nägemishäired, teadvusekadu, jäsemete nõrkus, häiritud liigutused.
- Lööve.
- Üldised tursed.
- Kehakaalu tõus.
- Madal punaste vereliblete tase, madal vereliistakute tase, mis võib suurendada verejooksu riski.

Kui mõni nendest kõrvaltoimetest on raske, **rääkige oma arstiga.**

**Harva esinevad kõrvaltoimed:** Need kõrvaltoimed võivad tekkida ühel kuni kümnel inimesel kümnest tuhandest.

- Närviprobleemid koos sõrmede ja varvaste tuimuse või surisemistundega.
- Kõhunäärme põletik koos tugeva ülakõhuvaluga.
- Lihasnõrkus, lihasjõu kadumine, lihasvalu jalgades või kätes või mujal kehas.
- Punaste vereliblede hävinemine, sealhulgas neeruprobleemid koos sümptomitega nagu näo, kõhu, käte ja/või jalalabade turse, vähenenud urineerimine, hingamisraskused, valu rinnus, haigushood, teadvusekadu.
- Menstruaaltsükli häired, rindade suurenemine meestel.

Kui mõni neist kõrvaltoimetest on raske, **rääkige oma arstiga.**

**Väga harva esinevad kõrvaltoimed:** Need kõrvaltoimed võivad tekkida 1 kuni 10 inimesel 100 000-st.

- Silmapõhja turse, mis võib olla seotud suurenenud peasisese rõhuga ja nägemishäired.

Kui see on raske, **rääkige oma arstiga.**

**Muud kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata:** Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

- Tõsised maksaprobleemid koos silmade või naha kollasusega või ilma, iiveldus (halb enesetunne), isukaotus, tume uriin, näo, jalalabade, käte ja/või terve keha turse.
- Nahaalune veritsus või lillakad laigud nahal, äkiline ilma selge põhjuseta veritsus.
- Migreen või tugev peavalu, millega sageli kaasneb iiveldus ja oksendamine ning valgustundlikkus.
- Kui mõni nendest kõrvaltoimetest on raske, **rääkige oma arstiga.**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Võimalik kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

### **Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel**

Täiskasvanutega võrreldes ei ole lastel ja noorukitel täiendavaid kõrvaltoimeid oodata.

## **5. Kuidas Sandimmun-i säilitada**

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Sandimmun sisaldab**

- Toimeaine on tsüklosporiin. Üks ml infusioonilahuse kontsentrati sisaldab 50 mg tsüklosporiini.

- Teised koostisosad on: veevaba etanool, makrogoolglütserool-ritsinolaat/polüetoksüleeritud kastoorõli.

### **Kuidas Sandimmun välja näeb ja pakendi sisu**

Sandimmun infusioonilahuse kontsentraat on saadaval ampullides, mis sisaldavad 1 ml või 5 ml kontsentraati. Kontsentraat on selge pruun/kollane õline lahus. Arst või õde kasutab seda, et valmistada lahust, mida manustatakse teile aeglase veenisisesse infusioonina.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

[Täidetakse riiklikult]

{ Nimi ja aadress }

{tel}

{faks}

{e- post }

**See ravimpreparaat on saanud müügiloa Euroopa Majanduspiirkonna liikmesriikides järgmiste nimetustega:**

{ Liikmesriigi nimi } { Ravimi nimetus }

{ Liikmesriigi nimi } { Ravimi nimetus }

**Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA} {kuu AAAA}.**

[Täidetakse riiklikult]