

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 Neoral ja sarnased nimetused (vt I lisa) 10 mg pehmekapslid
Sandimmun Neoral ja sarnased nimetused (vt I lisa) 25 mg pehmekapslid
Sandimmun Neoral ja sarnased nimetused (vt I lisa) 50 mg pehmekapslid
Sandimmun Neoral ja sarnased nimetused (vt I lisa) 100 mg pehmekapslid

[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kapsel sisaldab 10 mg tsüklosporiini.

Taedaolevat toimet omavad abiained:

Etanool: 10 mg/kapsel. Sandimmun Neoral pehmekapslid sisaldavad 11,8 mahuprotsenti (% v/v) etanooli (9,4% m/v).

Propüleenglükool: 10 mg/kapsel.

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat/Polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli: 40,5 mg/kapsel.

Iga kapsel sisaldab 25 mg tsüklosporiini.

Taedaolevat toimet omavad abiained:

Etanool: 25 mg/kapsel. Sandimmun Neoral pehmekapslid sisaldavad 11,8 mahuprotsenti (% v/v) etanooli (9,4% m/v).

Propüleenglükool: 25 mg/kapsel.

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat/Polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli: 101,25 mg/kapsel.

Iga kapsel sisaldab 50 mg tsüklosporiini.

Taedaolevat toimet omavad abiained:

Etanool: 50 mg/kapsel. Sandimmun Neoral pehmekapslid sisaldavad 11,8 mahuprotsenti (% v/v) etanooli (9,4% m/v).

Propüleenglükool: 50 mg/kapsel.

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat/Polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli: 202,5 mg/kapsel.

Iga kapsel sisaldab 100 mg tsüklosporiini.

Taedaolevat toimet omavad abiained:

Etanool: 100 mg/kapsel. Sandimmun Neoral pehmekapslid sisaldavad 11,8 mahuprotsenti (% v/v) etanooli (9,4% m/v).

Propüleenglükool: 100 mg/kapsel.

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat/Polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli: 405,0 mg/kapsel.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel

Kahvatukollased, ovaalsed pehmed želatiinkapslid, millel punase kirjaga märgistus “NVR 10mg”.

Sinakashallid, ovaalsed pehmed želatiinkapslid, millel punase kirjaga märgistus “NVR 25mg”.

Kahvatukollased, piklikud pehmed želatiinkapslid, millel punase kirjaga märgistus “NVR 50mg”.

Sinakashallid, piklikud pehmed želatiinkapslid, millel punase kirjaga märgistus “NVR 100mg”.

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 uveit

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

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

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

Siirdamine

Soliidorgani transplantatsioon

Ravi Sandimmun Neoral-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 immunsupressiooni ravijuhistele, kuni on

saavutatud soovituslik säilitusannus ligikaudu 2...6 mg/kg, mida manustatakse kaheks väiksemaks annuseks jaotatuna.

Kui Sandimmun Neoral-i manustatakse koos teiste immunosuppressantidega (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 vahetult siirdamisjärgsel perioodil kuni 2 nädalat, enne kui minnakse üle suukaudsele säilitusravile Sandimmun Neoral-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 Neoral-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 Neoral-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 Neoral-i väikeseid annuseid.

Siirdamisega mitteseotud näidustused

Kasutades Sandimmun Neoral-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 Neoral võib neerufunktsiooni halvendada, on oluline sage neerufunktsiooni hindamine. Kui e-GFR langeb algväärtusega võrreldes rohkem kui 25% rohkem kui ühel mõõtmisel, tuleb Sandimmun Neoral-i annust vähendada 25 kuni 50%. Kui e-GFR langus võrreldes algväärtusega ületab 35%, tuleb kaaluda suuremat Sandimmun Neoral-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 Neoral-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 kusihippe 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 Neoral-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 Neoral-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 Neoral 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 uveiid.

Nefrootiline sündroom

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

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

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

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

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

Paranemiseks kulub aeg varieerub 3-st kuni 6 kuuni olenevalt glomerulopaatia tüübist. Kui vastava aja möödudes ei täheldata paranemist, tuleb ravi Sandimmun Neoral-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 Neoral-iga jätkata kuni 12 nädalat.

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

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

Psoriaas

Ravi Sandimmun Neoral-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 Neoral-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 Neoral-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 Neoral-iga. Retsidiivi tekkimisel võib teha täiendava ravikuuri Sandimmun Neoral-iga.

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

Üleminek Sandimmun-ilt Sandimmun Neoral-i kasutamisele

Olemasolevad andmed näitavad, et pärast 1:1 üleminekut Sandimmun-ilt Sandimmun Neoral-i kasutamisele on tsüklosporiini minimaalne kontsentratsioon täisveres võrreldav. Paljudel patsientidel võib aga täheldada suuremaid maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) väärtusi ja toimeaine

plasmakontsentratsiooni (AUC) suurenemist. Väikesel osal patsientidest võivad need muutused olla enam väljendunud ning omada kliinilist tähtsust. Lisaks on tsüklosporiini imendumine Sandimmun Neoral-ist vähem varieeruv ning korrelatsioon tsüklosporiini minimaalse kontsentratsiooni ja plasmakontsentratsiooni (AUC seisukohalt) vahel on tugevam kui Sandimmun-i puhul.

Kuna pärast üleminekut Sandimmun-ilt Sandimmun Neoral-i kasutamisele võib suurenda tsüklosporiini plasmakontsentratsioon, tuleb kinni pidada järgmistest reeglitest:

Siirdamispatientidel tuleb ravi Sandimmun Neoral-iga alustada sama ööpäevase annusega nagu eelnevalt kasutati Sandimmun-i puhul. Esimesed 4...7 päeva pärast Sandimmun Neoral-ile üleminekut tuleb jälgida tsüklosporiini minimaalset kontsentratsiooni täisveres. Lisaks tuleb esimese 2 kuu jooksul pärast üleminekut jälgida kliinilisi ohutusnäitajaid, nagu neerufunktsioon ja vererõhk. Kui tsüklosporiini minimaalne kontsentratsioon veres jääb terapeutilisest vahemikust väljapoole ja/või tekib kliiniliste ohutusnäitajate halvenemine, tuleb annust vastavalt kohandada.

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

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 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 vajasisid ja talusid lapsed täiskasvanutel kasutatavatest tsüklosporiini annustest suuremaid annuseid (kehakaalu kg alusel).

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

Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)

Sandimmun Neoral-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 Neoral kapsleid tuleb neelata tervelt.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes 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 Neoral-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 pahaloomulised kasvaja

Sarnaselt teiste immunosupressantidega suureneb tsüklosporiini kasutamisel risk lümfoomide ja muude pahaloomuliste (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 pahaloomuliste nahakasvaja võimaliku tekkeriskiga, tuleb Sandimmun Neoral-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 fotokemoterapiat.

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 Neoral-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 Neoral 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 siirdamispatientidel, 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 Neoral-i kasutamisel siirdamispatientidel 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-siirdamispatientidel on soovitatav aeg-ajalt jälgida tsüklosporiini sisaldust veres. Näiteks kui Sandimmun Neoral-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 Neoral-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 Neoral 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.

Hüpomagneseemia

Tsüklosporiini toimele kiireneb magneesiumi kliirens. See võib põhjustada sümptomaatilist hüpomagneseemiat, eriti siirdamisaegsel perioodil. Seetõttu soovitakse 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 soovitudele. Statiinravi tuleks ajutiselt katkestada või lõpetada müopaatia sümptomitega patsientidel või patsientidel, kellel on tõsise neerukahjustuse riskifaktorid, sealhulgas rbdomüolüüsist 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 kastooröli

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

Erilised abiained: etanool

Sandimmun Neoral sisaldab umbes 12 mahu% etanooli. Sandimmun Neoral-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 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 uveiidi korral

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

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

Immunosupressantidega (sh tsüklosporiiniga) ravitud nefrootilise sündroomiga patsientidel on vahetevahel kirjeldatud pahaloomuliste kasvujate (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 Neoral-i annust suurendatakse või alustatakse ravi mittesteroidse põletikuvastase ravimiga (MSPVA) või suurendatakse selle annust. Ravi Sandimmun Neoral-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 Neoral-i kasutamisel kombinatsioonis metotreksaadiga mõlema ravimi nefrotoksilise toime tõttu.

Täiendavad ettevaatusabinõud psoriaasi korral

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

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

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

Täiendavad ettevaatusabinõud atoopilise dermatiidi korral

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

Sandimmun Neoral-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 Neoral-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 Neoral-ravi absoluutne vastunäidustus, kuid neid tuleb ravida sobivate antibakteriaalsete ravimitega. Vältida tuleb suukaudse erütromüsiini kasutamist, mis teadaolevalt võib põhjustada tsüklosporiini kontsentratsiooni suurenemist veres (vt lõik 4.5). Alternatiivi puudumisel soovatakse hoolikalt jälgida tsüklosporiini kontsentratsiooni veres, neerufunktsiooni ja tsüklosporiini võimalike kõrvaltoimete teket.

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

Kasutamine lastel siirdamisega mitteseotud näidustustel

Puudub piisav Sandimmun Neoral-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, fenütoin; naftisilliin, intravenoosne sulfadimidiin, probukool, orlistat, hypericum perforatum (naistepuna), tiklopidiin, sulfiinpürasoon, terbinafiin, bosentaan.

Tooteid, mille koostises on *Hypericum perforatum* (liht-naistepuna), ei tohi samaaegselt kasutada Sandimmun Neoral-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, sapphape ja selle derivaadid, proteaasi inhibiitorid, imatiniib, kolhitsiin, nefasodoon.

Makroliidantibiootikumid: Eritromütsiin 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 H₂-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 *etoposidi* 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 randomüolüüsist 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 lerkanidipiini 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 plasmakontsentratsioon 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 *antratsükliinantibootikume* (nt *doksorubitsiin, mitoksantroon, daunorubitsiin*) ja väga suurtes annustes tsüklosporiini, täheldati antratsükliinantibootikumide 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 Neoral-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 Neoral-i raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu emale õigustab võimalikke riske lootele. Rasedate puhul tuleb arvestada ka Sandimmun Neoral-i ravimvormide etanoolisisaldusega (vt lõik 4.4).

Imetamine

Tsüklosporiin eritub rinnapiima. Imetavate naiste puhul tuleb samuti arvestada Sandimmun Neoral-i ravimvormide etanoolisisaldusega (vt lõik 4.4). Sandimmun Neoral-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 Neoral-i toime kohta inimeste fertiilsusele on andmeid piiratud hulgal (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad andmed Sandimmun Neoral-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-, pahaloolumulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid)

Immunosupressiivset ravi, sh tsüklosporiini ja tsüklosporiini sisaldavaid raviskeeme saavatel patsientidel on suurem risk lümfoomide või lümfoproliferatiivsete häirete ja muude pahaloolumuliste (eriti naha-) kasvajate tekkeks. Pahaloolumuliste kasvajate esinemissagedus suureneb ravi intensiivsuse ja kestuse suurenedes (vt lõik 4.4). Mõned pahaloolumulised kasvajad 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 turse, sh papillödeem koos võimaliku nägemislangusega healoomulise intrakraniaalse rõhu tõusu tagajärjel |
| Teadmata* | Migreen |

Vaskulaarsed häired

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

Seedetrakti häired

| | |
|------|--|
| Sage | Iiveldus, oksendamise, 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 Neoral-i kasutamisega seoses on saadud vastavaid teateid kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgselt. Ägeda nefrotoksilisuse juhtudega kaasnesid ionide homöostaasi häired, nagu hüperkaleemia, hüpomagneseemia 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 LD₅₀ hiirtel on 2329 mg/kg, rottidel 1480 mg/kg ja küülikutel >1000 mg/kg. Intravenoosne LD₅₀ on hiirtel 148 mg/kg, rottidel 104 mg/kg ja küülikutel 46 mg/kg.

Sümptomid

Tsüklosporiini ägeda üleannustamise kogemus on vähene. Tsüklosporiini kuni 10 g (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 Neoral-i suukaudse manustamise järgselt saavutatakse tsüklosporiini kõrgeim kontsentratsioon veres 1-2 tunniga. Tsüklosporiini absoluutne biosaadavus Sandimmun Neoral-i manustamise järgselt on 20 kuni 50%. Manustamisel koos suure rasvasisaldusega toiduga, vähenes AUC ja C_{max} umbes 13 ja 33%. Tsüklosporiini manustatud annuse ja plasmakontsentratsiooni (AUC) suhe on terapeutilise annuse vahemikus lineaarne. AUC ja C_{max} interindividuaalne ja intraindividuaalne variaablus on umbes 10-20%. Sandimmun Neoral-i lahus ja pehmed želatiinkapslid on bioekvivalentsed.

Sandimmun Neoral-i manustamisel on võrreldes Sandimmun-iga 59% kõrgem C_{max} ja 29% kõrgem biosaadavus. Olemasolevad andmed näitavad, et pärast 1:1 üleminekut Sandimmun-i pehmetelt želatiinkapslitelt Sandimmun Neoral-i pehmetele želatiinkapslitele on minimaalsed kontsentratsioonid täisveres võrreldavad, jäädes seega soovitud terapeutilise minimaalse kontsentratsiooni vahemikku. Sandimmun Neoral-i manustamine suurendab tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni (AUC_B) lineaarsust. Selle imendumise profiil on püsivam ja vähem mõjutatud toidust ning ööpäevasest rütmist kui Sandimmun.

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% granuloosüütides ja 41...58% erütrotsüütides. Plasmas on ligikaudu 90% seondunud valkudega, peamiselt lipoproteiinidega.

Biotransformatsioon

Tsüklosporiin metaboliseerub ulatuslikult ligikaudu 15-ks metaboliidiks. Metabolism toimub peamiselt maksas tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) 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

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

Tsüklosporiini terminaalne poolväärtusaja kohta esitatud andmed on väga varieeruvad, sõltuvalt kasutatud määramismeetodist ja uuritud patsientidest. Terminaalne poolväärtusaeg jäi vahemikku 6,3 tunnist tervetel vabatahtlikel kuni 20,4 tunnini raske maksahaigusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Poolväärtusaeg neerusiirdmise 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 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

Alfatokoferool

Veevaba etanool

Propüleenglükool

Maisiõli mono-, di- ja triglütseriidid

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat / poliüksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli.

Kapsli kest

Titaaniumdioksiid (E 171)

Glütserool 85%

Propüleenglükool

Želatiin

Trükivärv

Karmiinhape (E 120)

Kapsli sisu

Alfatokoferool

Veevaba etanool

Propüleenglükool

Maisiõli mono-, di- ja triglütseriidid

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat / poliüksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli

Kapsli kest

Must raudoksiid (E172)

Titaaniumdioksiid (E171)

Glütserool 85%

Propüleenglükool

Želatiin

Trükivärv

Karmiinhape (E120)

Kapsli sisu

Alfatokoferool

Veevaba etanool

Propüleenglükool

Maisiõli mono-, di- ja triglütseriidid

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat / poliüksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli

Kapsli kest

Titaaniumdioksiid (E171)

Glütserool 85%

Propüleenglükool

Želatiin

Trükivärv

Karmiinhape (E120)

Kapsli sisu

Alfatokoferool
Veevaba etanool
Propüleenglükool
Maisiõli mono-, di- ja triglütseriidid
Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat / polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli

Kapsli kest

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

Trükivärv

Karmiinhape (E 120)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Sandimmun Neoral kapsleid võib hoida toatemperatuuril, mis ei ole kõrgem kui 25°C. Temperatuuri tõus kuni 30°C kokku kuni 3 kuud ei mõjuta toote kvaliteeti. Sandimmun Neoral kapsleid tuleb kuni kasutamiseni hoida blisterpakendis. Blisterpakendi avamisel on tunda iseloomulikku lõhna. See on normaalne ja ei tähenda, et kapslil on midagi viga.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kahepoolsest alumiiniumist blisterpakendid, mis koosnevad 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 Neoral 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: 94,70 mg/ml. Sandimmun Neoral suukaudne lahus sisaldab 12 mahuprotsenti (% v/v) etanooli (9,5% m/v).

Propüleenglükool: 94,70 mg/ml.

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat: 383,70 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus

Selge, kahvatukollane kuni pruunikaskollane lahus.

Sandimmun Neoral on mikroemulsiooni prekonsentraat.

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 uveit

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

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

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

Siirdamine

Soliidorgani transplantatsioon

Ravi Sandimmun Neoral-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 Neoral-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 selle eesmärgil kasutada Sandimmun infusioonilahuse kontsentraati. Soovitatav veenisisene annus on 3...5 mg/kg ööpäevas. Selle annuse manustamist infusiooni teel jätkatakse vahetult siirdamisjärgsel perioodil kuni 2 nädalat, enne kui minnakse üle suukaudsele säilitusravile Sandimmun Neoral-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 Neoral-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 Neoral-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 Neoral-i väikeseid annuseid.

Siirdamisega mitteseotud näidustused

Kasutades Sandimmun Neoral-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 Neoral võib neerufunktsiooni halvendada, on oluline sage neerufunktsiooni hindamine. Kui e-GFR langeb algväärtusega võrreldes rohkem kui 25% rohkem kui ühel mõõtmisel, tuleb Sandimmun Neoral-i annust vähendada 25 kuni 50%. Kui e-GFR langus võrreldes algväärtusega ületab 35%, tuleb kaaluda suuremat Sandimmun Neoral-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 Neoral-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 Neoral-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 ohutusjuhustega, tuleb ravi Sandimmun Neoral-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 Neoral 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 uveeiti.

Nefrootiline sündroom

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

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

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

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

Sandimmun Neoral-i kombineerimine väikeses annuses suukaudse kortikosteroidraviga on soovitatav juhul, kui ainult Sandimmun Neoral-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 Neoral-iga lõpetada.

Annuseid tuleb kohandada individuaalselt vastavalt efektiivsusele (proteiinuuria) 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 Neoral-iga jätkata kuni 12 nädalat.

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

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

Psoriaas

Ravi Sandimmun Neoral-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 ohutusjuhustega (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 Neoral-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 Neoral-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 Neoral-iga. Retsidiivi tekkimisel võib teha täiendava ravikuuri Sandimmun Neoral-iga.

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

Üleminek Sandimmun-ilt Sandimmun Neoral-i kasutamisele

Olemasolevad andmed näitavad, et pärast 1:1 üleminekut Sandimmun-ilt Sandimmun Neoral-i kasutamisele on tsüklosporiini minimaalne kontsentratsioon täisveres võrreldav. Paljudel patsientidel võib aga täheldada suuremaid maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) väärtusi ja toimeaine plasmakontsentratsiooni (AUC) suurenemist. Väikesel osal patsientidest võivad need muutused olla enam väljendunud ning omada kliinilist tähtsust. Lisaks on tsüklosporiini imendumine Sandimmun Neoral-ist vähem varieeruv ning korrelatsioon tsüklosporiini minimaalse kontsentratsiooni ja plasmakontsentratsiooni (AUC seisukohalt) vahel on tugevam kui Sandimmun-i puhul.

Kuna pärast üleminekut Sandimmun-ilt Sandimmun Neoral-i kasutamisele võib suurened tsüklosporiini plasmakontsentratsioon, tuleb kinni pidada järgmistest reeglitest:

Siirdamispatientidel tuleb ravi Sandimmun Neoral-iga alustada sama ööpäevase annusega nagu eelnevalt kasutati Sandimmun-i puhul. Esimesed 4...7 päeva pärast Sandimmun Neoral-ile üleminekut tuleb jälgida tsüklosporiini minimaalset kontsentratsiooni täisveres. Lisaks tuleb esimese 2 kuu jooksul pärast üleminekut jälgida kliinilisi ohutusnäitajaid, nagu neerufunktsioon ja vererõhk. Kui tsüklosporiini minimaalne kontsentratsioon veres jääb terapeutilisest vahemikust väljapoole ja/või tekib kliiniliste ohutusnäitajate halvenemine, tuleb annust vastavalt kohandada.

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

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 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 Neoral-i kasutada siirdamisega mitteseotud näidustustel, välja arvatud nefrootilise sündroomi raviks (vt lõik 4.4).

Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)

Sandimmun Neoral-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 talitlus ning neil on ka rohkem kaasuvaid haigusi või samaaegselt kasutatavaid ravimeid ja suurenenud vastuvõtlikkus infektsioonidele.

Manustamisviis

Suukaudne

Sandimmun Neoral suukaudset lahust tuleb lahjendada, eelistatavalt apelsini- või õunamahhaga. Vastavalt maitseelistusele võib kasutada ka muid jooke, näiteks karastusjooke. Vahetult enne manustamist tuleb lahust korralikult segada. Võimaliku mõju tõttu tsütokroom 450-sõltuvale ensüümsüsteemile tuleb hoiduda greibi söömisest ja lahuse lahjendamisest greibimahhaga (vt lõik 4.5). Süstal ei tohi kokku puutuda lahustiga. Kui süstalt on vaja puhastada, siis ärge seda loputage, vaid pühkige selle välispind üle kuiva pabersalvrätiga (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 kõrgeim

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 Neoral-i tohivad välja kirjutada ainult arstid, kellel on immunosupressiivse ravi kasutamise kogemus ja võimalused patsiendi adekvaatseks jälgimiseks (sh regulaarseks igakülgses 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 pahaloomulised kasvaja

Sarnaselt teiste immunosupressantidega suureneb tsüklosporiini kasutamisel risk lümfoomide ja muude pahaloomuliste (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 pahaloomuliste nahakasvaja võimaliku tekkeriskiga, tuleb Sandimmun Neoral-i (eriti psoriaasi või atoopilise dermatiidi raviks) kasutavaid patsiente hoiatada, et nad väldiks liigset kaitsevahendeid kasutamata päikese käes viibimist ning nad ei tohi saada samaaegset ultraviolet-B-kiirgust või PUVA fotokemoterapiat.

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 mitmikriviiruse saavatel patsientidel.

Nefrotoksilisus

Sandimmun Neoral-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 Neoral 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 siirdamisepatsientidel, on kirjeldatud surmlõpet (vt lõik

4.8). Vajalik on neeru- ja maksafunktsiooni näitajate hoolikas jälgimine ning kõrvalekallete puhul võib vajalikuks osutada 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 Neoral-i kasutamisel siirdamispatientidel 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-siirdamispatientidel on soovitatav aeg-ajalt jälgida tsüklosporiini sisaldust veres. Näiteks kui Sandimmun Neoral-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 Neoral-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 Neoral 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 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 vaktsineerimine 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 *lerkanidipiini* AUC kolm korda ning tsüklosporiini AUC suurenes 21%. Seetõttu tuleb vältida tsüklosporiini ja *lerkanidipiini* kooskasutamist. Tsüklosporiini manustamine 3 tundi pärast *lerkanidipiini* ei avaldanud mõju *lerkanidipiini* AUC-le, kuid tsüklosporiini AUC suurenes 27%. Sellist kombinatsiooni tuleb seetõttu kasutada ettevaatusega jättes manustamisel vähemalt 3-tunnise intervalli.

Erilised abiained: polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli

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

Erilised abiained: etanool

Sandimmun Neoral sisaldab umbes 12 mahu% etanooli. Sandimmun Neoral-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 epilepsia patsientide puhul või kui patsient on laps.

Täiendavad ettevaatusabinõud siirdamisega mitteseotud näidustuste puhul

Tsüklosporiini ei tohi manustada patsientidel, kellel on neerufunktsiooni häired (välja arvatud nefrootilise sündroomiga patsientidel, 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 Neoral-i tuleb ettevaatlikult kasutada patsientidel, kellel on närvisüsteemi Behçeti sündroom. Nendel patsientidel tuleb hoolikalt hinnata neuroloogilist staatust.

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

Immunosupressantidega (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 Neoral-i annust suurendatakse või alustatakse ravi mittesteroidse põletikuvastase ravimiga (MSPVA) või suurendatakse selle annust. Ravi Sandimmun Neoral-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 Neoral-i kasutamisel kombinatsioonis metotreksaadiga mõlema ravimi nefrotoksilise toime tõttu.

Täiendavad ettevaatusabinõud psoriaasi korral

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

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

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

Täiendavad ettevaatusabinõud atoopilise dermatiidi korral

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

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

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

Kasutamine lastel siirdamisega mitteseotud näidustustel

Puudub piisav Sandimmun Neoral-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: Siirdamisepatsientidel on vajalik sagedane tsüklosporiini kontsentratsiooni määramine ja vajadusel tsüklosporiini annuse kohandamine. Eriti kaasuvate ravimite määramisel või ärajätmisel. Mittesiirdamisepatsientidel 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, fenütoin; naftsilliin, intravenoosne sulfadimidiin, probukool, orlistat, hypericum perforatum (naistepuna), tiklopidiin, sulfiinpirasoon, terbinafiin, bosentaan.

Tooteid, mille koostises on *Hypericum perforatum* (liht-naistepuna), ei tohi samaaegselt kasutada Sandimmun Neoral-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, sapphape ja selle derivaadid, proteaasi inhibiitorid, imatiniib, kolhitsiin, nefasodoon.

Makroliidantibiootikumid: *Eritromütsiin* 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 H₂-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 *etoposidi* 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 randomüolüüsist põhjustatud neerupuudulikkus.

Tabel 1 Plasmakontsentratsiooni muutus sagedamini kasutatavate statiinide ja tsüklosporiini koosmanustamisel

| Statiin | Saadaolevad annused | Plasmakontsentratsiooni muutus tsüklosporiiniga koosmanustamisel (kordades) |
|---------------|---------------------|---|
| Atorvastatiin | 10-80 mg | 8-10 |
| Simvastatiin | 10-80 mg | 6-8 |
| Fluvastatiin | 20-80 mg | 2-4 |
| Lovastatiin | 20-40 mg | 5-8 |
| Pravastatiin | 20-80 mg | 5-10 |
| Rosuvastatiin | 5-40 mg | 5-10 |
| Pitavastatiin | 1-4 mg | 4-6 |

Tsüklosporiini ja lerkanidipiini 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).

Dabigatraaneteksilaadiga 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 suurenda *repagliniidi* plasmakontsentratsioon ja seeläbi hüpoplükeemia risk.

Bosentaani ja tsüklosporiini koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele suurenes bosentaani plasmakontsentratsioon mitmekordselt ja tsüklosporiini plasmakontsentratsioon 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 plasmakontsentratsiooni ligikaudu 2 korda, samal ajal kui tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni suurenes vaid vähesel määral (ligikaudu 10%).

Onkoloogilistel patsientidel, kellele manustati intravenoosselt *antratsükliinantibiootikume* (nt doksorubiin, mitoksantroon, daunorubiin) 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 Neoral-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 Neoral-i raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu emale õigustab võimalikke riske lootele. Rasedate puhul tuleb arvestada ka Sandimmun Neoral-i ravimvormide etanoolisisaldusega (vt lõik 4.4).

Imetamine

Tsüklosporiin eritub rinnapiima. Imetavate naiste puhul tuleb samuti arvestada Sandimmun Neoral-i ravimvormide etanoolisisaldusega (vt lõik 4.4). Sandimmun Neoral-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 Neoral-i toime kohta inimeste fertiilsusele on andmeid piiratud hulgal (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad andmed Sandimmun Neoral-i toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise 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 oksendamise.

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 siirdamispatientidel kõrvaltoimeid sagedamini ja need on tavaliselt raskemad kui muudel näidustustel ravi saavatel patientidel.

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

Infektsioonid ja infestatsioonid

Immunosupressiivset ravi, sh tsüklosporiini ja tsüklosporiini sisaldavaid raviskeeme saavatel patientidel 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 patientidel on suurem risk lümfoomide või lümfoproliferatiivsete häirete ja muude pahaloomuliste (eriti naha-) kasvajate tekkeks. Pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus suureneb ravi intensiivsuse ja kestuse suurenedes (vt lõik 4.4). Mõned pahaloomulised kasvajak 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 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 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 Neoral-i kasutamise seoses on saadud vastavaid teateid kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgselt. Ägeda nefrotoksilisuse juhtudega kaasnesid ionide homöostaasi häired, nagu hüperkaleemia, hüpomagneseemia ja hüperurikeemia. Kroonilised morfoloogilised muutused hõlmasid arterioolide hüalinooosi, neerutorukete 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 LD₅₀ hiirtel on 2329 mg/kg, rottidel 1480 mg/kg ja küülikutel >1000 mg/kg. Intravenoosne LD₅₀ on hiirtel 148 mg/kg, rottidel 104 mg/kg ja küülikutel 46 mg/kg.

Sümptomid

Tsüklosporiini ägeda üleannustamise kogemus on vähene. Tsüklosporiini kuni 10 g (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 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 G₀ või G₁ faasis olevaid puhkeolekus lümfotsüüte ja pidurdab antigeneeni 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 Neoral-i suukaudse manustamise järgselt saavutatakse tsüklosporiini kõrgeim kontsentratsioon veres 1-2 tunniga. Tsüklosporiini absoluutne biosaadavus Sandimmun Neoral-i manustamise järgselt on 20 kuni 50%. Manustamisel koos suure rasvasisaldusega toiduga, vähenes AUC ja C_{max} umbes 13 ja 33%. Tsüklosporiini manustatud annuse ja plasmakontsentratsiooni (AUC) suhe on terapeutilise annuse vahemikus lineaarne. AUC ja C_{max} interindividuaalne ja

intraindividuaalne variaablus on umbes 10-20%. Sandimmun Neoral-i lahus ja pehmed želatiinkapslid on bioekvivalentsed.

Sandimmun Neoral-i manustamisel on võrreldes Sandimmun-iga 59% kõrgem C_{max} ja 29% kõrgem biosaadavus. Olemasolevad andmed näitavad, et pärast 1:1 üleminekut Sandimmun-i pehmetelt želatiinkapslitelt Sandimmun Neoral-i pehmetele želatiinkapslitele on minimaalsed kontsentratsioonid täisveres võrreldavad, jäädes seega soovitud terapeutilise minimaalse kontsentratsiooni vahemikku. Sandimmun Neoral-i manustamine suurendab tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni (AUC_B) lineaarsust. Selle imendumise profiil on püsivam ja vähem mõjutatud toidust ning ööpäevasest rütmist kui Sandimmun.

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

Tsüklosporiin 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

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

Tsüklosporiini terminaalse poolväärtusaja kohta esitatud andmed on väga varieeruvad, sõltuvalt kasutatud määramismeetodist ja uuritud patsientidest. Terminaalne poolväärtusaeg jäi vahemikku 6,3 tunnist tervetel vabatahtlikel kuni 20,4 tunnini raske maksahaigusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Poolväärtusaeg neerusiirdmise 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 terminaalse 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 sõltuvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Alfatokoferool

Veevaba etanool

Propüleenglükool

Maisiõli mono-, di- ja triglütseriidid

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat / polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Sandimmun Neoral suukaudset lahust tuleb hoida temperatuuril 15...30°C, kuid eelistatavalt mitte alla 20°C üle 1 kuu, sest see sisaldab looduslikku päritolu õlisid, mis madalamatel temperatuuridel tahkuvad. Alla 20°C temperatuuri juures võib lahuse konsistents muutuda geeljaks, mis on aga pöörduv temperatuuril kuni 30°C. Siiski võib täheldada väikeseid hõljumeid või vähest sadet. See ei mõjuta preparaadi efektiivsust ega ohutust ja annustamine pipeti abil on jätkuvalt täpne. Pärast avamist tuleb Sandimmun Neoral suukaudne lahus 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 Neoral 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 Neoral suukaudse lahuse esmakordne kasutamine

1. Tõsta üles metallist sulgurrõnga keskel olev kattekork.



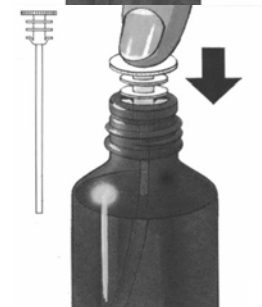
2. Eemaldada sulgurrõngas täielikult.



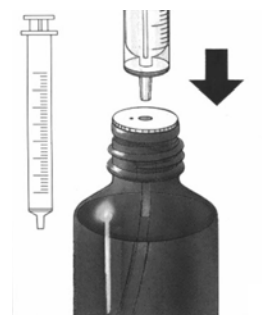
3. Eemaldada must kork ja visata see minema.



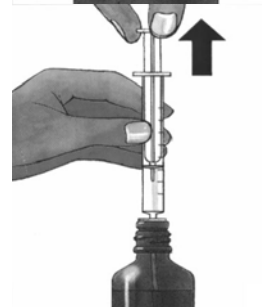
4. Suruda valge korgiga toru kindlalt pudeli kaela sisse.



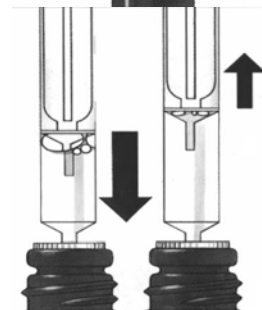
5. Valida süstal sõltuvalt määratud ravimi kogusest. 1 ml või väiksema koguse puhul kasutada 1 ml süstalt. 1 ml ületava koguse puhul kasutada 4 ml süstalt. Sisestada süstla ots valge korki sisse.



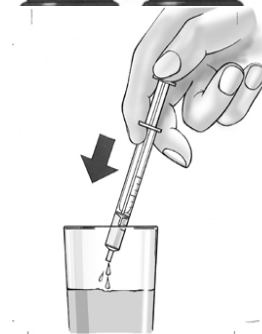
6. Tõmmata süstlasse määratud kogus lahust (kolvirõnga alumine serv peab jääma kohakuti määratud kogusele vastava jaotusega skaalal).



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 koheselt.



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 korgiga.



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 liikmesriigis]

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

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sandimmun Neoral ja sarnased nimetused (vt I lisa) 10 mg pehmekapslid
Sandimmun Neoral ja sarnased nimetused (vt I lisa) 25 mg pehmekapslid
Sandimmun Neoral ja sarnased nimetused (vt I lisa) 50 mg pehmekapslid
Sandimmun Neoral 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 infolehel).

[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]

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sandimmun Neoral ja sarnased nimetused (vt I lisa) 10 mg pehmekapslid
Sandimmun Neoral ja sarnased nimetused (vt I lisa) 25 mg pehmekapslid
Sandimmun Neoral ja sarnased nimetused (vt I lisa) 50 mg pehmekapslid
Sandimmun Neoral ja sarnased nimetused (vt I lisa) 100 mg pehmekapslid
[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

Tsüklosporiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

[Vaata I lisa - täidetakse riiklikult]

{Nimi}

3. KÕLBLIKKUSAEG

[Täidetakse riiklikult]

4. PARTII NUMBER

[Täidetakse riiklikult]

5. MUU

[Täidetakse riiklikult]

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP JA PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Sandimmun Neoral 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 infolehel).

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]

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]

PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile t

Sandimmun Neoral 10 mg pehmekapslid
Sandimmun Neoral 25 mg pehmekapslid
Sandimmun Neoral 50 mg pehmekapslid
Sandimmun Neoral 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 Neoral ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Sandimmun Neoral-i võtmist
3. Kuidas Sandimmun Neoral-i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Sandimmun Neoral-i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Sandimmun Neoral ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Sandimmun Neoral

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

Milleks Sandimmun Neoral-i kasutatakse ja kuidas Sandimmun Neoral toimib

- **Kui teile on tehtud elundi, luuüdi ja tüvirakkude siirdamine**, on Sandimmun Neoral-i ülesanne pärssida organismi immuunsüsteemi. Sandimmun Neoral 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 Neoral 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 Neoral-i võtmist

Kui te võtate Sandimmun Neoral-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 Neoral-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 trombite tekke vältimiseks operatsioonijärgselt) või *bosentaan, ja aliskireen* (kasutatakse vererõhu alandamiseks).

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

- kui teil tekivad mis tahes infektsiooninähud, nagu palavik või kurguvalu. Sandimmun Neoral 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 vaksineerimist.

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

Päikesekiirgus ja selle eest kaitsmine

Sandimmun Neoral 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 Neoral-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 Neoral-i võtmist. See on vajalik sellepärast, et antud ravim sisaldab alkoholi (vt lõik „Sandimmun Neoral sisaldab etanooli“ allpool).

Jälgimine ravi ajal Sandimmun Neoral-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,
- **verelipiidide (vererasvade)** taset.

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

Lisaks, kui te võtate Sandimmun Neoral-i siirdamisega mitteseotud haiguse tõttu

(intermediaarne või posterioorne uveit ja Behçet'i uveit, atoopiline dermatiit, raske reumatoidartriit või nefrootiline sündroom), siis ärge võtke Sandimmun Neoral-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 Neoral-iga.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge Sandimmun Neoral-i võtke. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Sandimmun Neoral-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 Neoral 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 Neoral-i kasutada, välja arvatud nefrootilise sündroomi raviks.

Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)

Sandimmun Neoral-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 Neoral-iga ravi saada ainult juhul, kui teie haigus on eriti raske.

Muud ravimid ja Sandimmun Neoral

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 Neoral-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 toimel võib suurened või väheneda tsüklosporiini (Sandimmun Neoral-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 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), oktreetiid (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 (H₂-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 Neoral-i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Sandimmun Neoral koos toidu ja joogiga

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

Rasedus ja imetamine

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

- **Õelge oma arstile, kui te olete rase või kavatsete rasestuda.** Sandimmun Neoral-i raseduse ajal kasutamise kogemus on piiratud. Üldiselt ei tohi Sandimmun Neoral-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 Neoral-ravi ajal ei ole rinnaga toitmine soovitatav, sest toimeaine tsüklosporiin eritub rinnapiima ning see võib kahjustada teie last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Sandimmun Neoral sisaldab etanooli

Sandimmun Neoral 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 Neoral sisaldab kastoorõli

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

3. Kuidas Sandimmun Neoral-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 Neoral-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 koguanus 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 uveit**

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

- Nefrootiline sündroom**

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

- Psoriaas ja atoopiline dermatiit**

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

- **Lapsed:**

- Nefrootiline sündroom**

- Ööpäevane koguanus 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.

Sandimmun-i vahetamine Sandimmun Neoral-i vastu

Te võite juba olla kasutanud teist ravimit, mille nimetus on Sandimmun pehmed želatiinkapslid või Sandimmun suukaudne lahus. Arst võib otsustada, et vahetab selle ravimi Sandimmun Neoral suukaudse lahuse vastu.

- Kõik need ravimid sisaldavad toimeainena tsüklosporiini.
- Sandimmun Neoral on tsüklosporiini erinev täiustatud ravimvorm võrreldes Sandimmun-iga. Sandimmun Neoral-i kasutamisel imendub tsüklosporiin verre paremini ja ravimi võtmine koos toiduga mõjutab imendumist palju väiksema tõenäosusega. See tähendab, et tsüklosporiini sisaldus teie veres on Sandimmun Neoral-iga püsivam kui Sandimmun-iga.

Kui arst vahetab Sandimmun-i Sandimmun Neoral-i vastu:

- Ärge pöörduge tagasi Sandimmun-i võtmise juurde, kui arst ei ole seda soovitanud.
- Pärast Sandimmun-ilt Sandimmun Neoral-i kasutamisele üleminekut jälgib arst teid mõnda aega hoolikamalt, sest tsüklosporiini imendumine verre muutub. Arst kindlustab teie individuaalsetele vajadustele vastava õige annuse kasutamise.

- 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.

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 Neoral-i võtta

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

Kuidas Sandimmun Neoral-i võtta

Ööpäevased annused tuleb alati võtta kaheks annuseks jaotatuna.

Eemaldage kapsel blisterpakendist. Neelake kapsel tervelt koos veega.

Kui kaua tuleb Sandimmun Neoral-i võtta

Arst ütleb teile, kui kaua on vaja Sandimmun Neoral-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 Neoral-i võtmist senikaua, kui arst soovitab.

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

Kui te võtate Sandimmun Neoral-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 Neoral-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 Neoral-i võtmise

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

Jätkake Sandimmun Neoral-i võtmist isegi siis, kui te ennast hästi tunnete. Sandimmun Neoral-iga ravi lõpetamisel võib suurenedada 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, mälu kaotus, 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 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.*

- Krampid.
- 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, krampid.
- Maohaavand.
- Igemete vohamine hammaste peale.
- Kõrge kusihappe- 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 segadusseisund, 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.
 - Köhunäärmepõletik 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 Neoral-i 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 25°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 Neoral sisaldab

- Toimeaine on tsüklosporiin. Iga kapsel sisaldab 10 mg tsüklosporiini.
- Teised koostisosad on:
 - Kapsli sisu: alfatokoferool, veevaba etanool, propüleenglükool, maisiõli mono-, di- ja triglütseriidid, makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat / polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli.

- Kapsli kest: Titaaniumdioksiid (E 171), glütserool 85%, propüleenglükool, želatiin.
- Trükivärv: karmiinhape (E 120).
- Toimeaine on tsüklosporiin. Iga kapsel sisaldab 25 mg tsüklosporiini.
- Teised koostisosad on:
 - Kapsli sisu: alfatokoferool, veevaba etanool, propüleenglükool, maisiõli mono-, di- ja triglütseriidid, makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat / polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli.
 - Kapsli kest: Must raudoksiid (E172), titaaniumdioksiid (E171), glütserool 85%, propüleenglükool, želatiin.
 - Trükivärv: karmiinhape (E 120).
- Toimeaine on tsüklosporiin. Iga kapsel sisaldab 50 mg tsüklosporiini.
- Teised koostisosad on:
 - Kapsli sisu: alfatokoferool, veevaba etanool, propüleenglükool, maisiõli mono-, di- ja triglütseriidid, makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat / polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli.
 - Kapsli kest: Titaaniumdioksiid (E 171), glütserool 85%, propüleenglükool, želatiin.
 - Trükivärv: karmiinhape (E 120).
- Toimeaine on tsüklosporiin. Iga kapsel sisaldab 100 mg toimeainet tsüklosporiini.
- Teised koostisosad on:
 - Kapsli sisu: alfatokoferool, veevaba etanool, propüleenglükool, maisiõli mono-, di- ja triglütseriidid, makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat / polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli.
 - Kapsli kest: Must raudoksiid (E172), titaaniumdioksiid (E171), glütserool 85%, propüleenglükool, želatiin.
 - Trükivärv: karmiinhape (E 120).

Kuidas Sandimmun Neoral välja näeb ja pakendi sisu

Sandimmun Neoral 10 mg pehmekapslid on kollased kuni valged, ovaalsed ja punase kirjaga märgistusega “NVR 10”.

Sandimmun Neoral 25 mg pehmekapslid on sinised kuni hallid, ovaalsed ja punase kirjaga märgistusega “NVR 25mg”.

Sandimmun Neoral 50 mg pehmekapslid on kollased kuni valged, piklikud ja punase kirjaga märgistusega “NVR 50mg”.

Sandimmun Neoral 100 mg pehmekapslid on sinised kuni hallid, piklikud ja punase kirjaga märgistusega “NVR 100mg”.

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

1. Mis ravim on Sandimmun Neoral ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Sandimmun Neoral

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

Milleks Sandimmun Neoral-i kasutatakse ja kuidas Sandimmun Neoral toimib

- **Kui teile on tehtud elundi, luuüdi ja tüvirakkude siirdamine**, on Sandimmun Neoral-i ülesanne pärssida organismi immuunsüsteemi. Sandimmun Neoral 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 Neoral selle immuunreaktsiooni. Selliste haiguste hulka kuuluvad nägemist ohustavad silmahaigused (endogeenne uveiid [soonkestapõletik], sh Behçet'i uveiid), teatud nahahaiguste rasked vormid (atoopiline dermatiit või ekseem ja psoriaas), raskereumatoidartriit ja nefrootiliseks sündroomiks nimetatud neeruhaigus.

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

Kui te võtate Sandimmun Neoral-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 Neoral-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 *dabigatraneteksilaat* (kasutatakse trombide tekke vältimiseks operatsioonijärgselt) või *bosentaan*, ja *aliskireen* (kasutatakse vererõhu alandamiseks).

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

- kui teil tekivad mis tahes infektsiooninähud, nagu palavik või kurguvalu. Sandimmun Neoral 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 vaksineerimist.

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

Päikesekiirgus ja selle eest kaitsmine

Sandimmun Neoral 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 Neoral-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 Neoral-i võtmist. See on vajalik sellepärast, et antud ravim sisaldab alkoholi (vt lõik „Sandimmun Neoral sisaldab etanooli“ allpool).

Jälgimine ravi ajal Sandimmun Neoral-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 Neoral-i toime kohta või miks see ravim teile on määratud, küsige oma arstilt.

Lisaks, kui te võtate Sandimmun Neoral-i siirdamisega mitteseotud haiguse tõttu

(intermediaarne või posterioorne uveiid ja Behçet'i uveiid, atoopiline dermatiit, raske reumatoidartriit või nefrootiline sündroom), siis ärge võtke Sandimmun Neoral-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 Neoral-iga.

Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, siis ärge Sandimmun Neoral-i võtke. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne Sandimmun Neoral-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 ja 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 Neoral 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 Neoral-i kasutada, välja arvatud nefrootilise sündroomi raviks.

Eakad patsiendid (65-aastased ja vanemad)

Sandimmun Neoral-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 Neoral-iga ravi saada ainult juhul, kui teie haigus on eriti raske.

Muud ravimid ja Sandimmun Neoral

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 Neoral-iga ravi alustamist või ravi ajal mõnda järgmistest ravimitest:

- Ravimid, mis võivad mõjutada kaaliumisisaldust. Nende hulka kuuluvad kaaliumi sisaldavad ravimid, kaaliumipreparaadid, vett väljaviiavad 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 suureneada või väheneda tsüklosporiini (Sandimmun Neoral-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 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), oktreetiid (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 küüneseene 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 (H₂-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 Neoral-i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Sandimmun Neoral koos toidu ja joogiga

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

Rasedus ja imetamine

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

- **Õelge oma arstile, kui te olete rase või kavatsete rasestuda.** Sandimmun Neoral-i raseduse ajal kasutamise kogemus on piiratud. Üldiselt ei tohi Sandimmun Neoral-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 Neoral-ravi ajal ei ole rinnaga toitmine soovitatav, sest toimeaine tsüklosporiin eritub rinnapiima ning see võib kahjustada teie last.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Sandimmun Neoral sisaldab etanooli

Sandimmun Neoral 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 Neoral sisaldab kastoorõli

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

3. Kuidas Sandimmun Neoral-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 Neoral-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 koguanus 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 uveit**

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

- **Nefrootiline sündroom**

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

- **Psoriaas ja atoopiline dermatiit**

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

- **Lapsed:**

- **Nefrootiline sündroom**

- Ööpäevane koguanus 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.

Sandimmun-i vahetamine Sandimmun Neoral-i vastu

Te võite juba olla kasutanud teist ravimit, mille nimetus on Sandimmun pehmed želatiinkapslid või Sandimmun suukaudne lahus. Arst võib otsustada, et vahetab selle ravimi Sandimmun Neoral suukaudse lahuse vastu.

- Kõik need ravimid sisaldavad toimeainena tsüklosporiini.
- Sandimmun Neoral on tsüklosporiini erinev täiustatud ravimvorm võrreldes Sandimmun-iga. Sandimmun Neoral-i kasutamisel imendub tsüklosporiin verre paremini ja ravimi võtmise koos toiduga mõjutab imendumist palju väiksema tõenäosusega. See tähendab, et tsüklosporiini sisaldus teie veres on Sandimmun Neoral-iga püsivam kui Sandimmun-iga.

Kui arst vahetab Sandimmun-i Sandimmun Neoral-i vastu:

- Ärge pöörduge tagasi Sandimmun-i võtmise juurde, kui arst ei ole seda soovitanud.
- Pärast Sandimmun-ilt Sandimmun Neoral-i kasutamisele üleminekut jälgib arst teid mõnda aega hoolikamalt, sest tsüklosporiini imendumine verre muutub. Arst kindlustab teie individuaalsetele vajadustele vastava õige annuse kasutamise.
- 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.

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 Neoral-i võtta

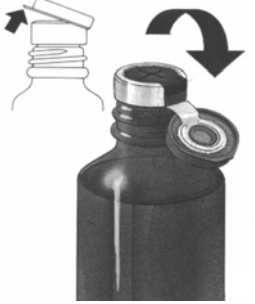


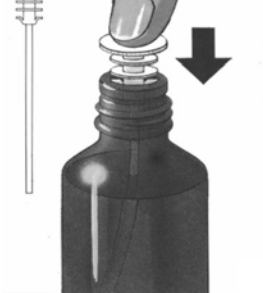
Võtke Sandimmun Neoral-i **iga päev samal kellaajal**. See on väga tähtis juhul, kui teile on tehtud siirdamine.

Kuidas Sandimmun Neoral-i võtta

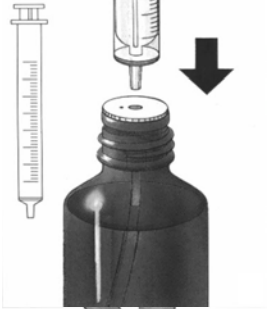
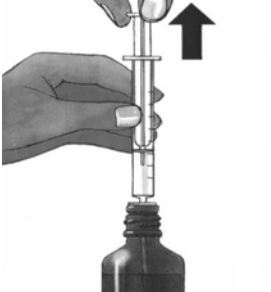
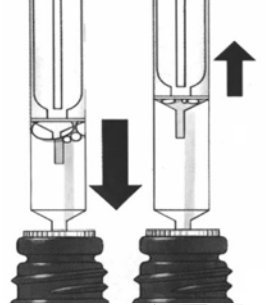
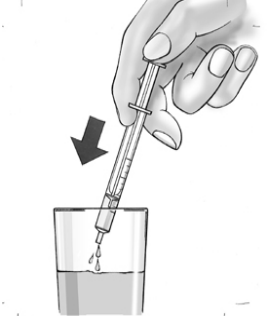

Ööpäevased annused tuleb alati võtta kaheks annuseks jaotatuna.

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

Sandimmun Neoral 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

| | | |
|-----------|--|---|
| <p>5.</p> | <p>Valige süstal sõltuvalt sellest, kui palju ravimit on vaja mõõta:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 ml või väiksema ravimi koguse puhul kasutage 1 ml süstalt. - 1 ml ületava ravimi koguse puhul kasutage 4 ml süstalt. <p>Sisestage süstla ots valge korgi sisse.</p> |  |
| <p>6.</p> | <p>Tõmmake kolbi ülespoole, kuni süstlas on õige kogus ravimit.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kolvirõnga alumine serv peab jääma kohakuti ravimi kogusele vastava tähisega süstlal. |  |
| <p>7.</p> | <p>Liigutage kolbi mõned korrad üles-alla.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sel viisil väljuvad süstlast suured õhumullid. Süstlas olevad üksikud väikesed mullid ei oma tähtsust. See ei mõjuta mingilgi viisil annust. <p>Veenduge, et süstlas on õige kogus ravimit. Seejärel eemaldage süstal pudeli küljest.</p> |  |
| <p>8.</p> | <p>Väljutage ravim süstlast väikesesse klaasi, mis sisaldab vedelikku, eelistatavalt apelsini- või õunamahla.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veenduge, et süstal ei puutu kokku klaasis oleva vedelikuga. - Segage ja jooge kogu klaasi sisu koheselt. |  |
| <p>9.</p> | <p>Pärast kasutamist pühkige ainult süstla välispind üle kuiva pabersalvrätiga.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Seejärel pange süstal tagasi selle ümbrisesse. - Jätke valge kork ja toru pudelisse. - Sulgege pudel kaasasoleva korgiga. |  |

Kui kaua tuleb Sandimmun Neoral-i võtta

Arst ütleb teile, kui kaua on vaja Sandimmun Neoral-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 Neoral-i võtmist senikaua, kui arst soovitab.

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

apteekriga.

Kui te võtate Sandimmun Neoral-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 Neoral-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 Neoral-i võtmise

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

Jätkake Sandimmun Neoral-i võtmist isegi siis, kui te ennast hästi tunnete. Sandimmun Neoral-iga ravi lõpetamisel võib suurenedada 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 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 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 segadusseisund, 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.*

- Närvi 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 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 Neoral-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. Mitte hoida temperatuuril alla 20°C üle 1 kuu, sest see ravim sisaldab õlisid, mis võivad madalal temperatuuril tahkuda.
- 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 Neoral sisaldab

- Toimeaine on tsüklosporiin. Suukaudse lahuse üks ml sisaldab 100 mg tsüklosporiini.
- Teised koostisosad on: DL-alfatokoferool, veevaba etanool, propüleenglükool, maisiõli mono-, di- ja triglütseriidid, makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat (Ph.Eur.)/polüoksüül 40 hüdrogeenitud kastoorõli (USP).

Kuidas Sandimmun Neoral välja näeb ja pakendi sisu

Sandimmun Neoral on saadaval suukaudse lahuseks. See on selge, kahvatukollane-pruunikas 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.

Müügiloo 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]