

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Equoral 25 mg, pehmekapslid  
Equoral 50 mg, pehmekapslid  
Equoral 100 mg, pehmekapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 25 mg tsüklosporiini.

INN. *Ciclosporinum*

Taedaolevat toimet omavad abiained:

Etanool: 39,9 mg/kapsli kohta. Equoral pehmekapslid sisaldavad 18,8% v/v etanooli (14,9% w/v).

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat: 73,7 mg/kapsli kohta.

Sorbitool (mittekristalluv): 8,6 mg/kapsli kohta.

Üks kapsel sisaldab 50 mg tsüklosporiini.

INN. *Ciclosporinum*

Taedaolevat toimet omavad abiained:

Etanool: 79,8 mg/kapsli kohta. Equoral pehmekapslid sisaldavad 18,8% v/v etanooli (14,9% w/v).

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat: 147,4 mg/kapsli kohta.

Sorbitooli (mittekristalluv): 20,20 mg/kapsli kohta.

Üks kapsel sisaldab 100 mg tsüklosporiini.

INN. *Ciclosporinum*

Taedaolevat toimet omavad abiained:

Etanool: 159,6 mg/kapsli kohta. Equoral pehmekapslid sisaldavad 18,8% v/v etanooli (14,9% w/v).

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat: 294,7 mg/kapsli kohta.

Sorbitooli (mittekristalluv): 28,70 mg/kapsli kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Pehmekapsel.

Equoral 25 mg: ovaalse kujuga kollane želatiinist pehmekapsel, suurusega 12,5 x 8 mm, mis sisaldab kollakat kuni kollakaspruuni õlist vedelikku. Iga kapsel kannab IVAX'i "liivakella" logo ja märgistust "25".

Equoral 50 mg: pikliku kujuga ookerkollane želatiinist pehmekapsel, suurusega 21 x 8 mm, mis sisaldab kollakat kuni kollakaspruuni õlist vedelikku. Iga kapsel kannab IVAX'i "liivakella" logo ja märgistust "50".

Equoral 100 mg: pikliku kujuga helepruun želatiinist pehmekapsel, suurusega 26 x 10 mm, mis sisaldab kollakat kuni kollakaspruuni õlist vedelikku. Iga kapsel kannab IVAX'i "liivakella" logo ja märgist "100".

Blisterpakendi avamisel võib olla tunda iseloomulikku lõhna.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Siirdamisega seotud näidustused

##### *Elundite siirdamine*

Siiriku äratõukereaktsiooni ennetamine pärast elundi siirdamist.

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

##### *Luuüdi siirdamine*

Siiriku äratõukereaktsiooni ennetamine pärast allogeenset luuüdi ja tüvirakkude siirdamist.

Transplantaat-peremehe-vastu reaktsiooni ennetamine või ravi.

#### Siirdamisega mitteseotud näidustused

##### *Endogeenne uveiid*

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

Reetinat haaravate korduvate põletikuepisoodidega Behçet'i uveidi ravi patsientidel, kellel puuduvad neuroloogilised leiud.

##### *Nefrootiline sündroom*

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

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

##### *Reumatoidartriit*

Raskekujulise aktiivse reumatoidartriidi ravi

##### *Psoriaas*

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

##### *Atoopiline dermatiit*

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

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

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

Equoral'i ööpäevane annus manustatakse jagatuna kaheks annuseks, mis jagatakse ühtlaselt ööpäeva peale. Equoral'i on soovitatav manustada püsiva raviskeemi alusel, mis arvestab kellaaegade ja söögikordadega.

Equoral'i tohib patsiendile määrata üksnes arst, kes omab kogemusi immunosupressiivse ravi ja/või organsiirdamise alal või lähedases koostöös sellise arstiga.

#### Siirdamine

##### *Elundite siirdamine*

Equoral-ravi peab algama 12 tunni jooksul enne kirurgilist operatsiooni annusega 10 kuni 15 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse jagatuna kaheks annuseks. Sellise ööpäevase annusega jätkub ravi 1 kuni 2 nädala jooksul pärast operatsiooni, hakates seda järk-järgult vähendama vastavalt tsüklosporiini väärtusele veres ja kohalike immunosupressant-ravi protokollide alusel, kuni jõutakse säilitusannuseni 2 kuni 6 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse samuti jagatuna kaheks annuseks.

Kui Equoral'i manustatakse koos mõne teise immunosupressandiga (näiteks koos kortikosteroididega või osana 3- või 4-preparaadilisest raviskeemist), võib kasutada väiksemaid annuseid (nt ravi alustatakse annusega 3 kuni 6 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse jagatuna kaheks annuseks).

#### *Luuüdi siirdamine*

Algannus manustatakse siirdamisele eelneval päeval. Enamikul juhtudel on soovitatav kasutada sel eesmärgil infusioonilahuse kontsentraati. Soovitatav intravenoosne annus on 3 kuni 5 mg/kg ööpäevas. Infusiooni jätkatakse samal annusetasemel vahetu siirdamisjärgse perioodi jooksul kuni kaks nädalat, enne kui patsient viiakse üle suukaudsele säilitusravile Equoral'i ööpäevase annusega ligikaudu 2,5 mg/kg, jagatuna kaheks annuseks. Säilitusannusega jätkatakse ravi vähemalt 3 kuu jooksul (kuid eelistatult 6 kuud), enne kui annust järkjärgult vähendatakse kuni ravi lõpetamiseni 1 aasta pärast siirdamist.

Kui Equoral'i kasutatakse ravi alustamisel, siis manustatakse soovitatav ööpäevane annus 12,5 kuni 15 mg/kg jagatuna kaheks annuseks, alustades siirdamisele eelneval päeval.

Seedetrakti häirete korral, millega võib kaasneda imendumise vähenemine, võib olla vajalik kasutada suuremaid Equoral'i annuseid.

Mõnel patsiendil tekib pärast tsüklosporiinravi ärajätmist GVHD (*graft versus host disease*, transplantaat-peremehe-vastu reaktsioon), mis tavaliselt allub hästi ravi taasalustamisele. Sellisel juhul manustatakse algul suukaudselt löökannus 10 kuni 12,5 mg/kg, seejärel manustatakse ööpäevased suukaudsed säilitusannused, mis varem andsid rahuldava tulemuse. Kerge kroonilise GVHD raviks kasutatakse Equoral'i väikseid annuseid.

#### *Siirdamisega mitteseotud näidustused*

Kasutades Equoral'i ükskõik millisel kinnitatud siirdamisega mitteseotud näidustusel, tuleb lähtuda järgmistest üldreeglitest:

Enne ravi alustamist tuleb ravieelne neerufunktsiooni tase teha kindlaks vähemalt kahel määramisel. Täiskasvanutel võib neerufunktsiooni hindamiseks kasutada arvestusliku glomerulaarfiltratsiooni (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) määramist MDRD valemi abil. Lastel tuleb eGFR määramiseks kasutada vastavat valemit. Kuna Equoral võib kahjustada neerufunktsiooni, siis on hädavajalik neerufunktsiooni sageli kontrollida. Kui eGFR langeb ravieelsega võrreldes üle 25% rohkem kui ühel määramisel, tuleb Equoral'i annust vähendada 25 kuni 50% võrra. Kui eGFR langus ravieelsega võrreldes on suurem kui 35%, tuleb kaaluda Equoral'i annuse edasist vähendamist. Need soovitusel kehtivad isegi juhul kui patsiendi väärtused jäävad endiselt labori normivahemikku. Kui ühe kuu jooksul pärast annuse vähendamist eGFR ei parane, tuleb ravi Equoral'iga lõpetada (vt lõik 4.4).

Nõutav on regulaarne vererõhu kontroll.

Enne ravi alustamist on nõutav määrata bilirubiin ja maksafunktsiooni parameetrid ning ravi ajal on soovitatav hoolikas jälgimine. Enne ravi ja perioodiliselt ravi ajal on soovitatav määrata seerumis lipiidide, kaaliumi, magneesiumi ja kusihappe sisaldus.

Siirdamisega mitteseotud näidustuste korral võib olla asjakohane aeg-ajalt kontrollida tsüklosporiini taset veres, nt kui Equoral'i manustatakse koos toimeainetega, mis mõjutavad tsüklosporiini farmakokineetikat või juhul kui esineb ebatavaline kliiniline ravivastus (nt toime puudumine või suurenenud ravimi talumatus, nt neerufunktsiooni häire).

Tavaline manustamine on suukaudne. Kui kasutatakse infusioonilahuse kontsentrati, tuleb hoolikalt arvestada, et intravenoosselt manustatav annus vastaks suukaudsele annusele. Soovitatav on konsulteerida arstiga, kellel on kogemus tsüklosporiini kasutamisega. Ööpäevane annus ei tohi kunagi ületada 5 mg/kg, välja arvatud nägemist ohustava endogeense uveiidiga patsientidel ja nefrootilise sündroomiga lastel.

Säilitusraviks sobiv väikseim efektiivne ja hästi talutav annus tuleb määrata individuaalselt.

Patsientidel, kellel määratud aja jooksul (vt allpool) ei saavutata piisavat ravivastust või kelle efektiivne annus ei vasta kehtivatele ravijuhistele, tuleb ravi Equoral'iga lõpetada.

#### *Endogeenne uveit*

Remissiooni indutseerimiseks on soovitatav algul manustada suukaudne annus 5 mg/kg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks, kuni aktiivse uvea põletiku remissiooni saabumiseni ning nägemisteravuse paranemiseni. Rasketel juhtudel võib annust lühiajaliselt suurendada 7 mg/kg-ni ööpäevas.

Esialgse remissiooni saavutamiseks või silmapõletiku ägenemisega võitlemiseks võib lisada süsteemse kortikosteroidravi, kasutades prednisooni ööpäevaseid annuseid 0,2 kuni 0,6 mg/kg või sellega ekvivalentset ravi, kui Equoral'i monoterapia ei võimalda saavutada piisavat kontrolli haiguse üle. 3 kuu pärast tuleb kortikosteroidi annuseid järk-järgult vähendada kuni väikseima efektiivse annuseni. Säilitusravi puhul tuleb annust aeglaselt vähendada kuni väikseima efektiivse tasemeni. Remissioonifaaside ajal ei tohi annus ületada 5 mg/kg ööpäevas.

Enne immunosuppressandi kasutamist tuleb välistada uveidi infektsioosne etioloogia.

#### *Nefrootiline sündroom*

Remissiooni indutseerimiseks manustatakse soovitatav ööpäevane annus jagatuna kaheks suukaudseks annuseks.

Kui neerufunktsioon (arvestamata proteinuuriat) on normaalne, siis on ööpäevased annused järgmised:  
- täiskasvanud: 5 mg/kg  
- lapsed: 6 mg/kg.

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei tohiks algannus ületada 2,5 mg/kg ööpäevas.

Patsientidel, kellel Equoral'i toime on ebapiisav, eriti steroidresistentsetel patsientidel, on soovitatav manustada koos Equoral'iga väikeses annuses peroraalseid kortikosteroide.

Aeg paranemiseni võib kõikuda 3 kuust 6 kuuni, sõltuvalt glomerulopaatia tüübist. Kui patsiendi seisund ei parane selle aja jooksul, tuleb Equoral'i võtmine katkestada.

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

Säilitusravis vähendatakse annust järk-järgult kuni väikseima efektiivse kontsentratsioonini.

#### *Reumatoidartriit*

Ravi esimese 6 nädala jooksul on soovitatavaks annuseks 3 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse suukaudselt jagatuna kaheks annuseks. Kui kliiniline efekt ei ole piisav, võib ööpäevast annust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele järk-järgult suurendada, kuid mitte ületada annust 5 mg/kg. Täieliku toime saavutamiseks võib olla vajalik kuni 12-nädalane ravi Equoral'iga.

Säilitusravi annus tuleb tiitrida individuaalselt väikseima efektiivse kontsentratsioonini vastavalt patsiendi taluvusele.

Equoral'i võib manustada kombineeritult väikeses annuses kortikosteroidide ja/või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega (MSPVAd) (vt lõik 4.4). Equoral'i saab kombineerida ka

väikeseannuselise metotreksaadiga üks kord nädalas neil patsientidel, kellel ainult metotreksaadiga on saadud mitterahuldav ravivastus, kasutades algul Equoral'i annust 2,5 mg/kg ööpäevas, jagatuna kaheks annuseks, võimalusega suurendada annuseid vastavalt patsiendi taluvusele.

#### *Psoriaas*

Equoral-ravi tohib alustada arst, kes omab kogemust psoriaasi diagnoosimises ja ravis. Selle seisundi mitmekesisuse tõttu peab ravi olema individuaalne. Soovitatav algannus remissiooni esilekutsumiseks on 2,5 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse suukaudselt jagatuna kaheks annuseks. Kui ühe kuu möödudes patsiendi seisund ei ole paranenud, võib ööpäevast annust järk-järgult suurendada, kuid see ei tohi ületada 5 mg/kg. Patsientidel, kellel 6-nädalase ravi järel annusega 5 mg/kg ööpäevas ei saavutata psoriaatiliste lesionide piisavat paranemist või kellel toimiv annus ei vasta kehtivatele ohutusnõuetele, tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.4).

Algannus 5 mg/kg ööpäevas on õigustatud patsientide puhul, kelle seisund nõuab kiiret paranemist. Niipea, kui saavutatakse piisav ravitoime, tuleb Equoral ära jätta ning edasisi retsidiive ravitakse Equoral-raviga eelmisel korral efektiivseks osutunud annustes. Mõnedel patsientidel võib olla vajalik ka kestev säilitusravi.

Säilitusraviks peab kasutama individuaalselt tiitritud vähimat toimivat Equoral'i annust, mis ei tohi ületada 5 mg/kg ööpäevas.

#### *Atoopiline dermatiit*

Equoral-ravi tohib alustada arst, kes omab kogemust atoopilise dermatiidi diagnoosimises ja ravis. Selle seisundi mitmekesisuse tõttu peab ravi olema individuaalne. Soovitatav annusevahemik on 2,5 kuni 5,0 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse jagatuna kaheks annuseks. Kui algannus 2,5 mg/kg ööpäevas ei anna patsiendil kahe nädala jooksul soovitud tulemust, võib annust kiiresti suurendada maksimaalse ööpäevase annuseni 5,0 mg/kg. Väga rasketel juhtudel on kiire ja adekvaatse kontrolli saavutamine haiguse üle tõenäolisem algannusega 5,0 mg/kg ööpäevas. Rahuldava ravivastuse saavutamisel tuleb annuseid järk-järgult vähendada ning kui patsiendi seisund seda võimaldab, Equoral-ravi lõpetada. Edasisi retsidiive ravitakse Equoral'i uute ravikuuridega.

Paranemiseks võib olla piisav 8-nädalane ravi, kuid ka kuni 1 aasta pikkune ravi on olnud efektiivne ja hästi talutav, tingimusel et peetakse kinni ravi jälgimise juhistest.

#### Üleminek algselt tsüklosporiini ravimvormilt Equoral'ile

Olemasolevate andmete alusel võib väita, et pärast algselt tsüklosporiini ravimvormilt Equoral'ile 1:1 vahekorras üleminekut on tsüklosporiini minimaalsed kontsentratsioonid täisveres võrreldaval tasemel. Paljudel patsientidel võib aga esineda kõrgemaid tippkontsentratsioone ( $C_{max}$ ) ja suuremat ekspositsiooni toimeainele (AUC). Väikesel osal patsientidest on need muutused enam väljendunud ja võivad omada kliinilist tähendust. Lisaks sellele imendub tsüklosporiin Equoral'ist väiksemate erinevustega ning tsüklosporiini korrelatsioon minimaalsete kontsentratsioonide ja ekspositsiooniga (AUC) on selle ravimvormi puhul tugevam kui algse tsüklosporiini ravimvormi puhul.

Kuna üleminekul algselt tsüklosporiini ravimvormilt Equoral'ile võib esineda tsüklosporiini ekspositsiooni suurenemine, tuleb kinni pidada järgmistest reeglitest:

Siirdamise patsientidel alustatakse Equoral-ravi samades ööpäevastes annustes nagu eelnevalt kasutatud algne tsüklosporiini ravimvorm. Algul kontrollitakse tsüklosporiini minimaalset kontsentratsiooni täisveres 4 kuni 7 päeva jooksul pärast Equoral'ile üleminekut. Lisaks tuleb esimesel 2 üleminekujärgsel kuul jälgida kliinilise ohutuse parameetreid, nt neerufunktsiooni ja vererõhku. Kui tsüklosporiini minimaalsed kontsentratsioonid ületavad terapeutilist vahemikku ja/või kliinilise ohutuse parameetrid on halvenenud, tuleb annustamist sellele vastavalt kohandada.

Siirdamisega mitteseotud näidustusel ravi saavatel patsientidel alustatakse Equoral'iga samades annustes nagu eelnevalt kasutatud algne tsüklosporiini ravimvorm. Kaks, 4 ja 8 nädalat pärast üleminekut kontrollitakse neerufunktsiooni ja vererõhku. Kui vererõhk ületab märkimisväärselt üleminekueelseid väärtusi või eGFR väärtus langeb rohkem kui 25% võrreldes väärtusega, mis

mõõdeti enne algse tsüklosporiini ravimvormi ravi alustamist rohkem kui ühel määramisel, tuleb annust vähendada (vt ka „Täiendavad ettevaatusabinõud“ lõigus 4.4). Kui esineb ootamatu toksilisus või tsüklosporiini toime puudumine, tuleb jälgida ka minimaalseid kontsentratsioone veres.

#### Üleminek ühelt suukaudselt tsüklosporiini ravimvormilt teisele

Üleminek ühelt suukaudselt tsüklosporiini ravimvormilt teisele peab toimuma arsti järelevalve all, sh tsüklosporiini taseme jälgimine veres siirdamise patsientide puhul.

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustusega patsiendid*

Kõik näidustused

Tsüklosporiini renaalne eliminatsioon on minimaalne ning neerukahjustus ei mõjuta oluliselt selle farmakokineetikat (vt lõik 5.2). Nefrotoksilise potentsiaali tõttu (vt lõik 4.8) on siiski soovitatav neerufunktsiooni hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Siirdamisega mitteseotud näidustused

Jättes välja nefrootilise sündroomi tõttu ravi saavad patsiendid, kes on erandiks, ei tohiks neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele tsüklosporiini manustada (vt lõik 4.4 alalõik täiendavate ettevaatusabinõude kohta siirdamisega mitteseotud näidustustel). Nefrootilise sündroomiga, neerufunktsiooni kahjustusega patsientide algannus ei tohi ületada 2,5 mg/kg ööpäevas.

##### *Maksakahjustusega patsiendid*

Tsüklosporiini metabolism maksas on ulatuslik. Maksakahjustusega patsientidel on täheldatud ligikaudu 2- kuni 3-kordset tsüklosporiini ekspositsiooni suurenemist. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vajalik vähendada annuseid, et säilitada veres tsüklosporiini tasemeid soovitatavas sihtvahemikus (vt lõigud 4.4 ja 5.2) ning on soovitatav jälgida tsüklosporiini tasemeid veres, kuni on saavutatud stabiilne kontsentratsioon.

##### *Laste vanuserühm*

Kliinilisi uuringuid on läbi viidud lastega, kes on vähemalt 1-aastased. Mitmetes uuringutes vajasisid ja talusid lapspatsiendid tsüklosporiini suuremaid annuseid kg/kehakaalu kohta kui täiskasvanutel kasutatavad annused.

Equoral'i kasutamist lastel teistel siirdamisega mitteseotud näidustustel kui nefrootiline sündroom ei saa soovitada (vt lõik 4.4).

##### *Eakate vanuserühm (65-aastased ja vanemad)*

Equoral'i kasutamisega eakatel on vähe kogemusi.

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes tsüklosporiiniga oli 65-aastastel ja vanematel patsientidel suurem tõenäosus süstoolse hüpertensiooni tekkimiseks hüpertensiooni ravi foonil ja suurem tõenäosus seerumi kreatiniinisalduse tõusuks  $\geq 50\%$  üle baasväärtuse pärast 3- kuni 4-kuulist ravi.

Eakale patsiendile annuse valimisel tuleb olla ettevaatlik, alustades tavaliselt annustamisvahemiku alumiselt piirilt, arvestades sagedasema maksa-, neeru- ja südamefunktsiooni langusega, kaasuvate haigustega ning teiste ravimite samaaegse kasutamisega ning suurema vastuvõtlikkusega infektsioonide suhtes.

#### Manustamisviis

Suukaudne

Equoral kapslid neelatakse tervelt.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kombinatsioon preparaatidega, mis sisaldavad naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) (vt lõik 4.5).

Kombinatsioon ravimitega, mis on substraadiks paljude ravimite väljavoolu transporterile P-glükoproteiinile või orgaanilistele aniooni transportvalkudele (OATP) ja mille kontsentratsioonide suurenemine plasmas on seotud tõsiste ja/või eluohtlike sündmustega: nt bosentaan, dabigatraaneteksilaat ja aliskireen (vt lõik 4.5).

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

##### Arstlik järelevalve

Equoral'i tohib määrata ainult arst, kellel on küllalt kogemusi immunosupressiivse ravi läbiviimisel ning kellel on võimalused patsiendi hoolikaks jälgimiseks, sh regulaarseks üldiseks füüsiliseks läbivaatuseks, vererõhu mõõtmiseks ning laboratoorsete ohutusparameetrite määramiseks. Pärast siirdamist peab patsiendi ravi toimuma keskuses, kus on olemas vajalikud laboriseadmed ning teised meditsiinilised vahendid. Arstile, kes hakkab läbi viima säilitusravi, tuleb anda patsiendi jälgimiseks täpne informatsioon.

##### Lümfoomid ja teised pahaloomulised kasvaja

Sarnaselt teistele immunosupressantidele suurendab ka tsüklosporiin lümfoomide jt pahaloomuliste kasvaja tekkeriski, peamiselt nahal. Suurenenud risk näib olevat seotud pigem immunosupressiooni määraga ja kestusega kui mingi spetsiifilise toimeaine kasutamisega.

Raviskeemi, mis sisaldab immunosupressante (sh tsüklosporiini), tuleb seetõttu kasutada ettevaatusega, kuna see võib viia lümfoproliferatiivsete häireteni ja kõvade elundite kasvajateni, millest mõned on lõppenud surmaga.

Arvestades potentsiaalse pahaloomulisuse riskiga nahale, tuleb Equoral'i saavatele patsientidele, eriti juhul kui neil ravitakse psoriaasi või atoopilist dermatiiti, soovitada vältida liigset kaitseta päikese käes viibimist ja nad ei tohiks saada samaaegset ultraviolet B kiiritusravi ega PUVA fototeraapiat.

##### Infektsioonid

Sarnaselt teistele immunosupressantidele soodustab ka tsüklosporiin paljude bakteriaalsete, seen-, parasiit- ja viirusinfektsioonide arenemist, sageli on tegemist oportunistlike patogeenidega.

Tsüklosporiiniga ravitud patsientidel on täheldatud latentsete polüoomiviirusinfektsioonide ägenemist, mis võib viia polüoomiviiruse poolt põhjustatud nefropaatiani (PVAN, *Polyomavirus associated nephropathy*), eeskätt BK viirus-nefropaatiani (BKVN, *BK virus nephropathy*), või JC viiruse poolt põhjustatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatiani (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*). Need seisundid on tihti seotud suure immunosupressiivse üldkoormusega ja neid tuleb arvesse võtta neerufunktsiooni halvenemise või neuroloogiliste sümptomitega immunosupressiooniga patsientide diferentsiaaldiagnostikas. Teatatud on tõsistest ja/või surmaga lõppenud juhtudest. Efektiivset ennetavat ja ravistrateegiat tuleb rakendada eeskätt pikaajalist immunosupressiivset mitme ravimiga ravi saavate patsientide puhul.

##### Neerutoksilisus

Equoral-ravi ajal võib esineda sagedane, potentsiaalselt tõsine tüsistus - seerumi kreatiniini- ja uureasisalduse suurenemine. Need funktsionaalsed muutused on annusest sõltuvad ja algselt pöörduvad, alludes tavaliselt annuse vähendamisele. Pikaajalise ravi korral võivad mõnedel patsientidel tekkida struktuursed muutused neerukoos (nt interstitsiaalne fibroos), mida neerusiiriku patsientidel tuleb eristada kroonilise äratõukereaktsiooni poolt põhjustatud muutustest. Seetõttu on kõnealuse näidustuse korral nõutav sage neerufunktsiooni jälgimine vastavalt kohalikele ravijuhistele (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

##### Maksatoksilisus

Sõltuvalt annusest võib Equoral põhjustada vere bilirubiinisalduse ja maksaensüümide aktiivsuse pöörduvat tõusu (vt lõik 4.8). Tsüklosporiinravi saanud patsientide kohta on nii spontaanseid kui järelepärimisel saadud teateid hepatotoksilisuse ja maksakahjustuse kohta, sh kolestaas, ikterus,

hepatiit ja maksapuudulikkus. Enamus teateid on saadud patsientide kohta, kellel oli oluline kaasnev haigus, olemasolev seisund või muud soodustavad tegurid, sh infektsioossed tüsistused ja hepatotoksilise potentsiaaliga ravimite samaaegne kasutamine. Mõnedel juhtudel, enamasti siirdamise patsientidel, on teatatud surmajuhtudest (vt lõik 4.8). Nõutav on maksafunktsiooni hindamiseks kasutatavate näitajate hoolikas jälgimine ning kõrvalekallete korral võib olla hädavajalik annust vähendada (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

#### Eakate vanuserühm (65-aastased ja vanemad)

Neerufunktsiooni tuleb eriti hoolikalt jälgida eakatel patsientidel.

#### Tsüklosporiini taseme jälgimine (vt lõik 4.2)

Kui Equoral®i kasutatakse siirdamise patsientidel, on üheks tähtsaks ohutusabinõuks tsüklosporiini taseme rutiinne määramine veres. Tsüklosporiini taseme jälgimiseks täisveres on eelistatud spetsiifiline monoklaalse antikeha meetod (lähteravimi mõõtmine), samuti võib kasutada kõrgefektiivse vedelikkromatograafia (*high-performance liquid chromatography*) HPLC meetodit, mille abil mõõdetakse samuti lähteühendi taset. Kui analüüsiks kasutatakse seerumit või plasmat, tuleb järgida standardset separatsiooni protokollit (aeg ja temperatuur).

Maksasiirikuga patsientide jälgimise alustamisel tuleb kasutada ühte neist spetsiifilistest monoklaalse antikeha meetoditest või teostada paralleelselt määramisi nii spetsiifilise monoklaalse antikehaga kui ka mittespetsiifilise monoklaalse antikehaga, et kindlustada annustamine, mis pakub piisavat immunosupressiooni.

Ka mitte-siirdamise patsientidel on mõnikord soovitatav määrata tsüklosporiini taset veres, nt kui Equoral®i manustatakse koos toimeainetega, mis võivad muuta tsüklosporiini farmakokineetikat või kui kliiniline ravivastus ei ole tavapärane (nt toime puudumine või suurenenud talumatus ravimi suhtes nagu neerufunktsiooni häire).

Tuleb meeles pidada, et tsüklosporiini kontsentratsioon veres, plasmas või seerumis on vaid üks paljudest teguritest, mis mõjutavad patsiendi kliinilist staatust. Seetõttu tuleb tulemusi rakendada ainult ühe juhiseana annustamisel koos teiste kliiniliste ja laboratoorsete näitajatega.

#### Hüpertensioon

Equoral-ravi ajal on vajalik regulaarselt jälgida vererõhu väärtusi. Hüpertensiooni tekkimisel tuleb alustada sobivat ravi. Eelistada tuleks antihüpertensiivseid ravimeid, mis ei mõjuta tsüklosporiini farmakokineetikat, nt isradipiini (vt lõik 4.5).

#### Vere lipiididesisalduse suurenemine

On teatatud, et tsüklosporiin põhjustab vere lipiidisisalduse kergelt pöörduvat suurenemist. Sel põhjusel on soovitatav enne ravi alustamist ja pärast ühekuulist ravi määrata vere lipiididesisaldust. Kui vere lipiidisisaldus suureneb, on vajalik kaaluda dieedis rasvade piiramist ja vajadusel ka annuse vähendamist.

#### Hüperkaleemia

Tsüklosporiin suurendab hüperkaleemia tekkeriski, seda eeskätt neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Samuti on nõutav ettevaatus, kui tsüklosporiini manustatakse koos kaaliumi säästvate ravimitega (nt kaaliumi säästvate diureetikumide, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistidega) või kaaliumi sisaldavate ravimitega, samuti kaaliumirikkal dieedil patsientidele. Sellistel juhtudel on soovitatav jälgida kaaliumi taset.

#### Hüpomagneseemia

Tsüklosporiin võib suurendada magneesiumi eritumist, mis võib viia sümptomaatilise hüpomagneseemiani, eriti peritransplantatsiooni perioodil. Seetõttu on peritransplantatsiooni perioodil soovitatav kontrollida seerumi magneesiumisisaldust, eriti juhul kui patsiendil esineb neuroloogilisi sümptomeid/nähtusid. Vajadusel võib manustada magneesiumilisandeid.

#### Hüperurikeemia



Hüperurikeemiaga patsientide ravimisel on nõutav ettevaatus.

#### Nõrgestatud elusvaktsiinid

Tsüklosporiinravi jooksul võib vaksineerimise efektiivsus võib väheneda. Nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist tuleb vältida (vt lõik 4.5).

#### Koostoimed

Ettevaatus on vajalik tsüklosporiini manustamisel koos ainetega, mis oluliselt suurendavad või vähendavad tsüklosporiini sisaldust plasmas, inhibeerides või indutseerides CYP3A4 ja/või P-glükoproteiini (vt lõik 4.5).

Tsüklosporiini manustamisel koos ravimitega, mis suurendavad tsüklosporiini tasemeid või millel on tsüklosporiiniga nefrotoksiline sünergia, tuleb patsienti jälgida neerutoksilisuse suhtes (vt lõik 4.5).

Tsüklosporiini samaaegsest manustamisest koos takroliimusega tuleb hoiduda (vt lõik 4.5).

Tsüklosporiin on inhibiitoriks CYP3A4-le, paljude ravimite väljavoolu transporterile P-glükoproteiinile ja orgaanilistele aniooni transportvalkudele (OATP) ning võib suurendada plasmatasemeid samaaegsel manustamisel ravimitega, mis on nende ensüümide ja/või transporterite substraadiks. Tsüklosporiini manustamisel nende ravimitega tuleb olla ettevaatlik või hoiduda samaaegsest manustamisest (vt lõik 4.5). Tsüklosporiin suurendab ekspositsiooni HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritele (statiinidele). Samaaegsel manustamisel koos tsüklosporiiniga tuleb vähendada statiinide annuseid ning teatud statiinide samaaegset kasutamist tuleb vältida, lähtudes teabest nende ravimite dokumentatsioonist. Statiinravi tuleb ajutiselt ära jätta või lõpetada patsientidel, kellel esineb müopaatia nähtusid ja sümptomeid või kellel on riskitegureid, mis loovad eelsoodumuse raske neerukahjustuse (sh neerupuudulikkuse) tekkeks sekundaarselt rabdomüolüüsile (vt lõik 4.5)

Tsüklosporiini ja lerkaniidipiini samaaegsel manustamisel suurenes lerkaniidipiini AUC kolmekordselt ja tsüklosporiini AUC suurenes 21%. Seetõttu tuleb hoiduda tsüklosporiini ja lerkaniidipiini kombinatsiooni üheaegsest kasutamisest. Manustades tsüklosporiini 3 tundi pärast lerkaniidipiini, jäi lerkaniidipiini AUC muutumatuks, kuid tsüklosporiini AUC suurenes 27%. Seetõttu tuleb antud kombinatsiooni manustada ettevaatusega ja vähemalt 3-tunnise intervalliga.

#### Spetsiifilised abiained: makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat

Equoral kapslid sisaldavad makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati, mis võib põhjustada maoärritust ja kõhulahtisust.

#### Spetsiifilised abiained: etanool

Equoral kapslid sisaldavad 18,8 vol. 18% etanooli. 500 mg Equoral'i annus sisaldab 798 mg etanooli, mis vastab ligikaudu 20 ml õllele (5%) või 8,3 ml veinile (12%). See võib olla kahjulik alkohoolikutest patsientidele ning sellega tuleb arvestada rasedate või imetavate naiste, maksahaigusega või epilepsiaga patsientide puhul ning juhul kui ravimit manustatakse lapsele.

#### Spetsiifilised abiained: sorbitool

Päriliku fruktoositalumatusel patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada, sest see sisaldab sorbitooli.

#### Täiendavad ettevaatusabinõud Siirdamisega mitteseotud näidustuste korral

Tsüklosporiini ei tohi manustada patsientidele, kellel on neerufunktsiooni kahjustus (välja arvatud nefrootilise sündroomiga patsiendid, kellel on lubatud neerukahjustuse aste), ravile allumatu hüpertensioon, ravile allumatud infektsioonid või mistahes liiki pahaloomuline kasvaja.

Enne ravi alustamist peab ravieelne neerufunktsioon olema usaldusväärselt kindlaks määratud vähemalt kahel korral määratud eGFR väärtuse kaudu. Neerufunktsiooni tuleb ravi ajal sageli kontrollida, et muuta vajadusel annuseid (vt lõik 4.2).

#### Täiendavad ettevaatusabinõud endogeense uveiidi korral

Equoral'i tuleb manustada ettevaatusega patsientidele, kellel on neuroloogiline Behcet'i sündroom. Selliste patsientide puhul tuleb hoolikalt jälgida neuroloogilist staatust.

Equoral'i kasutamise kohta endogeense uveiidiga lastel on vähe kogemusi.

#### Täiendavad ettevaatusabinõud nefrootilise sündroomi korral

Ravieelselt mitternormipärase neerufunktsiooniga patsientidel alustakse ravi annustega 2,5 mg/kg ööpäevas ja nende seisundit jälgitakse ülihoolikalt.

Mõnedel patsientidel võib olla raske kindlaks teha Equoral'i poolt põhjustatud neerukahjustust, sest muutused võivad olla tingitud nefrootilisest sündroomist endast. See selgitab, miks harvadel juhtudel on Equoral'iga seotud neerukoe muutusi täheldatud ilma seerumi kreatiniinisalduse suurenemiseta. Patsientidel, kellel Equoral-ravi on kestnud üle 1 aasta, tuleb steroidsõltuva minimaalsete muutustega nefropaatia korral kaaluda neerubiopsiat.

Haigetel, kellel esines nefrootiline sündroom ja keda raviti immunosupressiivsete ravimitega (sh tsüklosporiin), on mõnikord tekkinud maligniseerumine (sh Hodgkini lümfoom).

#### Täiendavad ettevaatusabinõud reumatoidartriidi korral

Pärast 6-kuulist ravi tuleb neerufunktsiooni hinnata iga 4 kuni 8 nädala tagant sõltuvalt haiguse stabiilsusest, teistest kasutatavatest ravimitega ja teistest haigustest. Sagedasemad kontrollid on vajalikud Equoral'i annuse suurendamisel või paralleelse ravi alustamisel MSPVAgaga või viimaste annuse suurendamisel.

Equoral'i manustamise lõpetamine võib olla vajalik ka juhul kui ravi ajal tekkinud hüpertensioon ei allu sobivale ravile.

Sarnaselt teistele pikaajalistele immunosupressiivsetele ravidele tuleb meeles pidada suurenenud ohtu lümfoproliferatiivsete muutuste tekkeks. Eriline ettevaatus on vajalik Equoral'i kombineerimisel metotreksaadiga, sest need ravimid omavad nefrotoksilist sünergiat.

#### Täiendavad ettevaatusabinõud psoriaasi korral

Equoral-ravi lõpetamine on soovitatav juhul kui ravi ajal tekkinud hüpertensioon ei allu sobivale ravile.

Eakate patsientide ravi on mõeldav üksnes puuet põhjustava psoriaasi korral ning neil tuleb erilise hoolega jälgida neerufunktsiooni.

Equoral'i kasutamise kohta psoriaasiga lastel on väga vähe kogemusi.

On täheldatud, et psoriaasihaigetel, kes saavad tsüklosporiini, nagu konventsionaalset ravi saavatel haigetelgi, võivad tekkida pahaloomulised kasvaja (eriti nahakasvaja). Psoriaasile ebatüüpiliste nahakahjustuste korral, mil kahtlustatakse pahaloomulisust või selle eelseisundit, tuleb enne tsüklosporiinravi alustamist teha biopsiauring. Naha maliigsete ja prekantseroossete muutustega haigetel võib tsüklosporiini kasutada vaid pärast nahakahjustuste ravi või juhul, kui puudub mõne teise efektiivse ravi valikuvõimalus.

Mõnedel psoriaasiga patsientidel, kes said ravi Equoral'iga, kirjeldati lümfoproliferatiivseid häireid, mis siiski näitasid soodsat reaktsiooni ravi kohesele katkestamisele.

Equoral'i kasutamise ajal tuleb vältida ultravioletti B kiirgust või PUVA fotokemoterapiat.

#### Täiendavad ettevaatusabinõud atoopilise dermatiidi korral

Equoral-ravi lõpetamine võib olla vajalik juhul kui ravi ajal tekkinud hüpertensioon ei allu sobivale ravile.

Equoral'i kasutamise kohta atoopilise dermatiidiga lastel on väga vähe kogemusi.

Eakate patsientide ravi on mõeldav üksnes puuet põhjustava atoopilise dermatiidi korral ning neil tuleb erilise hoolega jälgida neerufunktsiooni.

Healoomuline lümfadenopaatia on sageli seotud atoopilise dermatiidi nähtudega, mis võib iseeneslikult või ravi käigus taanduda.

Tsüklosporiin-ravi käigus täheldatud lümfadenopaatiat tuleb regulaarselt jälgida.

Kui lümfadenopaatia ei taandu ravi käigus vaatamata haiguse positiivsele dünaamikale, tuleb ettevaatusabinõuna teha biopsia, et välistada lümfoom.

Enne Equoral-ravi alustamist peavad manifestsed *Herpes simplex*- ja *Herpes zoster*-infektsioonid olema paranenud, kuid need ei ole tingimata põhjuseks katkestada ravi, kui need tekivad ravi jooksul, välja arvatud juhul kui tegemist on raskekujulise haigestumisega.

*Staphylococcus aureus*-infektsioonid nahal ei ole absoluutseks Equoral-ravi vastunäidustuseks, kuid neid tuleb kontrolli all hoida sobivate antibakteriaalsete ravimitega. Erütromütsiini suukaudset kasutamist tuleb vältida, kuna on teada, et see võib põhjustada tsüklosporiini kontsentratsiooni tõusu veres (vt lõik 4.5). Alternatiivi puudumisel tuleb selle samaaegsel kasutamisel jälgida hoolikalt vere tsüklosporiini taset ja neerufunktsiooni ning tsüklosporiini kõrvaltoimete tunnuste esinemist.

Equoral'i kasutamise ajal tuleb vältida ultraviolet B kiirgust või PUVA fotokemoteraapiat.

#### Kasutamine lastel transplantatsiooniga mitteseotud näidustustel

Puudub piisav kogemus Equoral'i kasutamisega alla 16-aastastel lastel (välja arvatud nefrootiline sündroom). Ravimi kasutamist alla 16-aastastel lastel muudel siirdamisega mitteseotud näidustustel kui nefrootiline sündroom ei saa soovitada.

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

### Koostoimed teiste ravimitega

Paljudest ravimitest, mille puhul on teatatud koostoimetest tsüklosporiiniga, on alljärgnevalt loetletud need, mille puhul koostoimed on piisavalt tõestatud ja millel on kliiniline toime.

Mitmed ained kas suurendavad või langetavad teadaolevalt tsüklosporiini taset plasmas või täisveres, tavaliselt inhibeerides või indutseerides ensüüme, mis osalevad tsüklosporiini metabolismis, eriti tsütokroom P450.

Tsüklosporiin on inhibiitoriks CYP3A4, paljude ravimite väljavoolu transportvalgule P-glükoproteiinile ja orgaanilistele aniooni transportvalkudele (OATP) ning võib suurendada samaaegselt manustatud ravimite plasmatasemeid, kui need on mainitud ensüümi/transporterite substraadiks.

Ravimid, mis võivad suurendada või vähendada tsüklosporiini biosaadavust: Siirdamise patsientidel on nõutav sageli määrata tsüklosporiini tasemeid ja vajadusel kohandada tsüklosporiini annuseid, eeskätt samaaegselt kasutatavate ravimitega ravi alustamisel või lõpetamisel. Mitte-siirdamise patsientidel on seos veretaseme ja kliiniliste toimete vahel vähem selge. Kui samaaegselt manustatakse ravimeid, mis teadaolevalt suurendavad tsüklosporiini taset, võib veres ravimi sisalduse määramisest kasulikum olla hoopis sagedane neerufunktsiooni kontrollimine ja hoolikas jälgimine tsüklosporiini kõrvaltoimete avaldumise suhtes.

### *Ravimid, mis vähendavad tsüklosporiini sisaldust*

Eeldatavasti langetavad tsüklosporiini tasemeid kõik CYP3A4 ja/või P-glükoproteiini indutseerijad. Tsüklosporiini taset langetavad ravimid on näiteks: barbituraadid, karbamasepiin, okskarbasepiin, fenütoiin, naftsilliin, intravenoosne sulfadimidiin, probukool, orlistat, naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*), tiklopidiin, sulfiinipüraasoon, terbinafiin, bosentaan.

Naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavaid ravimeid ei tohi kasutada koos Equoral'iga, sest on risk tsüklosporiini taseme languseks veres koos toime vähenemisega (vt lõik 4.3).

Rifampitsiin indutseerib tsüklosporiini metabolismi sooltes ja maksas. Samaaegsel manustamisel tuleb tsüklosporiini annuseid suurendada 3 kuni 5 korda.

Oktreotiid vähendab tsüklosporiini suukaudset biosaadavust ja vajalik on suurendada tsüklosporiini annust 50% või üle minna intravenoossele manustamisele.

#### *Ravimid, mis suurendavad tsüklosporiini sisaldust*

Eeldatavasti tõstavad tsüklosporiini tasemeid kõik CYP3A4 ja/või P-glükoproteiini inhibeerijad.

Näiteks:

Nikardipiin, metoklopramiid, suukaudsed rasestumisvastased pillid, metüülprednisoloon (suurtes annustes), allopurinool, koolhape ja selle derivaadid, proteaasi inhibiitorid, imatiniib, kolhitsiin, nefasodoon.

Makroliidantibiootikumid: erütromütsiin suurendab tsüklosporiini ekspositsiooni 4 kuni 7 korda, mis mõnikord põhjustab nefrotoksilisust. Klaritromütsiini puhul on teatatud, et see kahekordistab tsüklosporiini ekspositsiooni. Asitromütsiin suurendab tsüklosporiini sisaldust ligikaudu 20%.

Asooli tüüpi antibiootikumid: ketokonasool, flukonasool, itrakonasool ja vorikonasool võivad suurendada tsüklosporiini sisaldust rohkem kui kahekordselt.

Verapamiil suurendab tsüklosporiini kontsentratsiooni veres 2 kuni 3 kordselt.

Telapreviiri samaaegsel manustamisel suureneb tsüklosporiini annus-normaliseeritud ekspositsioon (AUC) ligikaudu 4,64 korda.

Amiodaroon suurendab oluliselt plasma tsüklosporiinisaldust ja samal ajal ka seerumi kreatiniinisaldust. See koostoime võib esineda pikka aega pärast amiodarooni ärajätmist, kuna ravimil on väga pikk poolväärtusaeg (umbes 50 päeva).

On teatatud, et danasool suurendab tsüklosporiini kontsentratsiooni veres ligikaudu 50% võrra.

Diltiaseem (annuses 90 mg ööpäevas) suurendab tsüklosporiini kontsentratsiooni plasmas kuni 50%. Imatiniib suurendab tsüklosporiini ekspositsiooni ja  $C_{max}$  ligikaudu 20%.

#### Koostoimed toiduga

On teatatud, et samaaegne greibimahla joomine suurendab tsüklosporiini biosaadavust.

#### *Kombinatsioonid, mis suurendavad tsüklosporiini nefrotoksilisust*

Tsüklosporiini kasutamisel koos teiste toimeainetega, millel on nefrotoksiline sünergia, tuleb olla ettevaatlik. Sii kuuluvad: aminoglükosiidid (sh gentamütsiin, tobramütsiin), amfoteritsiin B, tsiprofloksatsiin, vankomütsiin, trimetoprim (pluss sulfametoksasool), fibriinhappe derivaadid (nt besafibraat, fenofibraat), MSPVAd (sh diklofenak, naprokseen, sulindak), melfalaan, histamiin H<sub>2</sub>-retseptori antagonistid (nt tsimetidiin, ranitidiin); metotreksaat (vt lõik 4.4).

Samaaegsel kasutamisel ravimiga, mis võib põhjustada nefrotoksilisuse suurenemist, tuleb teostada hoolikat neerufunktsiooni jälgimist. Kui tekib märkimisväärne neerufunktsiooni kahjustus, tuleb samaaegselt manustatava ravimi annust vähendada või kaaluda alternatiivset ravi.

Tuleb hoiduda tsüklosporiini ja takroliimuse kombinatsiooni kasutamisest, sest sellega kaasnevad nefrotoksilisuse risk ja CYP3A4 ja/või P-gp farmakokineetilised koostoimed (vt lõik 4.4).

#### *Tsüklosporiini mõju teistele ravimitele*

Tsüklosporiin on inhibiitoriks CYP3A4-le, paljude ravimite väljavoolu transporterile P-glükoproteiinile (P-gp) ja orgaanilistele aniooni transportvalkudele (OATP). Tsüklosporiini samaaegne manustamine ravimitega, mis on CYP3A4, P-gp ja OATP substraadiks, võib suurendada veres kaasnevate ravimite taset, mis on selle ensüümi ja/või transporterite substraadiks.

Alljärgnevalt on loetletud mõned näited:

Tsüklosporiin võib vähendada digoksiini, kolhitsiini, HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite (statiinide) ja etoposiidi kliirensit. Kui neid ravimeid kasutatakse samaaegselt tsüklosporiiniga, on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine, et võimaldada ravimite toksilisuse ilmingute varajast avastamist, millele järgneb nende ravimite annuse vähendamine või ravi katkestamine. Samaaegsel manustamisel tsüklosporiiniga tuleb vähendada statiinide annuseid ning tuleb hoiduda teatud statiinide samaaegsest kasutamisest vastavalt statiini dokumentatsioonis olevatele soovitudele. Tavapäraselt kasutatavate statiinide ekspositsiooni muutused tsüklosporiini toimel on esitatud tabelis 1. Statiinravi tuleb ajutiselt peatada või lõpetada, kui patsiendil esineb müopaatia nähtusid või sümptomeid või kui esineb riskitegureid, mis loovad eelsoodumuse raske neerukahjustuse (sh neerupuudulikkuse) tekkimiseks sekundaarselt rabadmüolüüsile.

Tabel 1 Kokkuvõtte tavapäraselt kasutatavate statiinide ekspositsioonide muutustest tsüklosporiini toimel

Statiin	Olemasolevad annused	Muutus kordades ekspositsioonil tsüklosporiinile
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 manustamisel koos lerkaniidipiiniga on soovitatav ettevaatus (vt lõik 4.4).

Pärast tsüklosporiini manustamist koos aliskireeniga, mis on P-gp substraat, suurenes aliskireeni  $C_{max}$  ligikaudu 2,5 korda ja AUC ligikaudu 5 korda. Tsüklosporiini farmakokineetiline profiil aga oluliselt ei muutunud. Tsüklosporiini ei ole soovitatav manustada koos aliskireeniga (vt lõik 4.3).

Dabigatraaneteksilaadi samaaegne manustamine ei ole soovitatav tsüklosporiini P-gp-d inhibeeriva aktiivsuse tõttu (vt lõik 4.3).

Nifedipiini samaaegne manustamine tsüklosporiiniga võib suurendada igemete hüperplaasia ulatust võrreldes sellega, mida täheldatakse ainult tsüklosporiini manustamisel.

On leitud, et diklofenaki ja tsüklosporiini samaaegne kasutamine viib diklofenaki biosaadavuse märkimisväärse tõusuni, mille võimalikuks tagajärjeks on mööduv neerufunktsiooni kahjustus. Diklofenaki biosaadavuse tõus on kõige tõenäolisemalt põhjustatud esmase maksapassaaži vähenemisest. Kui koos tsüklosporiiniga manustatakse MSPVAsid, millel on väike esmase maksapassaaži toime (nt atsetüülsalitsüülhape), ei ole oodata mingit tõusu nende biosaadavuses.

Uuringutes, kus kasutati everoliimust või siroliimust kombinatsioonis täisannuses tsüklosporiini mikroemulsiooniga, täheldati kreatiini sisalduse tõusu seerumis. See toime oli sageli pöörduv pärast tsüklosporiini annuse vähendamist. Everoliimus ja siroliimus omasid vaid väikest mõju tsüklosporiini farmakokineetikale. Tsüklosporiini samaaegne manustamine suurendab oluliselt everoliimuse ja siroliimuse taset veres.

Samaaegsel kasutamisel kaaliumi sisaldavate ravimite (nt kaaliumisäästvate diureetikumide, AKE inhibiitorite, angiotensiin II antagonistide) või kaaliumi sisaldavate ravimitega on nõutav ettevaatus, sest need võivad põhjustada seerumi kaaliumisisalduse märkimisväärset tõusu (vt lõik 4.4).

Tsüklosporiin võib suurendada plasmas repagliniidi sisaldust ja seeläbi suurendada hüpoglükeemia riski.

Tervetele vabatahtlikele manustatud bosentaan ja tsüklosporiin suurendasid bosentaani ekspositsiooni mitmekordselt ning tsüklosporiini ekspositsioon vähenes 35%. Tsüklosporiini ja bosentaani ei ole soovitatav manustada samaaegselt (vt eespool alalõik „Ravimid, mis vähendavad tsüklosporiini sisaldust“ ja lõik 4.3).

Ambrisentaani korduvate annuste ja tsüklosporiini manustamine tervetele vabatahtlikele põhjustas ligikaudu 2-kordse ambrisentaani ekspositsiooni tõusu, samas kui tsüklosporiini ekspositsiooni tõus oli marginaalne (ligikaudu 10%).

Onkoloogilistel patsientidel täheldati olulist antratsükliinantibiootikumide (nt doksorubitsiin, mitoksantroon, daunorubitsiin) ekspositsiooni suurenemist pärast antratsükliinantibiootikumide intravenooset manustamist tsüklosporiini väga suurte annustega samal ajal.

Tsüklosporiinravi ajal võivad vaksineerimised olla vähem efektiivsed ning nõrgestatud elusvaktsiine ei tohi kasutada.

#### Laste vanuserühm

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutega.

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

#### Rasedus

Loomkatsed jänestel ja küülikutel näitasid reproduktsoonitoksilisust.

Equoral'i kasutamise kogemus rasedatel naistel on piiratud. Rasedatel, kes saavad immunosupressiivset ravi pärast siirdamist, sh tsüklosporiini ja tsüklosporiini sisaldavaid raviskeeme, on enneaegse sünnituse (< 37 nädalat) risk.

Intrauteriinselt tsüklosporiinile eksponeeritud laste kohta on piiratud arvul andmeid kuni vanuseni ligikaudu 7 aastat. Nendel lastel olid neerufunktsioon ja vererõhk normaalsed. Siiski puuduvad piisavad ja hästikontrollitud uuringud rasedatel naistel, mistõttu Equoral'i ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul kui potentsiaalne kasu emale õigustab potentsiaalset riski lootele. Rasedate naiste puhul tuleb arvestada ka Equoral'i ravimvormi koostisse kuuluva etanooli kogusega (vt lõik 4.4).

#### Imetamine

Tsüklosporiin imendub rinnapiima. Imetavate naiste puhul tuleb arvestada ka Equoral'i ravimvormi koostisse kuuluva etanooli kogusega (vt lõik 4.4). Emad, kes saavad raviks Equoral'i, ei tohiks toita last rinnaga, sest on võimalik, et Equoral põhjustab rinnaga toidetud vastsündinule/imikule tõsiseid ravimi kõrvaltoimeid. Tuleb langetada otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada selle ravimi kasutamine, võttes arvesse käesoleva ravimi olulisust ema tervisele.

#### Fertiilsus

Equoral'i mõju kohta inimese viljakusele on vähe andmeid (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Puuduvad andmed Equoral'i toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofili kokkuvõte

Põhilised kõrvaltoimed, mida täheldati kliinilistes uuringutes ja mida seostati tsüklosporiini manustamisega, olid neerufunktsiooni häire, treemor, hirsutism, hüpertensioon, kõhulahtisus, isutus, iiveldus ja oksendamine.

Paljud tsüklosporiinraviga seostatud kõrvaltoimed on annusest sõltuvad ja taanduvad annuse vähendamisel. Erinevate näidustuste puhul on kõrvaltoimete üldine spekter põhiliselt samasugune; esinevad siiski erinevused esinemissageduses ja raskuses. Pärast siirdamist on kõrvaltoimed sagedasemad ja tõsisemad kui muudel näidustustel ravi saavatel patsientidel, mis on tingitud siirdamisjärgse ravi suurematest algannustest ja vajadusest pikema kestusega säilitusravi järele.

Pärast intravenooset manustamist on täheldatud ka anafülaktoideid reaktsioone (vt lõik 4.4).

### Infektsioonid ja infestatsioonid

Patsientidel, kes saavad immunosupressiivset ravi (sh tsüklosporiin ja tsüklosporiini sisaldavad raviskeemid), on suurem risk infektsioonide tekkimiseks (viiruslikud, bakteriaalsed, seen- ja parasiitnakkused) (vt lõik 4.4). Võib esineda nii generaliseerunud kui lokaliseerunud infektsioone. Ka olemasolevad infektsioonid võivad süveneda ja polüoomiviirusinfektsioonide aktiveerumine võib viia polüoomiviirusest tingitud nefropaatia (PVAN) või JC viirusest tingitud progresseeruva multifokaalse leukopaatiani (PML). On teatatud tõsisest ja/või surmaga lõppenud juhtudest.

### Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Immunosupressiivset ravi (sh tsüklosporiin või tsüklosporiini sisaldavad raviskeemid) saavatel patsientidel on suurem risk lümfoomide ja lümfo proliferatiivsete häirete või teiste pahaloomuliste kasvajate tekkeks, eriti nahal. Pahaloomulise kasvaja esinemissagedus suureneb koos ravi kestuse ja intensiivsusega (vt lõik 4.4). Mõned pahaloomulised protsessid võivad lõppeda surmaga.

### Kliinilistes uuringutes esinenud ravimi kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kliinilistes uuringutes esinenud ravimi kõrvaltoimed (Tabel 1) on loetletud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassile. Igas organsüsteemi klassi rühmas on kõrvaltoimed loetletud vastavalt esinemissagedusele, kõige sagedasemad kõrvaltoimed eespool. Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras. Lisaks vastavale esinemissageduste kategooriale on iga ravimi kõrvaltoime hindamisel lähtutud järgmisest konventsioonis (CIOMS): väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ); teadmata (ei ole võimalik hinnata olemasolevate andmete alusel).

### Tabel 1: Kliinilistes uuringutes esinenud ravimi 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:* konvulsioonid, paresteesia

*Aeg-ajalt:* entsefalopaatia, sh pöörduv posterioorse entsefalopaatia sündroom (PRES, *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*), nt konvulsioonid, segasus, düsorienteeritus, vähenenud reaktsioon, agiteeritus, unetus, nägemishäired, kortikaalne pimedus, kooma, preees, tserebellaarne ataksia

*Harv:* motoorne polüneuropaatia

*Väga harv:* nägemisnärvide turse, sh papillödeem, koos võimaliku nägemiskahjustusega sekundaarselt healoomulisele intrakraniaalsele hüpertensioonile

*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 kõrvalekalded (vt lõik 4.4)

*Teadmata\*:* maksatoksilisus ja maksakahjustus, sh kolestaas, ikterus, hepatiit ja maksapuudulikus koos mõne surmajuhuga (vt lõik 4.4)

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

*Väga sage:* hirsutism

*Sage:* akne, hüpertrihhoos

*Aeg-ajalt:* allergilised lööbed

#### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

*Sage:* müalgia, lihaskrambid

*Harv:* lihasnõrkus, müopaatia

#### Neerude ja kuseteede häired

*Väga sage:* neerude düsfunktsioon (vt lõik 4.4)

#### Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

*Harv:* menstruatsioonihäired, günekomastia

#### Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

*Sage:* püreeksia, väsimus

*Aeg-ajalt:* tursed, kehakaalu suurenemine

\* Turuletulekujärgsel perioodil teatatud kõrvaltoimete esinemissagedus on teadmata, sest puudub õige nimetaja.

#### Muud kõrvaltoimed turustusjärgse kogemuse jooksul

Tsüklosporiinravi saanud patsientide kohta on nii spontaanseid kui järelepärimisel saadud teateid hepatotoksilisuse ja maksakahjustuse kohta, sh kolestaas, ikterus, hepatiit ja maksakahjustus. Enamus teateid on saadud patsientide kohta, kellel oli oluline kaasnev haigus, olemasolev seisund või muud soodustavad tegurid, sh infektsioossed tüsistused ja hepatotoksilise potentsiaaliga ravimite samaaegne kasutamine. Mõnedel juhtudel, enamasti siirdamise patsientidel, on teatatud surmajuhudest (vt lõik).

#### Akuutne ja krooniline nefrotoksilisus

Klatsineuriini inhibiitoritega (KNI) ravi saavatel patsientidel (sh tsüklosporiini monoterapia ja tsüklosporiini sisaldavad ravimeetodid) on suurenenud risk akuutse või kroonilise nefrotoksilisuse kujunemiseks. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on teatatud juhtudest, mis seostuvad tsüklosporiini kasutamisega. Akuutse nefrotoksilisuse juhtudel teatati häiretest ioonide homöostaasis, nt hüperkaleemiast, hüpomagneseemia ja hüperurikeemia. Juhtudel, kui teatati kroonilistest morfoloogilistest muutustest, oli tegemist arterioolide hüalinoosi, tuubulite atroofia ja interstitsiaalse fibroosiga (vt lõik 4.4).



### Laste vanuserühm

Kliinilistes uuringutes vähemalt 1-aastastel lastel, kellele annustati tsüklosporiini standardannustes, oli ohutusprofiil võrreldav täiskasvanutega.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Tsüklosporiini oraalne LD<sub>50</sub> oli hiirtel 2329 mg/kg, rottidel 1480 mg/kg ja küülikutel >1000 mg/kg. Intravenoosne LD<sub>50</sub> oli hiirtel 148 mg/kg, rottidel 104 mg/kg ja küülikutel 46 mg/kg.

### Sümptomid

Tsüklosporiini ägeda üleannustamise kogemused on minimaalsed. Tsüklosporiini suukaudne annus 10 g (ligikaudu 150 mg/kg) oli talutav minimaalsete kliiniliste tagajärgedega nagu oksendamine, unisus, peavalu, tahhükardia ning mõnedel patsientidel mõõduka raskusega mööduv neerufunktsiooni kahjustus. Siiski on teatatud tõsisest intoksikatsiooni sümptomitest enneaegselt sündinud imikutel pärast tsüklosporiini kogemata üleannustamist parenteraalsel teel.

### Ravi

Kõigil üleannustamise juhtudel tuleks rakendada üldisi toetavaid meetmeid ja sümptomaatilist ravi. Oksendamise indutseerimine ja maoloputus võivad olla mõttekad paari esimese tunni jooksul pärast ravimi sisse võtmist. Tsüklosporiin ei ole kuigi suurel määral dialüüsitarv, samuti ei eritu see oluliselt hemoperfusioonil aktiveeritud söega.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Tsüklosporiin (ehk tsüklosporiin A) on tsükliiline polüpeptiid, mis koosneb 11 aminohappest. See on tugev immunosupressiivne aine, mis loomadel pikendab naha, südame, neerude, kõhunäärme, luuüdi, peensoole ja kopsu allogeensete siirikute eluiga. Uuringud näitavad, et tsüklosporiin pidurdab raku poolt vahendatud reaktsioonide arengut, sh allosiiriku vastu suunatud imuunsus, hilist tüüpi naha ülitundlikkusreaktsioon, eksperimentaalne allergiline entsefalomüeliit, Freund'i adjuvantartriit, transplantaat-peremehe-vastu reaktsioon (GVHD) ja T-rakk-sõltuv antikehade tootmine. Rakutasemel see pidurdab lümfokiinide, sh interleukiin 2 (T-raku kasvufaktor, TCGF) tootmist ja vabanemist. Tsüklosporiin näib blokeerivat ka rakutsükli G0 või G1 faasis olevaid lümfotsüüte ja pidurdab antigeeni poolt vallandatavat lümfokiinide vabanemist aktiveeritud T-rakkudest.

Kõik olemasolevad tõendusmaterjalid näitavad, et tsüklosporiin mõjutab lümfotsüüte spetsiifiliselt ja pöörduvalt. Erinevalt tsütostaatikumidest ei pärsi see hemopoeesi ega oma toimet fagotsütaarsete rakkude funktsioonile.

Elundite ja luuüdi edukate siirdamise ajal on tsüklosporiini kasutatud GVHD ennetamiseks ja raviks. Tsüklosporiini on edukalt kasutatud nii C-hepatiidi viiruse (HCV) suhtes positiivsetel kui HCV negatiivsetel maksasiiriku retsipientidel. Tsüklosporiinravi positiivseid toimeid on näidatud ka paljude erinevate seisundite puhul, millel kas on teadaolev autoimmuunne tagapõhi või mille puhul seda ei arvata olevat.

### Laste vanuserühm

On tõestatud tsüklosporiini efektiivsus steroidsõltuva nefrootilise sündroomi ravis.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Suukaudsel manustamisel saabub tsüklosporiini maksimaalne kontsentratsioon plasmas 1...2 tunniga. Tsüklosporiini manustamise järel on tsüklosporiini absoluutne suukaudne biosaadavus 20...50%. Tsüklosporiini manustamisel rasvarikka einega täheldati AUC langust ligikaudu 13% ja  $C_{\max}$  langust ligikaudu 33%. Terapeutilises annusevahemikus on seos tsüklosporiini manustatud annuse ja ekspositsiooni (AUC) vahel lineaarne. AUC ja  $C_{\max}$  inter- ja intrasubjektiivsed erinevused on ligikaudu 10...20% piires. Tsüklosporiini lahus ja pehmekapslid on bioekvivalentsed.

Equoral'i manustamisel on  $C_{\max}$  59% suurem ja biosaadavus ligikaudu 29% suurem võrreldes algse tsüklosporiini ravimvormiga. Olemasolevate andmete alusel võib öelda, et algsetelt tsüklosporiini želatiinist pehmekapslitelt Equoral'i želatiinist pehmekapslitele üleminekul vahekorras 1:1 on täisvere tippkontsentratsioonid võrreldaval tasemel ning jäävad soovitud terapeutilisse vahemikku. Equoral'i manustamisel paraneb tsüklosporiini ekspositsiooni annuse lineaarsus (AUCB). See tagab püsivama imendumisprofiili, mis on vähem mõjutatud samaaegselt toidu manustamisest või ööpäevarütmist kui algne tsüklosporiini ravimvorm.

### Jaotumine

Tsüklosporiin jaotub ulatuslikult väljaspool verevoluumenit, keskmise näiva jaotusmahuga 3,5 l/kg: Veres jaguneb tsüklosporiin järgnevalt: 33 kuni 47% plasmas, 4 kuni 9% lümfotsüütides, 5 kuni 12% granulotsüütides, 41 kuni 58% erütrotsüütides. Plasmas seondub ligikaudu 90% valkudele, enamasti lipoproteiinidele.

### Biotransformatsioon

Tsüklosporiin metaboliseerub ulatuslikult ja saaduseks on umbes 15 metaboliiti. Metabolism toimub peamiselt maksas tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) vahendusel ning peamised metabolismirajad on mono- ja dihidroksüleerimine ja N-demetüleerimine molekuli erinevates paikmetes. Kõik siiani kindlaks tehtud metaboliidid sisaldavad eelühendi intaktset peptiidstruktuuri; mõnel neis on nõrk immuunosupressiivne aktiivsus (kuni üks kümnendik võrreldes toimeainega muutumatul kujul).

### Eritumine

Eritumine toimub peamiselt sapiga, vaid 6% suukaudsest annusest eritub uriiniga; vaid 0,1% eritub uriinis muutumatu eelühendina.

Tsüklosporiini terminaalse poolväärtusaja kohta on väga erinevaid andmeid, mis sõltuvad kasutatud uuringumeetodist ja sihtpopulatsioonist. Poolväärtusajad kõiguvad 6,3 tunnist tervetel vabatahtlikel kuni 20,4 tunnini raske maksahaigusega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 4.4). Neerusiirikuga patsientidel oli eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 11 tundi, vahemikus 4 kuni 25 tundi.

### Patsientide erirühmad

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Terminaalse neerupuudulikkusega patsientidel läbi viidud uuringus oli süsteemne kliirens ligikaudu kaks kolmandikku süsteemsest kliirensist normaalselt funktsioneerivate neerudega patsientidel. Dialüüsiga saab eemaldada vähem kui 1% manustatud annusest.

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Maksakahjustusega patsientidel täheldati ligikaudu 2- kuni 3-kordset tsüklosporiini ekspositsiooni suurenemist. Raske maksahaigusega, biopsiaga kinnitatud tsirroosiga patsientidel läbi viidud uuringus oli terminaalse poolväärtusaeg 20,4 tundi (vahemikus 10,8 kuni 48,0 tundi), võrreldes 7,4 kuni 11,0 tunniga tervetel uuritavatel.

### Laste vanuserühm

Farmakokineetilisi andmeid pediaatriliste patsientide kohta, kellele manustati tsüklosporiini, on väga vähe. 15 neerusiirikuga patsiendil vanuses 3...16 eluaastat oli tsüklosporiini kliirens täisveres pärast

tsüklosporiini intravenooset manustamist  $10,6 \pm 3,7$  ml/min/kg (uuringumeetod: *Cyclo-trac* spetsiifiline RIA). Uuringus 7 neerusiirikuga patsiendil vanuses 2...16 aastat oli kliirens  $9,3 \pm 5,4$  ml/min/kg (uuringumeetodi: HPLC). Võrreldes täiskasvanud siirdamise populatsiooniga, on suukaudse tsüklosporiini ravimvormide biosaadavuse erinevused lastel täiskasvanutega võrreldavad.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tsüklosporiinil ei tuvastatud mutageenset ega teratogeenset toimet standardsetes katseseeriates suukaudsel manustamisel (rottidele kuni 17 mg/kg ööpäevas ja küülikutele kuni 30 mg/kg ööpäevas suukaudselt). Toksiliste annuste juures (rottidel 30 mg/kg ööpäevas ja küülikutel 100 mg/kg ööpäevas suukaudselt) avaldus tsüklosporiini embrüo- ja fetotoksiline toime, mida näitasid suurenenud pre- ja postnataalne suremus, lootemassi vähenemine ja sellega seotud luukoe arenguhäired.

Kahes avaldatud katseuuringus esines *in utero* tsüklosporiinile eksponeeritud küülikutel (10 mg/kg ööpäevas subkutaanselt) nefronite arvu vähenemine, neerude hüpertroofia, süsteemne hüpertensioon ja progresseeruv neerupuudulikkus kuni vanuseni 35 nädalat. Tiinetel rottidel, kellele manustati tsüklosporiini annuses 12 mg/kg ööpäevas intravenooselt (kahekordne soovitatav annus inimesel), esines loodetel sagedamini vatsakeste vaheseina defekti. Neid leidusid ei ole saadud teistelt liikidelt ja nende tähendus inimesele on teadmata. Uuringutes isastel ja emastel rottidel fertiilsuse kahjustust ei täheldatud.

Tsüklosporiini on testitud arvukates *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes, kuid ravimi kliiniliselt oluline mutageenne potentsiaal on tõestamata.

Kartsinogeensuse uuringud on läbi viidud isastel ja emastel rottidel ja hiirtel. 78-nädalases hiirte uuringus ööpäevaste annustega 1, 4 ja 16 mg/kg leiti statistiliselt oluline trend lümfootsütaarse lümfoomide esinemissageduse suurenemisele emastel hiirtel ning kontrollväärtustega võrreldes arvestatavalt suurem hepatotsellulaarse kartsinoomi esinemissagedus keskmisi annuseid saanud isastel hiirtel. 24 kuud kestnud uuringus rottidel kasutati annuseid 0,5, 2 ja 8 mg/kg ööpäevas. Väikese annuse korral ületas pankrease Langerhansi saarekeste adenoomide esinemissagedus märgatavalt kontrollrühma väärtusi. Hepatotsellulaarsed kartsinoomid ja pankrease Langerhansi saarekeste adenoomid ei olnud annusest sõltuvad.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Kapsli sisu

Veevaba etanool  
Polüglütserool-3-oleaat (E475)  
Polüglütserool-10-oleaat  
Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat  
Alfatokoferool

#### Kapsli kest

Želatiin  
Glütserool (85%)  
Sorbitooli lahus (mittekristalluv)  
Kollane raudoksiid (Equoral 25 mg, Equoral 50 mg)  
Pruun raudoksiid (Equoral 100 mg)  
Titaandioksiid  
Glütsiin

#### Trükitint

Tekprint SB-6003 sinine tint:  
Šellak

Veevaba etanool  
Isopropüülalkohol  
Butüülalkohol  
Propüüülglikool  
Kontsentreeritud ammoniaagilahus  
FD&C Sinine #2 alumiiniumlakk (E132)

## **6.2 Sobimatus**

Temperatuuril üle 40°C võivad kapslid pehmeneda või deformeeruda.  
Kui suhteline õhuniiskus on üle 75%, võivad kapslid pehmeneda või deformeeruda; esineda võib ka teisi soovimatuid protsesse, eelkõige želatiini saastumine mikroobidega.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Mitte hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.  
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium/alumiinium blisterpakendid, mis on pakendatud kartongkarpidesse. Pakendi suurus: 50 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

TEVA Czech Industries s.r.o.  
Ostravská 29  
747 70 Opava Komárov  
Tšehhi Vabariik

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Equoral 25 mg: 432704  
Equoral 50 mg: 432804  
Equoral 100 mg: 432904

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

6.02.2004/31.03.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2014

