

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Equoral 25 mg: üks kapsel sisaldab 25 mg tsüklosporiini.  
Equoral 50 mg: üks kapsel sisaldab 50 mg tsüklosporiini.  
Equoral 100 mg: üks kapsel sisaldab 100 mg tsüklosporiini.

INN. *Ciclosporinum*

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

Blisterpakendi avamisel võib olla tunda iseloomulikku lõhna.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Luuüdi- või organite transplantatsiooni järgse äratõukereaktsiooni või transplantaat-peremehe-vastu reaktsiooni pärssimine.

Raskekujuline, teistele ravimeetoditele resistentne psoriaas.

Raskekujuline atoopiline dermatiit.

Raskekujulise, aktiivse reumatoidartriidi ravi juhul, kui klassikalised antireumaatilised ravimid on osutunud mitteküllaldaseks või ebaefektiivseks.

Nefrootiline sündroom.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Equoral'i ööpäevane annus manustatakse alati jagatuna kaheks annuseks 12-tunnise intervalliga (hommikul ja õhtul). Regulaarselt tuleb määrata tsüklosporiini sisaldust veres. Määratud väärtustest lähtutakse sobiva annustamisskeemi määramisel konkreetsele patsientidele – eesmärgiks on ravimi kindla kontsentratsiooni saavutamine ja hoidmine veres. Kuna tsüklosporiini erinevate suukaudsete

ravimvormide biosaadavus on erinev, ei ole võimalik minna ühelt tsüklosporiini suukaudselt ravimvormilt teisele, ilma et määrataks tsüklosporiini sisaldust veres, kreatiniini taset seerumis ja vererõhu väärtust. Samal põhjusel on tsüklosporiini ravimvormide määramisel ja vahetamisel soovitatav kasutada sama tootja preparaate.

### Parenhümatossete organite siirdamine

Equoral-ravi peab algama vähemalt 12 tundi enne operatsiooni annusega 10...15 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse jagatuna kaheks annuseks (hommikul ja õhtul). Sellise ööpäevase annusega jätkub ravi 1...2 nädala jooksul pärast operatsiooni. Seejärel minnakse järk-järgult üle väiksemale säilitusannusele 2...6 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse samuti jagatuna kaheks annuseks hommikul ja õhtul, määrates annuse suuruse vastavalt tsüklosporiini väärtusele veres. Annuste kohandamisel võetakse aluseks tsüklosporiini minimaalne kontsentratsioon veres ja neerufunktsioon.

Kui Equoral'i manustatakse koos mõne teise immunosupressiivse ravimiga (näiteks koos kortikosteroididega või osana 3- või 4-preparaadilisest raviskeemist), võib ravi alguses kasutada väiksemaid annuseid (3...6 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse jagatuna kaheks annuseks hommikul ja õhtul).

### Luuüdi transplantatsioon

Enamikul juhtudel on soovitatav tsüklosporiini intravenoosne infusioon, soovitatavaks annuseks on 3...5 mg/kg ööpäevas. Infusioonravi sellise annusega algab kohe pärast transplantatsiooni ning jätkub kaks nädalat. Seejärel minnakse üle suukaudsele säilitusravile, mida alustatakse annusega 12,5 mg/kg ööpäevas. Kui esineb seedetraktihäireid, mis võivad ravimi imendumist halvendada, võib suu kaudu manustada suuremaid annuseid või manustada tsüklosporiini intravenoosselt.

Kui ravi alustatakse suu kaudu, on Equoral'i soovitatavaks annuseks 12,5...15 mg/kg ööpäevas. Sellise annusega alustatakse üks päev enne transplantatsiooni ning säilitusannusega jätkatakse vähemalt 3 kuu jooksul (eelistatult 6 kuud). Annust tuleb hiljem järk-järgult vähendada, nii et ühe aasta möödumisel siirdamisest on võimalik ravi lõpetada.

Mõnel patsiendil võib pärast Equoral'i ärajätmist tekkida transplantaat-peremehe-vastu reaktsioon, kuid reeglina õnnestub seda pärssida ravi taasalustamisega. Mõõdukate krooniliste transplantaat-peremehe-vastu reaktsioonide raviks tuleb ravimit kasutada väikeses annuses.

### Nefrootiline sündroom

Normaalse neerufunktsiooni korral (arvestamata albuminuuria esinemist), on remissiooni saavutamiseks kasutatav annus täiskasvanutel 5 mg/kg ööpäevas ja lastel 6 mg/kg ööpäevas. 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.

Kui patsiendi seisund ei parane pärast 3-kuulist Equoral-ravi, tuleb ravimi võtmine katkestada.

Annused tuleks viia minimaalse säilitusannuse väärtuseni, säilitades tasakaalu efektiivsuse (proteinuuria) ja ohutuse (eeskätt kreatiniinitase seerumis) vahel. Annused täiskasvanutel ei tohiks ületada 5 mg/kg ööpäevas ja lastel 6 mg/kg ööpäevas.

Säilitusravis vähendatakse annust järk-järgult kuni väikseima efektiivse kontsentratsioonini.

### Raskekujuline reumatoidartriit

Ravi esimese 6 nädala jooksul on soovitatavaks annuseks 3 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse jagatuna kaheks annuseks (hommikul ja õhtul). Kui kliiniline efekt ei ole piisav, võib ööpäevast annust vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele järk-järgult suurendada. Annust tuleb vajadusel suurendada 4 kuni 8 nädala möödumisel inkrementidega 0,5 või 1 mg/kg 1...2-kuuliste intervallidega kuni maksimaalse annuseni 5 mg/kg ööpäevas; erilist ettevaatust tuleb rakendada annuste juures, mis ületavad 4 mg/kg ööpäevas. Täieliku toime saavutamiseks võib olla vajalik kuni 12 nädalane ravi. Säilitusravi annus tuleb tiitrida vastavalt patsiendi individuaalsele taluvusele.

Equoral'i võib manustada kombineeritult väikeses annuses kortikosteroidide või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega. Nende ravimite omavahelise kombineerimise korral tuleb arvestada tsüklosporiini ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite vahelise farmakodünaamilise koostoimega.

#### Raskekujuline, teistele ravimeetoditele resistentne psoriaas

Algannuseks on 2,5 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse jagatuna kaheks annuseks (hommikul ja õhtul) remissiooni saabumiseni. Kui patsiendi seisund ei ole ühekuulise Equoral-ravi järel paranenud, võib ööpäevast annust järk-järgult suurendada, kuid see ei tohiks ületada 5 mg/kg ööpäevas. Patsientidel, kelle seisund ei parane 6-nädalase ravi järel annusega 5 mg/kg ööpäevas, või kellel toimiv annus ei vasta ülaltoodud ohutusnõuetele, tuleb ravi lõpetada.

Annust 5 mg/kg ööpäevas on võimalik manustada patsientidele, kelle seisund nõuab kiiret paranemist. Equoral-ravi võib katkestada niipea, kui saavutatakse piisav ravitoime. Kui pärast seda peaks toimuma uus ägenemine, alustatakse taas Equoral-ravi koos varasema toimiva annusega. Mõnedel patsientidel võib olla vajalik ka kestev ravi.

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

#### Raskekujuline atoopiline dermatiit

Ravi on rangelt individuaalne, vastavalt haiguse varieeruvusele.

Soovitav ööpäevane annus on 2,5...5,0 mg/kg ööpäevas, mis manustatakse jagatuna kaheks annuseks maksimaalselt kuni 8 nädala jooksul. 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. Rasketel juhtudel võib kiire terapeutilise efekti saavutada ka ravi alustamisega annusega 5,0 mg/kg ööpäevas. Küllaldase toime saavutamisel tuleb annuseid järk-järgult vähendada ning kui patsiendi seisund seda võimaldab, lõpetada Equoral-ravi üldse. Võimaliku haigushoo kordumise korral võib Equoral-ravi korrata.

#### Lapsed

Kapsleid tohib manustada üle 3-aastastele lastele.

Vastavaid uuringuid ei ole transplantatsiooni läbinud lastel teostatud. Üle 3 kuu vanustel lastel, kellele manustati pärast transplantatsiooni tsüklosporiini soovitatud annustes, ei täheldatud erilisi probleeme. Annused, mis ulatusid soovitatavate annuste ülempiirini, põhjustasid sagedamini tursete, krampihoogude ja hüpertensiooni teket, mis annuse vähendamisel aga leevenesid või möödusid.

Tsüklosporiini kasutamise kohta psoriaasi ja atoopilise dermatiidiga alla 18-aastastel noorukitel ja lastel on piiratud andmed, mistõttu ravimit ei tohi kasutada.

Tsüklosporiin on vastunäidustatud reumatoidartriidi näidustusel alla 18-aastastel patsientidel (vt lõik 4.3).

#### Eakad patsiendid

Kogemused tsüklosporiini kasutamisest eakatel on piiratud, kuid soovitatud annuste kasutamisel pole täiendavaid probleeme täheldatud.

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes olid 17,5% patsientidest 65-aastased ja vanemad. Nendel patsientidel tekkis suurema tõenäosusega ravi foonil süstoolne hüpertensioon ja seerumi kreatiniini sisalduse tõus  $\geq 50\%$  üle baasväärtuse pärast 3...4-kuulist ravi.

Transplantatsiooni ja psoriaasi kliinilistes uuringutes ei osalenud piisavalt üle 65-aastaseid patsiente otsustamaks, kas eakad patsiendid reageerivad ravile noorematest erinevalt. Kliinilise kogemuse põhjal ei ole täheldatud erinevusi ravivastuses eakate ja nooremate patsientide vahel. Üldjuhul tuleks eakatele patsientidele annuse määramisel olla ettevaatlik, alustades väikeste annustega ja arvestades sagedasema maksa-, neeru- ja südamefunktsiooni langusega, kaasuvate haiguste ning teiste ravimite samaaegse kasutamisega.

#### Dialüüsipatsiendid

Dialüüsi ajal või selle järel ei ole ravimi annuste muutmine vajalik.

### Annustamine mõningate patoloogiliste seisundite korral

Tsüstilise fibroosi ja diabeediga patsientidele tuleb ravimit manustada oluliselt suuremates annustes kui teistel patsientidel.

Tsüklosporiin indutseerib hüpokolesteroleemiaga patsientidel toksilisust kesknärvisüsteemile. Seetõttu on soovitatav neil annuseid vähendada (juhul, kui seerumi kolesteroolitase on 50% võrra madalam, vähendatakse ka annust 50% võrra). Ülekaalulistele patsientidele manustatakse ravimit annuses, mida arvestatakse ideaalkaalu, mitte aga tegeliku kehakaalu alusel.

### Manustamistee

Kapslid tuleb neelata alla tervelt, koos veega ja neid ei närita. Ravimit tuleb manustada regulaarselt, iga 12 tunni järel, söömisega alati ühes ja samas suhtes (kas enne sööki, pärast seda või söögikordade vaheajal).

Üks tund enne ja üks tund pärast ravimi manustamist ei ole soovitatav juua greibimahla.

### Vere tsüklosporiinisisalduse jälgimine

Oluline osa ravi läbiviimisel on vere tsüklosporiinisisalduse jälgimisel. Tsüklosporiini taseme määramiseks verest on eelistatum võimalus spetsiifilistel monoklonaalsetel antikehadel põhinev meetod (määratakse ravimi tõelist kontsentratsiooni), kuid samal eesmärgil võib kasutada ka kõrgrõhudedelikkromatograafilist meetodit. Siirdamise järgselt võib algjärgus kasutada piisavat immunosupressiooni esile kutsuvate annuste määramiseks kas spetsiifiliste monoklonaalsete antikehade meetodit või spetsiifiliste ja mittespetsiifiliste monoklonaalsete antikehade meetodit üheaegselt. Tavalises praktikas määratakse tsüklosporiini kontsentratsiooni RIA meetodil täisveres minimaalse taseme hetkel, s.o vahetult enne järgmise annuse manustamist. Tsüklosporiini ja selle metaboliitide kontsentratsiooni määramiseks kasutatakse RIA meetodit mittespetsiifiliste monoklonaalsete antikehadega. Täpseid terapeutilise kontsentratsiooni piire ei ole määratud, referentsväärtused on antud testi tootja poolt. Transplantatsiooni järgselt määratakse tsüklosporiini taset esimese kahe siirdamisjärgse nädala jooksul kaks korda nädalas, 3...6. siirdamisjärgse nädala jooksul on määramiste intervall 1 nädal ning ambulatoorsetel patsientidel on määramine vajalik üks kord 2...3 kuu jooksul. Annuse muutmise korral tuleb tsüklosporiinitaset määrata mitte enne kui kahe päeva pärast. Autoimmuunsete haiguste korral on ravimi terapeutiline vahemik igal patsiendil individuaalne. Kuna tsüklosporiini kontsentratsioon veres on vaid üks paljudest patsiendi kliinilist seisundit mõjutavatest faktoritest, siis seetõttu on need tulemused annuste kohandamisel vaid üheks juhiseks teiste kliiniliste ja laboratoorsete parameetrite hulgas.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus tsüklosporiini või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

Samaaegne takroliimuse kasutamine (vt lõik 4.5).

Samaaegne kasutamine koos rosuvastatiiniga (vt lõik 4.5).

Kui näidustuseks ei ole organtransplantatsioon, ei tohi ravimit manustada järgmistel juhtudel:

- neerufunktsiooni häire (välja arvatud nefrootilise sündroomi korral)
- maksafunktsiooni häire,
- ravile allumatu hüpertensioon,
- ravimata infektsioonid (generaliseerumisohu tõttu eriti *Herpes zoster*-infektsiooni ja tuulerõugete),
- teadaolevad või diagnoositud erinevad pahaloomulised kasvaja anamneesis
- atoopilise dermatiidi ja psoriaasi näidustusel ei tohi ravimit kasutada lisaks samaaegselt PUVA-ravi, selektiivse ultraviolettkiirgusravi, retinoidide ega immunosupressiivse raviga.
- reumatoidartriidi näidustusel ei tohi tsüklosporiini kasutada alla 18-aastastel patsientidel.

## **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Equoral'i tohib määrata ainult arst, kellel on küllalt kogemusi immunosupressiivse ravi läbiviimisel ning kellel on võimalused patsiendi hoolikaks jälgimiseks, sh regulaarseks üldiseks kontrolliks, vererõhu mõõtmiseks ning laboratoorsete ohutusparameetrite määramiseks.

Pärast transplantatsiooni peab patsiendi ravi toimuma keskuses, kus on olemas vajalikud laboriseadmed ning teised meditsiinilised vahendid. Arstile, kes hakkab läbi viima säilitusravi, tuleb anda patsiendi jälgimiseks vajalik täpne informatsioon.

Pikaajalise Equoral-ravi ajal on vajalik neerufunktsiooni parameetrite (kreatiniini-, urea- ja kusi happesisaldus seerumis) ja maksafunktsiooni, vererõhu väärtuste ning seerumi kaaliumisisalduse regulaarne jälgimine.

Equoral'i ei tohi manustada koos teiste immunosupressantidega, välja arvatud kortikosteroidid (vt lõik 4.5).

Kuna Equoral võib kahjustada neerufunktsiooni, on soovitatav enne ravi algust määrata seerumi kreatiniinisaldust vähemalt kahel korral ja usaldusväärsete määramismeetoditega.

Pikaajalise ravi korral võivad tekkida muutused neerukoos (nt interstitsiaalne fibroos). Neerutrantsplaatatsiooni läbinud patsientide puhul on seda oluline eristada kroonilise äratõukereaktsiooni ilmingutest. Transplantatsiooni puhul kohandatakse ravimi annuseid vastavalt tsüklosporiini kontsentratsioonile veres. Nefrotoksilisuse esinemissagedust on võimalik reguleerida tsüklosporiini annuste kohandamisega, mille eesmärgiks on langetada vere tsüklosporiini taset, säilitades samaaegselt üldise immunosupressiooni. Minimaalsete muutustega steroidsõltuva nefropaatiaga patsientidel võib esineda neerude struktuurimuutusi isegi juhul, kui vereseerumis määratud kreatiniini väärtused on normi piires. Seetõttu tuleks patsientidel, kes on saanud tsüklosporiini kauem kui 1 aasta, kaaluda neerubiopsia võtmist.

Tsüklosporiin muudab patsiendid vastuvõtlikuks infektsioonide suhtes, mida põhjustavad terve rida patogeene, sh bakterid, parasiidid, viirused ja teised oportunistlikud patogeenid. See näib olevat seotud pigem immunosupressiooni määraga ja kestusega kui spetsiifiliselt tsüklosporiini kasutamisega. Kuna see võib osutada letaalseks, tuleb kasutusele võtta efektiivsed ennetavad ja ravi meetmed, eriti patsientidel, kes saavad pikaajalist immunosupressiivset ravi (vt lõik 4.5).

Tsüklosporiin suurendab pahaloomuliste kasvajate, sh lümfoomide, naha ja teiste kasvajate tekkeriski. Suurenenud risk näib olevat seotud pigem immunosupressiooni määraga ja kestusega kui spetsiifiliselt tsüklosporiini kasutamisega. Seega tuleb raviskeemi, mis sisaldab immunosupressante, kasutada ettevaatusega, kuna see võib viia lümfoproliferatiivsete häireteni ja kõvade elundite kasvajateni, millest mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.5).

Arvestades potentsiaalse pahaloomulisuse riskiga nahale, tuleb tsüklosporiini saavatele patsientidele soovitada vältida liigset kaitseta päikese käes viibimist ja nad ei tohiks saada samaaegset ultraviolet B kiiritusravi ega PUVA fototeraapiat.

Sõltuvalt annusest võib Equoral põhjustada vere bilirubiinisalduse, mõnikord ka maksaensüümide aktiivsuse tõusu. Seetõttu tuleb hoolikalt jälgida neeru- ja maksafunktsiooni kajastavaid parameetreid. Vastavate näitajate tõusu korral üle normi tuleb annuseid kohandada.

Equoral-ravi ajal on vajalik regulaarselt jälgida vererõhu väärtusi. Hüpertensiooni tekkimisel tuleb alustada sobivat ravi. Eelistada tuleks antihüpertensiivseid ravimeid, mis ei mõjuta tsüklosporiini farmakokineetikat. Kui ravi tulemusel vererõhu väärtuste normaliseerumist ei toimu, tuleb Equoral'i annust vähendada.

Equoral võib põhjustada vere lipiidisisalduse pöörduvat suurenemist. Sel põhjusel on soovitatav enne ravi alustamist ja pärast ühekuulist Equoral-ravi määrata vere lipiidisisaldust. Kui vere lipiidisisaldus suureneb, on vajalik kaaluda Equoral'i annuse vähendamist ja dieedi alustamist lipiidide tarbimise piiramiseks.

Mõnikord võib Equoral-ravi põhjustada hüperkaleemiat või süvendada juba olemasolevat hüperkaleemiat. Seetõttu on soovitatav jälgida seerumi kaaliumisisaldust, eriti märkimisväärse neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Equoral-ravi saavad patsiendid ei tohiks tarbida kaaliumirikkeid toiduaineid ega tohiks võtta kaaliumi sisaldavaid ravimeid või kaaliumi säästvaid diureetikume. Eriline ettevaatus on vajalik ka hüperurikeemiaga patsientide ravimisel.

Tsüklosporiin võib suurendada magneesiumi eritumist, mis võib viia sümptomaatilise hüpomagneesemiani, eriti transplantatsiooni ajal. Seetõttu on peritransplantatsiooni perioodil soovitatav kontrollida seerumi magneesiumisisaldust, eriti neuroloogiliste sümptomitega patsientidel. Vajadusel võib manustada magneesiumilisandeid.

Tsüklosporiin võib suurendada healoomulise intrakraniaalse hüpertensiooni riski. Vältimaks võimalikku nägemise kaotust tuleb suurenenud intrakraniaalse rõhu kahtlusega patsiente uurida ja healoomulise intrakraniaalse hüpertensiooni diagnoosi puhul tsüklosporiini kasutamine lõpetada.

Vaktsineerimise efektiivsus võib ravi ajal langeda; elusvaktsiine ei tohi kasutada.

Ettevaatus on vajalik tsüklosporiini manustamisel koos lerkaniidipiiniga (vt lõik 4.5).

Nifedipiin võib esile kutsuda igemete hüperplaasiat, mistõttu seda ei tohi kasutada patsientidel, kellel esineb tsüklosporiinravi ajal igemete vohamine (vt lõik 4.5).

### **Ettevaatusabinõud transplantatsiooniga mitteseotud näidustuste korral**

Tsüklosporiinravi tuleks lõpetada, kui ravi ajal tekkiv hüpertensioon ei allu antihüpertensiivsele ravile.

### **Ettevaatusabinõud reumatoidartriidi korral**

Kuna tsüklosporiin on nefrotoksiline ravim, tuleb määrata seerumi kreatiniinisaldus vähemalt 2 korral enne ravi algust ja hiljem 2-nädalaste intervallidega ravi esimese 3 kuu vältel ja seejärel 1 kord kuus. Pärast 6-kuulist ravi tuleb seerumi kreatiniinisaldust määrata iga 4 kuni 8 nädala tagant sõltuvalt haiguse stabiilsusest, teistest kasutatavatest ravimitest ja teistest haigustest. Sagedasemad kontrollid on vajalikud tsüklosporiini annuse suurendamisel või paralleelse ravi alustamisel mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega või viimaste annuse suurendamisel.

Kui seerumi kreatiniinisaldus ületab 30% võrra lähtenivoo enam kui ühes analüüsis, tuleb tsüklosporiini annust vähendada. Kui seerumi kreatiniinisaldus suureneb rohkem kui 50%, on 50% annuse vähendamine kohustuslik. Need soovitusel kehtivad ka siis, kui haige muud laboratoorsed näitajad on normi piires. Kui annuse vähendamine ei osutu 1 kuu vältel kreatiniinisalduse vähendamisel piisavaks, tuleb tsüklosporiini manustamine lõpetada.

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite ja tsüklosporiini samaaegsel kasutamisel reumatoidartriidiga patsientidel tuleb rakendada ettevaatust ja vastavalt ülalkirjeldatule tähelepanelikult jälgida neerufunktsiooni (vt lõik 4.5).

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite potentsiaalse hepatotoksilisuse tõttu on soovitatav tsüklosporiini samaaegsel kasutamisel reumatoidartriidiga patsientidel jälgida regulaarselt maksafunktsiooni.

Sarnaselt teistele pikaajalistele immunosupressiivsetele ravidele on tsüklosporiinravi ajal suurenenud oht lümfoproliferatiivsete muutuste tekkeks.

Eriline ettevaatus on vajalik tsüklosporiini kombineerimisel metotreksaadiga.

### **Ettevaatusabinõud nefrootilise sündroomi korral**

Kuna tsüklosporiin on nefrotoksiline ravim, tuleb sageli hinnata neerufunktsiooni ja kui seerumi kreatiniinisaldus ületab 30% võrra lähtenivoo enam kui ühes analüüsis, tuleb tsüklosporiini annust vähendada 25...50% võrra. Patsientidele, kelle kreatiniinisaldus ei ole normi piires, tuleb alguses manustada 2,5 mg/kg ööpäevas ja neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Mõnedel patsientidel võib olla raske kindlaks teha tsüklosporiinist põhjustatud neerukahjustust, sest muutused võivad olla tingitud nefrootilisest sündroomist endast. See selgitab, miks harvadel juhtudel on tsüklosporiiniga seotud neerukoe muutusi täheldatud ilma seerumi kreatiniinisalduse suurenemiseta. Patsientidel, kellel tsüklosporiinravi 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).

### **Ettevaatusabinõud psoriaasi korral**

Kuna tsüklosporiin on nefrotoksiline ravim, tuleb määrata seerumi kreatiniinisaldus vähemalt 2 korral enne ravi algust ja hiljem 2-nädalaste intervallidega ravi esimese 3 kuu vältel. Seejärel, kui

kreatiniinisaldus on stabiilne, tuleb määramine teha korra kuus. Kui seerumi kreatiniinisaldus ületab 30% võrra lähtenivoo enam kui ühes analüüsis, tuleb tsüklosporiini annust vähendada 25...50% võrra. Need soovitused kehtivad ka siis, kui patsiendi muud laboratoorsed näitajad on normi piires. Kui annuse vähendamine ei osutu 1 kuu vältel kreatiniinisalduse vähendamisel piisavaks, tuleb tsüklosporiini manustamine lõpetada.

Eakate patsientide ravimisel on vajalik neerufunktsiooni näitajate regulaarne jälgimine.

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

Mõnedel psoriaasiga patsientidel, kes said ravi tsüklosporiini sisaldavate ravimitega, kirjeldati lümfoproliferatiivseid häireid, mis siiski näitasid soodsat reaktsiooni ravi kohesele katkestamisele.

Tsüklosporiini kasutamise ajal tuleb vältida ultraviolet B kiirgust või PUVA fotokemoterapiat. Patsiendid peavad vältima liigset päikese käes olemist.

#### **Ettevaatusabinõud atoopilise dermatiidi korral**

Kuna tsüklosporiin on nefrotoksiline ravim, tuleb määrata seerumi kreatiniinisaldus vähemalt 2 korral enne ravi algust ja hiljem 2-nädalaste intervallidega ravi esimese 3 kuu vältel. Seejärel, kui kreatiniinisaldus on stabiilne, tuleb määramine teha korra kuus. Kui seerumi kreatiniinisaldus ületab 30% võrra lähtenivoo enam kui ühes analüüsis, tuleb tsüklosporiini annust vähendada 25...50% võrra. Need soovitused kehtivad ka siis, kui patsiendi muud laboratoorsed näitajad on normi piires. Kui annuse vähendamine ei osutu 1 kuu vältel kreatiniinisalduse vähendamisel piisavaks, tuleb tsüklosporiini manustamine lõpetada.

Eakate patsientide ravimisel on vajalik neerufunktsiooni näitajate regulaarne jälgimine.

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, tuleb ettevaatusabinõuna teha biopsia, et välistada lümfoom.

Enne tsüklosporiinravi alustamist peavad tuulerõugeviiruse nakkused ja muud viirusinfektsioonid (sh mollusk, kondüloom, rohked tüükad/käsnad) olema paranenud.

Enne tsüklosporiinravi alustamist peavad manifestsed *Herpes simplex*- ja *Herpes zoster*-infektsioonid olema paranenud. Siiski kui need peaksid tekkima tsüklosporiinravi kestel, siis eeldades, et tegemist ei ole raske infektsiooniga, ei kujuta need endast põhjust tsüklosporiinravi lõpetamiseks.

*Staphylococcus aureus*-infektsioonid nahal ei ole absoluutseks tsüklosporiinravi 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.

Tsüklosporiini kasutamise kohta atoopilise dermatiidiga alla 18-aastastel noorukitel ja lastel on piiratud andmed, mistõttu ravimit ei tohi kasutada.

Patsiendid peavad vältima liigset päikese käes olemist.

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

##### *Koostoimed toiduga*

**Greipfruudimahlas** sisalduvad flavanoolid mõjutavad tsütokroom P450 IIIA-d. On teatatud, et samaaegne greipfruudimahla tarbimine suurendab tsüklosporiini biosaadavust.

Tsüklosporiini manustamisel koos toiduga võib tsüklosporiini kontsentratsioon koostoime tõttu imendumisel langeda või suurened. Mõningatel juhtudel toime imendumisele puudub. Ühtlase imendumise tagamiseks kogu ravi jooksul on vajalik ravimit manustada toidukordadega ühes ja samas suhtes. Rasvarikas toit võib indutseerida maksa lipaase, mis võib viia tsüklosporiini kontsentratsiooni tõusuni veres.

Kangete alkoholsete jookide joomine suurtes kogustes võib neerutrantsplantaadiga patsientidel suurendada tsüklosporiini kontsentratsiooni veres.

### *Koostoimed teiste ravimitega*

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

*Ravimid, mis võivad tõsta tsüklosporiini kontsentratsiooni veres, pärssides tsüklosporiini metabolismis ja eritumises osalevaid ensüüme (eeskätt tsütokroom P450 III A):*

Suukaudsed rasestumisvastased preparaadid, glükokortikoidid, makroliid-antibiootikumid (erütromütsiin, klaritromütsiin, josamütsiin), imidasooli- ja triasoolitüüpi seentevastased preparaadid (metronidasool, flukonasool, itrakonasool, ketokonasool), H<sub>2</sub>-retseptori antagonistid (ranitidiin, tsimetidiin), kaltsiumikanali blokaatorid (diltiaseem, nifedipiin, nimodipiin, nikardipiin, verapamiil), fluorokinoloonid, pristinamütsiin, doksütsükliin, propafenoon, allopurinool, bromokriptiin, danasool, metoklopramiid, amiodaroon, ursodeoksükoolhape, proteaasi inhibiitorid.

Ülalmainitud ravimite samaaegne manustamine koos tsüklosporiiniga võib põhjustada kõrvaltoimete, eriti nefrotoksilisuse, esinemissageduse suurenemist.

*Ravimid, mis võivad vähendada tsüklosporiini kontsentratsiooni veres, indutseerides tsüklosporiini metabolismis ja eritumises osalevaid ensüüme (eeskätt tsütokroom P450 IIIA):*

Mitte-barbituraatsed epilepsiaravimid (fenütoiin, karbamasepiin), barbituraadid, bensodiasepiinid, butürofenoon ja selle derivaadid, progestageenid ja östrogeenid, kaasa arvatud nende kombinatsioonid, oktreetiid, orlistaat, tiklopidiin, aminoglutetimiid, fenotiasiin, rifampitsiin, isoniasiid, metamisool, trimetoprim, intravenoosselt manustatav sulfadimidiin ja samuti lihtnaistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid.

Kõigi nende ravimite näidustust tuleb Equoral-ravi ajal hoolikalt kaaluda. Kui neid ravimeid manustatakse samaaegselt koos Equoral'iga, tuleb tavalisest sagedamini määrata tsüklosporiini kontsentratsiooni veres ja seerumi kreatiniinisaldust.

*Ravimid, mis võivad suurendada tsüklosporiini nefrotoksilisust:*

Aminoglükosiid-antibiootikumid (sh gentamütsiin, tobramütsiin), amfoteritsiin B, tsiprofloksatsiin, vankomütsiin, trimetoprim (pluss sulfametoksasool), mittesteroidsed põletikuvastased ained (sh diklofenak, naprokseen, sulindak), melfalaan. Samaaegsel kasutamisel ravimiga, mis võib põhjustada nefrotoksilisuse suurenemist tuleb teostada hoolikat neerufunktsiooni (eriti seerumi kreatiniinisalduse) jälgimist. Kui tekib märkimisväärne neerufunktsiooni kahjustus, tuleb samaaegselt manustatava ravimi annust vähendada või kaaluda alternatiivset ravi.

*Kinidiin ja selle derivaadid, teofülliin ja selle derivaadid, naatriumvalproaat ja selle derivaadid*

Tsüklosporiin suurendab selle toimet.

*HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid, kolhitsiin*

Tsüklosporiini manustamine võib tugevdada HMG-CoA reduktaasi inhibiitorite ja kolhitsiini potentsiaali lihastoksilisuse, nt lihasvalu ja -nõrkuse, müosiidi ja aeg-ajalt rabdomüolüüsi indutseerimiseks. Kui HMG-CoA reduktaasi inhibiitoreid või kolhitsiini kasutatakse samaaegselt tsüklosporiiniga, on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine, et võimaldada ravimi toksilisuse ilmingute varajast avastamist, millele järgneb annuse vähendamine või ravi katkestamine.

Lihaskramplid või lihasjäuetus on põhjuseks kreatiniininaasi taseme määramiseks rabdomüolüüsi ja ägeda neerupuudulikkuse riski tõttu.

*Prednisoloon*

On teateid sellest, et tsüklosporiin vähendab prednisolooni kliirensit.



### Diklofenak

On leitud, et diklofenaki ja tsüklosporiini samaaegne kasutamine viib diklofenaki biosaadavuse märkimisväärse tõusuni, mille võimalikuks tagajärjeks on mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus. Diklofenaki biosaadavuse tõus on kõige tõenäolisemalt põhjustatud selle esmase maksapassaaži toime vähendamise tõttu. Kui koos tsüklosporiiniga manustatakse mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, millel on väike esmase maksapassaaži toime (nt atsetüülsalitsüülhape), ei ole oodata mingit tõusu nende biosaadavuses. Kui diklofenaki manustatakse samaaegselt koos tsüklosporiiniga, tuleb diklofenaki annust vähendada ligikaudu poole võrra.

### Digoksiin

Tsüklosporiin võib vähendada ka digoksiini kliirensi, põhjustades seega digoksiini toksilisust. Kui digoksiini kasutatakse samaaegselt tsüklosporiiniga, on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine, et võimaldada ravimi toksiliste ilmingute varajast avastamist, millele järgneb annuse vähendamine või ravi katkestamine.

### Nifedipiin

Samaaegne nifedipiini ja tsüklosporiini manustamine võib viia igemete hüpertroofia esinemissageduse tõusuni, võrreldes ainult tsüklosporiini manustamisega täheldatuga. Nifedipiini samaaegset kasutamist tuleks vältida patsientidel, kellel tekib igemete hüperplaasia tsüklosporiini kõrvaltoimena.

### Nõrgestatud elusvaktsiinid

Tsüklosporiinravi ajal võib vaktsineerimine olla vähem efektiivne, nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist tuleks vältida.

### Takroliimus

Samaaegne takroliimuse ja tsüklosporiini kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

### Teised immunosupressandid

Kui tsüklosporiini kasutatakse samaaegselt teiste immunosupressantidega, suureneb infektsioonide ja lümfoproliferatiivsete haiguste tekkerisk. Seetõttu ei tohi tsüklosporiini ja immunosupressante samaaegselt manustada, välja arvatud kortikoide (prednisoloon väikeses annuses) ja asatiopriini. Kui tsüklosporiini kombineeritakse eespoolmainitud ravimitega, kasutatakse väiksemaid annuseid. Kolme ravimi kombinatsiooni saavaid patsiente tuleb jälgida ülalmainitud riskide suhtes (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Equoral-ravi võib mõnikord viia hüperkaleemia tekkeni või raskendada juba olemasolevat hüperkaleemiat. Seetõttu on soovitatav jälgida seerumi kaaliumisisaldust, eriti patsientidel, kellel on oluline neerufunktsiooni kahjustus.

## **4.6 Rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Tsüklosporiin ei ole teratogeenne loomadele. Andmed organtransplantaadi retsipientidelt viitavad sellele, et tsüklosporiinravi ei suurenda kõrvaltoimete riski raseduse kulule ja tulemusele, võrreldes teiste immunosupressantidega. Adekvaatseid ja hästi kontrollitud uuringuid rasedatel ei ole teostatud. Siiski osutab olemasolev informatsioon sellele, et võimalikud on enneaegne sünnitus, loote surm, üsasisese arengu häire ja immunosupressioon vastsündinul. Seetõttu tohib tsüklosporiini raseduse ajal kasutada vaid juhul kui potentsiaalne kasu kaalub üles võimalikud riskid lootele.

### Imetamine

Tsüklosporiin ja alkohol (sisaldub samuti kapslites, vt lõik 6.1) imenduvad rinnapiima. Seetõttu ei tohi tsüklosporiinravi saavad emad oma lapsi rinnaga toita.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Equoral ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Kõrvaltoimed on enamasti annusest sõltuvad ning annuse vähendamisel esineb positiivne dünaamika. Kõige sagedasemate kõrvaltoimete hulka kuuluvad hüpertrihoos, treemor, neerufunktsiooni kahjustus, hüpertensioon (eriti pärast südame transplantatsiooni), maksa düsfunktsioon, väsimus, igemete hüperplaasia, seedetrakti häired (isutus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus) ja põletav tunne kätes ja jalgades (tavaliselt ravi esimese nädala jooksul).

#### Infektsioonid ja infestatsioonid

Tsüklosporiin muudab patsiendid vastuvõtlikuks infektsioonide suhtes, mida põhjustavad terve rida patogeene, sh bakterid, parasiidid, viirused ja teised oportunistlikud patogeenid. See näib olevat seotud pigem immunosupressiooni määraga ja kestusega kui spetsiifiliselt tsüklosporiini kasutamisega (vt lõik 4.4).

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

Pahaloomuliste kasvaja ja lümfoproliferatiivsete häirete suurenenud risk näib olevat seotud pigem immunosupressiooni määraga ja kestusega kui teatud ainete kasutamisega (vt lõik 4.4).

**Esinemissageduste hinnang: väga sage  $\geq 10\%$ , sage  $\geq 1\%$  kuni  $< 10\%$ , aeg-ajalt  $\geq 0,1\%$  kuni  $< 1\%$ , harv  $\geq 0,01\%$  kuni  $< 0,1\%$ , väga harv  $< 0,01\%$  (sh üksikjuhud).**

#### Vere ja lümfisüsteemi häired

Aeg-ajalt: aneemia, trombotsütopeenia

Harv: mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia, hemolüütilis-ureemiline sündroom

#### Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: hüperlipideemia

Sage: hüperurikeemia, hüperkaleemia, hüpomagneseemia, isutus

Harv: hüperglükeemia

#### Psühhiaatrilised häired

Aeg-ajalt: segasus, desorientatsioon, agitatsioon, unetus (entsefalopaatia või demüelisatsioon)

#### Närvisüsteemi häired

Väga sage: treemor, peavalu

Sage: paresteesia

Aeg-ajalt: entsefalopaatia või demüelisatsiooni nähud, eriti maksatransplantaadiga patsientidel, nagu krambid, kooma, parestes, väikeaju ataksia (entsefalopaatia või demüelisatsiooni nähud)

Harv: polüneuropaatia

Väga harv: healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon

#### Silma kahjustused

Aeg-ajalt: nägemishäired, kortikaalne amauroos (entsefalopaatia või demüelisatsiooni nähud)

Väga harv: nägemisplaadi turse, sh papillödeem koos võimaliku nägemiskahjustusega

#### Vaskulaarsed häired

Väga sage: hüpertensioon

#### Seedetrakti häired

Sage: isutus, iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, igemete hüperplaasia

Harv: pankreatiit

#### Maksa ja sapiteede häired

Sage: maksa düsfunktsioon

#### Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: hüpertrihoos

Aeg-ajalt: allergilised lööbed

### Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Sage: lihaskrambid, müalgia

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: väsimus

Aeg-ajalt: tursed

### Uuringud

Aeg-ajalt: kehakaalu tõus

## **4.9 Üleannustamine**

Tsüklosporiini ägeda üleannustamise kogemused on minimaalsed.

Pärast kuni 10 g tsüklosporiini (ligikaudu 150 mg/kg) suukaudset manustamist on täheldatud oksendamist, unisust, peavalu, tahhükardiat ning mõnedel patsientidel mõõdukat mööduvat neerupuudulikkust. Võivad esineda mööduvad nefrotoksilised toimed.

Enneaegselt sündinud imikutel on pärast juhuslikku/tahtmatut parenteraalset üleannustamist täheldatud raskeid intoksikatsioonisümptomeid.

Kõigil üleannustamise juhtudel tuleks rakendada sümptomaatilist ravi ja üldisi toetavaid meetmeid. Oksendamise indutseerimine võib olla kasulik esimese mõne tunni jooksul pärast ravimi manustamist. Esineda võivad nefrotoksilisuse nähud, mis eeldatavalt peaksid lahenema pärast ravimi manustamise katkestamist. Tsüklosporiin ei ole kuigi suurel määral dialüüsitav, samuti ei eritu see oluliselt hemoperfusioonil aktiveeritud sõega. Hüpertensioonist ja krampidest on teatatud mõnedel patsientidel, kes said tsüklosporiinravi soovitatud annusepiiridest suuremates annustes ja teistel, kellel tsüklosporiini minimaalsed kontsentratsioonid veres on kõrged. See võib seetõttu olla eeldatavalt üleannustamise tunnuseks.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: immunosupressiivsed ained

ATC-kood: L04AD01

#### Toimemehhanism

Tsüklosporiini immunosupressiivne toime põhineb tema omadusel blokeerida T-lümfotsüütide varajast aktivatsiooni ja inhibeerida tsütokiinide (eeskätt interleukiin-2) sünteesi või nende geenide aktivatsiooni transkriptsiooni tasandil. Tsüklosporiini toimemehhanismi uuringud on näidanud, et tsüklosporiin käitub eelravimina. Tsüklosporiin seondub rakusisese siduva proteiiniga (tsüklofiliiniga) ning moodustab kompleksi, mis seondub rakusisese fosfataasi (kaltsineuriiniga) ja inhibeerib kaltsineuriini ensümaatilist aktiivsust, mis on vajalik aktiveeritud T-lümfotsüütide tuumafaktori (NFAT – *nuclear factor of activated T-lymphocytes*) tsütoplasmaatilise alaühiku aktivatsiooniks. NFAT-i aktiveerimata tsellulaarne alaühik ei suuda rakutuuma tungida ning seeläbi on blokeeritud NFAT-i küpsemine ja NFAT-kontrollitud IL-2 geeni transkriptsioon.

#### Ravimi kasutamisega seotud farmakodünaamilised omadused

Tsüklosporiin on tugev immunosupressiivne aine, mis pikendab loomadel naha, südame, neerude, pankrease, luuüdi, peensoole ja kopsude allotransplantaatide eluiga. Tsüklosporiin pärsib rakulisi

reaktsioone, sh allotransplantaadi vastu suunatud immuunreaktsioone, hilist tüüpi naha ülitundlikkust, eksperimentaalset allergilist entsefalomüeliiti, Freundi adjuvantartriiti, transplantaat-peremehe-vastu reaktsiooni ja T-rakkudest sõltuvate antikehade produktsiooni. Rakutasandil pidurdab tsüklosporiin lümfokiinide, sealhulgas interleukiin-2 (T-rakkude kasvufaktor, TCGF) moodustumist ja vabanemist. Tsüklosporiin blokeerib rakutsükli G0 ja G1 faasis olevaid puhkeolekus lümfotsüüte ja T-rakkude aktivatsiooni kaudu pidurdab antigeeni poolt vallandatavat lümfokiinide vabanemist. Tsüklosporiini toime lümfotsüütidele on spetsiifiline ja pöörduv. Erinevalt tsütostaatikumidest ei pärsi see vereloomet ega mõjuta fagotsüütide funktsiooni. Tsüklosporiinravi saavad patsiendid on infektsioonidele vähem vastuvõtlikud kui teisi immunosupressante saavad patsiendid.

Tsüklosporiini on parenhümatossete organite ja luuüdi transplantatsiooni järgselt edukalt kasutatud äratõukereaktsiooni ja transplantaat-peremehe-vastu reaktsiooni raviks ja vältimiseks. Tsüklosporiini terapeutiline toime on tõestatud ka mitmete teadaolevalt või arvatavalt autoimmuunse genesiga haiguste puhul.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine ja biosaadavus

Tsüklosporiini imendumisprotsessile on iseloomulik ulatuslik intra- ja interindividuaalne varieeruvus, kuid seejuures on oluline ka ravimvorm. Tsüklosporiin imendub peamiselt kaksteistsõrmiksoolest ja tühisoolest, kuid osa võib imenduda ka niude- ja jämesooles. Tsüklosporiini biosaadavus tervetel vabatahtlikel on keskmiselt 30%. Tsüklosporiini maksimaalne kontsentratsiooni kujuneb suukaudsel manustamisel 1...6 tunni jooksul. Mõnel patsiendil on täheldatavad kaks maksimumkõverat, mis on ilmselt põhjustatud kiiremast imendumisest pärast sööki või enterohepaatilisest tsirkulatsioonist. Peensooleseinas esinev tsütokroom P450III<sub>A</sub> vähendab tsüklosporiini biosaadavust, sest tsüklosporiin metaboliseerub juba enne süsteemsesse vereringesse jõudmist. Tsüklosporiini imendumine on vähenenud kõhulahtisuse ajal ning suurenenud sagedasema mao tühjenemise korral. Tsüklosporiini imendumist mõjutab märkimisväärselt peensoole pikkus. Lastel, kellel kasvamise käigus peensoole pikkus suureneb, väheneb sellega paralleelselt ka annus, mis on vajalik veres terapeutilise kontsentratsiooni hoidmiseks. Tsüklosporiini imendumine väheneb, kui soolefunktsioonis toimuvad muutused: nt jejunoleaalse mööduv anastomoos, Crohni tõbi, ebapiisav sapieritus, keemia- ja kiiritusravist tingitud enteriit ja transplantaat-peremehe-vastu reaktsioon. Tsüklosporiini imendumise suhteline määr on mustanahalistel patsientidel (ligikaudu 30%) väiksem võrreldes valgenahaliste patsientidega (ligikaudu 39%). Biosaadavus on suurem kõrgema triglütseriidisisalduse korral vereseerumis ja väiksem kõrgema hemoglobiinitaseme korral. Suure rasvasisaldusega toit võib indutseerida maksa lipaase, mille tulemusel suureneb tsüklosporiini kontsentratsioon veres. Kui lastele manustati samaaegselt tsüklosporiini ja alfa-tokoferool-polüetüleenglükool 100 (TPGS), vitamiin E vees lahustuvat vormi, suurenes suukaudselt manustatud tsüklosporiini biosaadavus märkimisväärselt.

### Jaotumine

Vereplasmasse jõuab ligikaudu 33...47% manustatud tsüklosporiinist, millest 90% seondub vereplasma proteiinidega, eeskätt lipoproteiinidega. 4...9% tsüklosporiinist paikneb lümfotsüütides, 5...12% granulotsüütides ja 41...58% erütrotsüütides. Tsüklosporiin on lipofiilne ja kumuleerub seetõttu organismi rasvavarudesse. Ka on maksas, pankreases ja neerudes sisalduv tsüklosporiini tase kõrgem kui plasmas. Tsüklosporiini võib leida ka retiikulo-endoteliaal- ja endokriinsüsteemis. Ta jaotub paljudesse organitesse ja kudedesse ning eritub ka rinnapiima. Kõrgeimas kontsentratsioonis leidub tsüklosporiini rasvkoes ja kõhunäärmes, kõrge on tase ka neerudes, maksas, põrnas, luuüdis, südames, aordis, nahas, silmades ja sünoviaalvedelikus. Tsüklosporiini jaotusruumala jääb vahemikku 3,5...13 l/kg, olles naistel veidi suurem kui meestel organismi suurema rasvasisalduse tõttu. Neerutransplantatsiooniga patsientidel oli jaotusruumala 4,5 l/kg, maksapuudulikkusega patsientidel oli see 3,9 l/kg ning südamepuudulikkusega lastel 0,9 l/kg. Diabeetikute lastel on jaotusruumala kõrge – ligikaudu 15 l/kg. Patsientidel, kellele teostatakse luuüdi transplantatsiooni, muutub see näitaja ravi käigus. Ravi alguses on jaotusruumala keskmiselt 27,2 l/kg, kuid kolme nädala pärast on see langenud väärtuseni 21,8 l/kg.

### Biotransformatsioon

Inimorganismis metaboliseeritakse tsüklosporiin monooksüdaaside ensüümsüsteemi tsütokroom P450III<sub>A</sub> kaudu täielikult paljudeks primaarseteks metaboliitideks. Praeguseks on keemiliselt

identifitseeritud enam kui 25 metaboliiti. Ennekõike leidub tsüklosporiini biotransformatsioonis osalevaid ensüüme maksarakkude endoplasmaatilises retiikulumis ja seedetraktis. Biotransformatsiooni algatab kolme peamise metaboliidi tekkimine. Nendest kaks on tsüklosporiini monohüdroksüülitud derivaadid (AM1 ja AM9) ning kolmas on N-demetüülitud derivaat (AM4N). Teine primaarsete metaboliitide rühm moodustub ülalmainitud metaboliitidest järgneva oksüdatsiooni tulemusel tsükliilise undekapeptiidi 1., 4., 6. ja 9. aminohappe stereospetsiifilistes asendites. Sekundaarsed metaboliidid kujunevad glükuroon- ja sulfaatjääkide liitumisel tsüklosporiini esimese natiivse aminohappe beeta-süsiniku hüdroksüülrühmaga. Teised konjugatsiooniks sobivad hüdroksüül- ja karboksüülrühmad moodustuvad primaarsetel metaboliitidel. Hoolimata olulistest individuaalsetest erinevustest on inimestel kõige sagedamini esinevateks metaboliitideks AM1, AM9, AM1c ja AM4N. Tsüklosporiini metaboliitide immunosupressiivne toime on märkimisväärselt nõrgem kui eelainel. Kõige tugevama toimega metaboliidi, AM1, aktiivsus moodustab tsüklosporiini omast 10...20%. Metaboliitide immunosupressiivse toime tugevus väheneb proportsionaalselt metaboliitide polaarsuse suurenemisega. Tsüklosporiini metaboliitide jaotumine kudedes ei ole võrdne. Võrreldes verega esineb neid oluliselt kõrgemas kontsentratsioonis rasvkoes ja pankreases (40x). Kõrgeimad kontsentratsioonid kujunevad maksas ja neerudes (190x). Kuigi loomkatsetes oli tsüklosporiini metaboliitide toksilisus väike, ei saa täielikult väita, et metaboliidid osalevad tsüklosporiini nefro- ja hepatotoksiliste toimete kujunemises.

Tsütokroom P450 süsteemiga koostoimeid omavate ravimite samaaegne manustamine võib mõjutada tsüklosporiini metabolismi. Tsütokroom P450 indutseerijad vähendavad tsüklosporiini kontsentratsiooni veres, samas kui tsütokroom P450 inhibiitorid tõstavad seda. Tsüklosporiini metabolismi mõjutab ka greibimahl ning seetõttu peaksid patsiendid selle tarbimist vältima.

### Eritumine

Tsüklosporiini kliirens jääb vahemikku 0,28...3 l/h/kg. Tsüklosporiini peamine eritumistee on eritumine sapiga. Osa sapiga erituvast tsüklosporiinist reabsorbeerub. Tsüklosporiini eliminatsioon verest toimub kahefaasiliselt. Equoral'i lõplik bioloogiline poolväärtusaeg on 8...18 tundi (keskmiselt 8,4 tundi). Tsüklosporiin eritub rinnapiima, kus kujunevad tsüklosporiini kontsentratsioonid vahemikus 16...263 nanogrammi/ml. Sel põhjusel tuleks rinnaga toitmist hoiduda. Väike kogus tsüklosporiini eritub uriiniga (0,1...6% annusest) muutumatul kujul. Ulatuslike põletustega patsientidel on poolväärtusajaks mõõdetud 1...2 tundi. Lühem poolväärtusaeg esines neeru- ja maksapuudulikkusega patsientidel, lastel ning eakatel patsientidel ja diabeediga patsientidel. Hemodialüüs ei mõjuta tsüklosporiini kliirensit märkimisväärselt. Manustatud tsüklosporiini annusest oli dialüsaadist määratav alla 1%. Plasmafereesi mõju tsüklosporiini kliirensile on minimaalne.

Equoral on uudne suukaudselt manustatav tsüklosporiini ravimvorm, mis vesikeskkonda sattudes vabastab dispersiooni teel geelitaolisi osiseid. Sellise ravimvormi puhul on tsüklosporiini biosaadavus paranenud ning väheneb tsüklosporiini farmakokineetiliste parameetrite varieeruvus. Lisaks sellele ei toimu säilitusravi käigus ka vere tsüklosporiinisalduse olulist kõikumist.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Pikaajalise, 78-nädalase uuringu käigus, kus hiirtele manustati ravimit annuses 1,4 ja 16 mg/kg ööpäevas, esines emastel loomadel olulise esinemissagedusega lümfoome. Keskmises annuses (4 mg/kg ööpäevas) tsüklosporiini saanud isaste hiirte hulgas oli hepatotsellulaarse vähi esinemissagedus oluliselt kõrgem kui kontrollrühmas. 24-kuulises rottidel teostatud uuringus, kus ravimit manustati annuses 0,5 mg, 2 mg ja 8 mg/kg ööpäevas, täheldati kõrge esinemissagedusega pankrease adenoomi esinemist. Hepatotsellulaarse vähi ja pankrease adenoomi esinemissagedus oli annusest sõltumatu.

Kuigi tsüklosporiinravi saanud inimestel on esinenud lümfoome, naha pahaloomulisi kasvaja ja rinnanäärmevähi, ei ole põhjuslikud seosed tsüklosporiiniga täielikult kinnitust leidnud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

## Kapsli sisu

Absoluutne etanool  
Polüglütserool-(3)-oleaat  
Polüglütserool-(10)-oleaat  
Makrogool-glütseroolhüdrosüstearaat  
alfa-tokoferool

## Kapsli kest

### Equoral 25 mg ja 50 mg

Želatiin  
Glütserool (85%)  
Sorbitooli lahus (mittekristalluv)  
Kollane raudoksiid  
Titaandioksiid  
Sinine tint  
Glütsiin

### Equoral 100 mg

Želatiin  
Glütserool (85%)  
Sorbitooli lahus (mittekristalluv)  
Pruun raudoksiid  
Titaandioksiid  
Sinine tint  
Glütsiin

## **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**

Kapslid on pakendatud alumiinium/alumiinium-blisterpakenditesse, mis omakorda on paigutatud kartongkarpidesse.  
Pakendis 50 kapslit.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **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**

6.02.2004/17.04.2009

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2010