

SANDIMMUN®

ciclosporina

Forma farmacêutica e apresentações

Concentrado para solução de infusão. Embalagens com 10 ampolas de 1 mL ou 5 mL.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO**Composição**

Cada mL do concentrado para solução de infusão contém 50 mg de ciclosporina.

Excipientes: óleo de rícino polioxetilado e álcool.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Cuidados de armazenamento: O produto deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: O prazo de validade está impresso no cartucho. Não utilize o medicamento com o prazo de validade vencido.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS**Farmacodinâmica**

Grupo farmacoterapêutico: agente imunossupressor, inibidor de calcineurina (código ATC: L04A D01).

A ciclosporina (também conhecida como ciclosporina A) é um polipeptídeo cíclico que contém 11 aminoácidos. É um potente agente imunossupressor que prolonga a sobrevida de transplantes alogênicos de pele, coração, rins, pâncreas, medula óssea, intestino delgado ou pulmão em animais. Estudos sugerem que a ciclosporina inibe o

desenvolvimento das reações de células mediadoras, incluindo imunidade a aloenxertos, hipersensibilidade cutânea tardia, encefalomielite alérgica experimental, artrite por adjuvante de *Freund*, doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD) e também produção de anticorpos dependentes de células T. No nível celular, inibe a produção e a liberação de linfocinas, inclusive a interleucina-2 (fator de crescimento de células T, TCGF). A ciclosporina parece bloquear os linfócitos durante a fase G₀ ou fase G₁ do ciclo celular e inibe a liberação de linfocinas desencadeada por antígenos pelas células T ativadas.

Todas as evidências sugerem que a ciclosporina atua especificamente e de maneira reversível nos linfócitos. Ao contrário dos agentes citostáticos, a ciclosporina não deprime a hematopoiese e não tem efeito sobre a função das células fagocitárias. Os pacientes tratados com SANDIMMUN são menos propensos a infecções do que aqueles tratados com outro tipo de terapia imunossupressora.

Realizaram-se com sucesso, no ser humano, transplantes de medula óssea e de órgãos sólidos, usando-se SANDIMMUN para prevenir e tratar a rejeição e a GVHD. Foram também constatados efeitos benéficos da terapia com SANDIMMUN em diversas afecções consideradas ou reconhecidas como de origem auto-imune.

Farmacocinética

A ciclosporina distribui-se amplamente fora do volume sangüíneo. No sangue, 33% a 47% estão presentes no plasma, 4% a 9% nos linfócitos, 5% a 12% nos granulócitos e 41% a 58% nos eritrócitos. No plasma, aproximadamente 90% está ligada às proteínas, principalmente lipoproteínas.

A ciclosporina é extensivamente biotransformada em aproximadamente 15 metabólitos. Não existe uma via metabólica principal. A eliminação é principalmente biliar e somente 6% da dose oral são excretados na urina, sendo apenas 0,1% excretado na forma inalterada.

Há uma alta variabilidade nos dados registrados sobre a meia-vida terminal da ciclosporina, dependendo do ensaio aplicado e da população-alvo. A meia-vida terminal oscilou entre 6,3 horas em voluntários sadios, e 20,4 horas em pacientes com doença hepática grave.

Dados de segurança pré-clínicos

A ciclosporina não apresentou evidências de efeitos mutagênicos e teratogênicos em teste padrão de sistemas com aplicação oral (doses orais diárias de até 17 mg/kg em ratos e até 30 mg/kg em coelhos). Em doses tóxicas (doses orais diárias em ratos de 30 mg/kg e em coelhos de 100 mg/kg), a ciclosporina se mostrou embriotóxica e fetotóxica conforme indicado pelo aumento pré-natal e pós-natal de mortalidade e pela redução do peso fetal juntamente com relatos de retardo do desenvolvimento esquelético.

Em dois estudos publicados, camundongos expostos à ciclosporina *in utero* (10 mg/kg/dia subcutâneo) demonstraram redução no número de néfrons, hipertrofia renal, hipertensão sistêmica e progressiva insuficiência renal até 35 semanas de idade.

Ratas grávidas que receberam 12 mg/kg/dia de ciclosporina intravenosa (duas vezes a dose intravenosa humana recomendada) tiveram fetos com incidência aumentada de defeito no septo ventricular.

Estes achados não foram demonstrados em outras espécies e a relevância destes para humanos é desconhecida.

Estudos carcinogênicos foram feitos em fêmeas e machos de ratos e camundongos. Em um estudo de 78 semanas, com camundongos, com doses de 1, 4 e 16 mg/kg ao dia, a evidência estatisticamente significativa foi a presença de linfomas linfocíticos em fêmeas e a incidência de carcinomas hepatocelulares em machos, com dose intermediária, excedeu significativamente o valor do grupo controle. No estudo de 24 meses em ratos, com doses diárias de 0,5, 2 e 8 mg/kg, a incidência de adenomas de ilhotas pancreáticas, com dose baixa, excedeu significativamente a do grupo controle. Os carcinomas hepatocelulares e adenomas das ilhotas pancreáticas não apresentam relação com a dose.

Em estudos com ratos fêmeas e machos, não foram observados efeitos adversos na fertilidade.

A ciclosporina não se apresentou mutagênica/genotóxica no teste de Ames, no teste V79-HGPRT, nos testes de micronúcleos em camundongos e *hamsters* chineses, aberrações cromossômicas na medula óssea de *hamsters* chineses, dominância letal em camundongos e na reparação de DNA em esperma de camundongos tratados. Um estudo que analisou a indução da troca de cromátides irmãs (SCE - *sister chromatide exchange*) pela ciclosporina, usando-se linfócitos humanos *in vitro*, indicou efeitos positivos (isto é, indução de SCE) com concentrações altas neste sistema.

O aumento da incidência de neoplasia é umas das complicações da imunossupressão em receptores de transplante de órgãos. As formas mais comuns de neoplasmas são os linfomas não-*Hodgkin* e os carcinomas de pele. O risco de neoplasia durante o tratamento com ciclosporina é mais alto do que o normal na população saudável, mas similar ao dos pacientes que recebem outras terapias imunossupressoras. Também foi demonstrado que a redução ou descontinuação da terapia imunossupressora pode ocasionar a regressão das lesões.

Indicações

Transplantes de órgãos sólidos

Prevenção da rejeição do enxerto após transplantes alogênicos de rim, fígado, coração, pulmão, coração-pulmão ou pâncreas.

Tratamento da rejeição de transplantes em pacientes previamente tratados com agentes imunossupressores.

Transplantes de medula óssea

Prevenção da rejeição do enxerto após transplantes de medula óssea.

Prevenção ou tratamento da doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD).

Contra-indicações

Hipersensibilidade à ciclosporina ou a qualquer excipiente de SANDIMMUN concentrado para solução de infusão, incluindo o óleo de rícino polioxetilado.

Precauções e Advertências

SANDIMMUN concentrado para solução de infusão deve ser prescrito somente por médicos com experiência em terapia imunossupressora e que possam proporcionar acompanhamento adequado, inclusive exame físico completo regular, aferição da pressão arterial e controle dos parâmetros de segurança laboratoriais. Os pacientes transplantados que estão recebendo o medicamento devem ser monitorados em locais com laboratório adequado e recursos médicos de apoio. O médico responsável pela terapia de manutenção deve receber informação completa para o acompanhamento do paciente.

Para monitorar os níveis de ciclosporina no sangue, dá-se preferência ao uso de radioimunoensaio (RIA) com anticorpo monoclonal específico (medida do fármaco inalterado), embora se possa igualmente usar o método HPLC que também mede o fármaco inalterado. Quando se usar plasma ou soro, deve-se seguir um protocolo de separação padrão (tempo e temperatura). Para a monitoração inicial dos pacientes de transplante hepático deve-se usar o anticorpo monoclonal específico ou fazer determinações paralelas, usando-se o anticorpo monoclonal específico e o anticorpo monoclonal não-específico para se garantir uma posologia que proporcione imunossupressão adequada.

Deve ser lembrado que a concentração de ciclosporina no sangue, plasma ou soro é apenas um dos muitos fatores que contribuem para avaliar o status clínico do paciente. Os resultados, portanto, serviriam somente como orientação da posologia, no contexto de outros parâmetros laboratoriais e clínicos.

SANDIMMUN concentrado para solução de infusão contém óleo de rícino polioxetilado (veja "Composição"), foram relatados casos de reação anafilática causada pelo óleo de rícino polioxetilado após administração i.v. do medicamento. Essas reações podem consistir de rubor facial e da região torácica superior e edema pulmonar não cardiogênico com distúrbio respiratório agudo, dispnéia, sibilos, alterações da pressão arterial e taquicardia. Por isso é necessário cuidado especial em pacientes que já receberam injeções ou infusões i.v., preparações à base de óleo de rícino polioxetilado (por exemplo, preparações contendo Cremophor[®] EL) e em pacientes com predisposição alérgica. Dessa forma, pacientes sob tratamento com SANDIMMUN concentrado para solução de infusão devem estar sob observação contínua pelo menos nos 30 minutos que seguem o início da infusão e, a partir de então, em intervalos freqüentes. Se ocorrer anafilaxia, a infusão deve ser interrompida. Uma solução de adrenalina 1:1000 e uma fonte de oxigênio deve estar disponível ao lado da cama. A administração profilática de um anti-histamínico (bloqueador de $H_1 + H_2$) antes da infusão do concentrado de SANDIMMUN tem sido utilizada com sucesso para prevenir a ocorrência de reações anafilactóides.

Como outros imunossupressores, a ciclosporina aumenta o risco de desenvolvimento de linfomas e outras neoplasias, particularmente as da pele. O aumento do risco parece estar mais relacionado com o grau de duração da imunossupressão do que com o uso de agentes específicos. Assim, um regime terapêutico contendo múltiplos imunossupressores

(inclusive ciclosporina) deve ser utilizado com cuidado uma vez que pode levar a distúrbios linfoproliferativos e tumores de órgãos sólidos, alguns com relatos fatais.

Em virtude do risco potencial de neoplasia de pele, pacientes em tratamento com SANDIMMUN devem ser alertados para evitar a exposição excessiva à luz ultravioleta.

Assim como outros imunossupressores, a ciclosporina predispõe o paciente ao desenvolvimento de uma variedade de infecções bacterianas, fúngicas, parasitárias e virais, freqüentemente com patógenos oportunistas. Como isto pode levar a consequências fatais, estratégias preventivas e terapêuticas efetivas devem ser utilizadas particularmente em pacientes em terapia imunossupressora múltipla por período prolongado.

Como complicação freqüente e potencialmente séria, pode ocorrer aumento de creatinina e uréia séricas durante as primeiras semanas de tratamento com SANDIMMUN. Essas alterações funcionais são dose-dependentes e reversíveis, normalmente respondem a diminuição da dose. Durante o tratamento prolongado, alguns pacientes podem desenvolver alterações estruturais nos rins (por exemplo, fibrose intersticial) que, em pacientes de transplante renal, devem ser diferenciadas das alterações associadas à rejeição crônica. SANDIMMUN pode também causar aumentos dose-dependentes e reversíveis da bilirrubina sérica e, ocasionalmente, das enzimas hepáticas. A monitoração cuidadosa dos parâmetros adequados para avaliar as funções hepática e renal é necessária. Valores anormais podem necessitar de redução da dose.

Deve-se monitorar a função renal dos pacientes idosos com cuidado especial.

É necessário o controle regular da pressão arterial durante o tratamento com SANDIMMUN; se diagnosticada a hipertensão, deve-se instituir tratamento anti-hipertensivo adequado.

Como em algumas raras ocasiões relatou-se que SANDIMMUN induz a um leve aumento reversível dos lipídios sangüíneos, aconselha-se a realização de determinações de lipídios antes do tratamento e após o primeiro mês de terapia. Caso se observe aumento dos lipídios, deve-se considerar redução da dose e/ou restrição de gorduras na dieta.

A ciclosporina aumenta o risco de hipercalcemia, especialmente em pacientes com disfunção renal. Também é necessária cautela quando a ciclosporina é co-administrada com fármacos poupadores de potássio (por exemplo, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas do receptor de

angiotensina II) e fármacos contendo potássio bem como em pacientes com dieta rica em potássio (veja “Interações medicamentosas e outras formas de interações”). O controle dos níveis de potássio nestas situações é recomendável.

A ciclosporina aumenta a depuração do magnésio. Isso pode levar à hipomagnesemia sintomática, especialmente no período peri-transplante. O controle dos níveis séricos de magnésio é, portanto, recomendado no período peri-transplante, particularmente na presença de sintomas/sinais neurológicos. Se necessário, deve ser administrada uma suplementação de magnésio.

É necessário cuidado ao se tratar pacientes com hiperuricemia.

Durante o tratamento com ciclosporina a vacinação pode ser menos eficiente; o uso de vacinas de vírus atenuados deve ser evitado.

Deve-se ter cautela quando da co-administração de lercanidipino com ciclosporina (veja “Interações medicamentosas e outras formas de interações”).

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Gravidez

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos (veja “Dados de segurança pré-clínicos”).

A experiência com SANDIMMUN em mulheres grávidas é limitada. Mulheres grávidas que após transplante estão sendo tratadas com imunossupressores, inclusive ciclosporina, e regimes que contém ciclosporina, apresentam um risco aumentado de terem partos prematuros (< 37 semanas).

Um número limitado de observações em crianças expostas à ciclosporina in utero está disponível, até uma idade de aproximadamente 7 anos. A função renal e a pressão sanguínea nessas crianças apresentavam-se normais.

Entretanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, portanto, SANDIMMUN não deve ser usado na gravidez a menos que o potencial benefício para a mãe justifique o risco potencial para o feto.

Lactação

A ciclosporina passa ao leite materno. As mulheres em tratamento com SANDIMMUN não devem amamentar.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Não existem dados de que SANDIMMUN afete a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas.

Interações medicamentosas e outras formas de interações

Interação com alimentos

Foi relatado que a ingestão concomitante de suco de toranja (*grapefruit*) aumenta a biodisponibilidade da ciclosporina.

Interação com fármacos

Dentre os vários fármacos que interagem com a ciclosporina, estão listados a seguir aqueles cujas interações foram adequadamente documentadas e consideradas como tendo implicações clínicas.

Vários agentes são conhecidos por aumentar ou diminuir os níveis plasmáticos ou sangüíneos da ciclosporina geralmente por inibição ou indução de enzimas envolvidas no metabolismo da ciclosporina, especialmente da CYP3A4. A ciclosporina também é um inibidor da CYP3A4 e do transportador de efluxo multifármaco glicoproteína-P, e pode aumentar os níveis plasmáticos das co-medicações que são substratos desta enzima e/ou transportador.

- Fármacos que diminuem os níveis de ciclosporina:

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina i.v., rifampicina, octreotida, probucol, orlistat; *Hypericum perforatum* (Erva de São João); ticlopidina, sulfimpirazona, terbinafina, bosentana.

- Fármacos que aumentam os níveis de ciclosporina:

Antibióticos macrolídeos (por exemplo, eritromicina, azitromicina e claritromicina); cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol; diltiazem, nicardipina, verapamil;

metoclopramida; anticoncepcionais orais; danazol; metilprednisolona (doses elevadas); alopurinol; amiodarona; ácido cólico e derivados; inibidores de protease, imatinibe, colchicina; nefazodona.

- Outras interações medicamentosas de relevância:

Deve-se ter cautela ao se administrar ciclosporina juntamente com fármacos que possuem sinergismo de nefrotoxicidade como: aminoglicosídeos (incluindo gentamicina e tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, trimetoprima (mais sulfametoxazol), antiinflamatórios não-esteroidais (incluindo diclofenaco, naproxeno, sulindaco), melfalano, antagonistas de receptores histamínicos H₂ (por exemplo, cimetidina, ranitidina), metotrexato (veja “Precauções e Advertências”).

O uso concomitante com tacrolimo deve ser evitado devido ao aumento potencial de nefrotoxicidade.

A administração concomitante de ciclosporina com nifedipino pode resultar em aumento da frequência de hiperplasia gengival comparada com a administração isolada de ciclosporina.

Após a administração concomitante da ciclosporina com o lercanidipino, a AUC do lercanidipino aumentou três vezes e a AUC da ciclosporina aumentou 21%. Dessa forma, recomenda-se precaução quando da co-administração de ciclosporina com lercanidipino (veja “Precauções e Advertências”).

Foi observado que a administração concomitante de diclofenaco com ciclosporina resulta em aumento significativo da biodisponibilidade do diclofenaco com a possível consequência de diminuição reversível da função renal. O aumento da biodisponibilidade do diclofenaco parece estar mais relacionado com uma redução no seu elevado efeito de primeira passagem. Portanto, se for administrado juntamente com a ciclosporina um antiinflamatório não esteroideal com reduzido efeito de primeira passagem (por exemplo, ácido acetilsalicílico), este aumento da biodisponibilidade não é esperado.

A ciclosporina pode reduzir a depuração da digoxina, da colchicina, da prednisolona, dos inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) e do etoposídeo.

Em muitos pacientes que tomam digoxina, foi observado toxicidade digitalica severa após poucos dias do início do tratamento com ciclosporina. Também há relatos de que a ciclosporina aumenta os efeitos tóxicos da colchicina tais como miopatia e neuropatia,

especialmente em pacientes com disfunção renal. Se a digoxina ou colchicina forem usadas concomitantemente com ciclosporina é necessária observação clínica cuidadosa para possibilitar a detecção antecipada de manifestações tóxicas de digoxina ou colchicina, seguida pela redução da dosagem ou pela sua retirada.

Foram relatados casos na literatura e pós-marketing de miotoxicidade, incluindo dor muscular e fraqueza, miosite e rabdomiólise, com a administração concomitante de ciclosporina com lovastatina, sinvastatina, atorvastatina, pravastatina e raramente fluvastatina. Quando simultaneamente administrado com ciclosporina, a dose destas estatinas deve ser reduzida de acordo com as recomendações na bula. A terapia com estatina necessita ser temporariamente suspensa ou descontinuada em pacientes com sinais e sintomas de miopatia ou naqueles com fatores de risco de pré-disposição para dano renal severo, incluindo falência renal secundária à rabdomiólise.

Elevações na creatinina sérica foram observadas em estudos usando everolimo e sirolimo em combinação com ciclosporina para microemulsão em dose-plena. Este efeito é freqüentemente reversível com a redução da dose de ciclosporina. O everolimo e sirolimo têm pouca influência na farmacocinética da ciclosporina. A co-administração de ciclosporina aumenta significativamente os níveis sanguíneos de everolimo e sirolimo.

Recomenda-se cautela para o uso concomitante com fármacos poupadores de potássio (por exemplo, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas do receptor de angiotensina II) e fármacos contendo potássio uma vez que eles podem levar a um aumento significativo do potássio sérico (veja “Precauções e Advertências”).

A ciclosporina pode aumentar as concentrações plasmáticas de repaglinida e, desta forma, aumentar o risco de hipoglicemia.

Recomendações

Se o uso concomitante de fármacos que interagem com a ciclosporina não pode ser evitado, as seguintes recomendações básicas devem ser observadas:

Durante o uso concomitante de um *fármaco que pode exibir sinergismo de nefrotoxicidade*, deve-se fazer o monitoramento cuidadoso da função renal (em particular a creatinina sérica). Se ocorrer diminuição da função renal, a dose do fármaco co-administrado deve ser reduzida ou um tratamento alternativo deve ser considerado.

Foram relatados casos isolados de diminuição da função renal considerável, porém reversível (com aumento correspondente na creatinina sérica), após administração concomitante de derivados de ácido fíbrico (por exemplo, bezafibrato, fenofibrato), em receptores de transplante. A função renal deve, portanto, ser cuidadosamente monitorada nestes pacientes. Nos casos de diminuição significativa da função renal a co-medicação deve ser retirada.

Fármacos que reduzem ou aumentam a biodisponibilidade da ciclosporina: em pacientes transplantados, medição freqüente dos níveis de ciclosporina e, se necessário, ajuste de dose da ciclosporina, particularmente durante a introdução ou retirada do fármaco co-administrado. Se fármacos que aumentam os níveis de ciclosporina são administrados concomitantemente, a avaliação freqüente da função renal e o monitoramento cuidadoso de efeitos adversos relacionados à ciclosporina podem ser mais apropriados do que a avaliação dos níveis sangüíneos.

O uso concomitante de *nifedipino* deve ser evitado em pacientes que apresentaram hiperplasia gengival como efeito adverso da ciclosporina.

Fármacos antiinflamatórios não-esteroidais que possuem efeito de primeira passagem pronunciado (como o diclofenaco) devem ser administrados em doses menores do que aquelas que seriam utilizadas em pacientes que não estão recebendo ciclosporina.

Se digoxina, colchicina ou os inibidores da enzima HMG-CoA redutase (estatinas) são administrados concomitantemente com ciclosporina, é necessária a observação clínica rigorosa do paciente a fim de se permitir a detecção precoce de manifestações tóxicas dos fármacos, seguida de redução da dosagem ou da sua retirada.

Reações adversas

Muitos efeitos adversos associados à terapia com ciclosporina são dose-dependentes e responsivos à redução de dose. Em várias indicações o espectro de efeitos adversos é essencialmente o mesmo; há, porém, diferenças na incidência e gravidade. Como consequência das doses iniciais altas e da terapia de manutenção prolongada necessárias após transplantes, efeitos adversos são mais freqüentes e geralmente mais severos em pacientes transplantados do que naqueles tratados para outras indicações.

Foram observadas reações anafilactóides após administração i.v. (veja “Precauções e Advertências”).

Infecções e infestações

Pacientes em tratamento com imunossupressores, inclusive com ciclosporina e regimes que contêm ciclosporina, apresentam um maior risco de infecções (viral, bacteriana, fúngica, por parasita) (veja “Precauções e Advertências”). Podem ocorrer tanto infecções generalizadas como locais. As infecções pré-existentes podem ser agravadas. Casos fatais foram relatados.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (inclusive cistos e pólipos)

Pacientes em tratamento com imunossupressores, inclusive com ciclosporina e regimes que contêm ciclosporina, apresentam um maior risco de desenvolver linfomas ou distúrbios linfoproliferativos e outras neoplasias, principalmente de pele. A frequência das neoplasias aumenta com a intensidade e duração do tratamento (veja “Precauções e Advertências”). Algumas neoplasias podem ser fatais.

As reações adversas (Tabela 1) estão classificadas pela frequência, sendo a mais freqüente listada primeiro, utilizando-se a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$), incluindo relatos isolados.

Tabela 1

Distúrbios do sistema sangüíneo e linfático	
Incomuns	Anemia, trombocitopenia.
Raros	Anemia hemolítica micro-angiopática, síndrome urêmica hemolítica.
Distúrbios do metabolismo e nutricional	
Muito comum	Hiperlipidemia.
Comuns	Anorexia, hiperuricemia, hipercalcemia, hipomagnesemia.
Raro	Hiperglicemia.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comuns	Tremor, cefaléia.
Comum	Parestesia.

<i>Incomuns</i>	<i>Sinais de encefalopatia como convulsões, confusão, desorientação, diminuição de resposta, agitação, insônia, distúrbios visuais, cegueira cortical, coma, paresia, ataxia cerebelar.</i>
<i>Raro</i>	<i>Polineuropatia motora</i>
<i>Muito raros</i>	<i>Edema de disco óptico incluindo papiloedema, com possível distúrbio visual secundário para hipertensão intracranial benigna.</i>
<i>Distúrbios vasculares</i>	
<i>Muito comum</i>	<i>Hipertensão.</i>
<i>Distúrbios gastrintestinais</i>	
<i>Comuns</i>	<i>Naúsea, vômito, dor abdominal, diarreia, hiperplasia gengival.</i>
<i>Rara</i>	<i>Pancreatite.</i>
<i>Distúrbios hepatobiliares</i>	
<i>Comum</i>	<i>Disfunção hepática</i>
<i>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</i>	
<i>Comum</i>	<i>Hipertricose.</i>
<i>Incomum</i>	<i>“Rash” alérgico.</i>
<i>Distúrbios músculoesquelético e do tecido conjuntivo</i>	
<i>Comuns</i>	<i>Cãibras musculares, mialgia.</i>
<i>Raros</i>	<i>Fraqueza muscular, miopatia.</i>
<i>Renal</i>	
<i>Muito comum</i>	<i>Disfunção renal (veja “Precauções e Advertências”).</i>

<i>Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas</i>	
<i>Raros</i>	<i>Distúrbios menstruais, ginecomastia.</i>
<i>Distúrbios gerais e condição do local de administração</i>	
<i>Comum</i>	<i>Fadiga.</i>
<i>Incomuns</i>	<i>Edema, aumento de peso.</i>

Posologia e Modo de administração

Os limites de dose fornecidos a seguir servem apenas como guia. A dose recomendada de SANDIMMUN concentrado para solução de infusão é aproximadamente um terço da dose oral apropriada.

Em pacientes transplantados é necessário uma rotina de monitoramento dos níveis de ciclosporina no sangue para evitar efeitos adversos devido a altos níveis e prevenir a rejeição do órgão devido a baixos níveis (veja “Precauções e Advertências”); este pode ser melhor acompanhado por teste de radioimunoensaio (RIA), método baseado em anticorpos monoclonais. Os resultados obtidos servirão como um guia para determinar a dosagem necessária para alcançar as concentrações-alvo em cada paciente.

Em virtude do risco de anafilaxia, SANDIMMUN concentrado para solução de infusão deve ser reservado para pacientes com órgãos transplantados que são incapazes de tomar o medicamento oralmente (por exemplo, logo após cirurgia) ou em casos onde a absorção de formas orais pode ser diminuída durante episódios de distúrbios gastrintestinais. Nestes casos, é recomendado mudar para a administração oral logo que possível.

O concentrado deve ser diluído de 1:20 a 1:100 em solução salina normal ou glicose a 5% e administrado como infusão intravenosa lenta, por aproximadamente 2 a 6 horas. As soluções para infusão diluídas devem ser descartadas após 24 horas.

Transplante de órgão sólido

O tratamento com SANDIMMUN concentrado para solução de infusão deve ser iniciado dentro de 12 horas antes da cirurgia a uma dose de 3 a 5 mg/kg. Esta dose deve ser mantida diariamente por 1 a 2 semanas pós-operatório antes de ser gradualmente

reduzida de acordo com os níveis sanguíneos até que dose de manutenção de aproximadamente 0,7 a 2 mg/kg seja alcançada.

Quando SANDIMMUN concentrado para solução de infusão for administrado com outros imunossuppressores (por exemplo, com corticosteróides ou como parte de uma terapia medicamentosa tripla ou quádrupla), doses menores (por exemplo, 1 a 2 mg/kg para tratamento inicial) podem ser usadas.

Recomenda-se que pacientes utilizem a terapia oral assim que possível.

Transplante de medula óssea

Para iniciar a terapia com SANDIMMUN a via preferida para administração é a intravenosa.

A dose inicial deve ser dada na véspera do transplante. Na maioria dos casos a dose recomendada é de 3 a 5 mg/kg/dia. A infusão é contínua nessa dose durante o período imediato pós-transplante, de até 2 semanas, antes de mudar para a terapia oral de manutenção com SANDIMMUN NEORAL.

O tratamento de manutenção deve ser continuado por no mínimo 3 meses (e preferencialmente por 6 meses) antes da dose ser gradualmente reduzida a zero até 1 ano depois do transplante. Na presença de distúrbios gastrintestinais induzidos por ciclosporina via oral que possam diminuir a absorção da ciclosporina, a continuação da terapia com ciclosporina via i.v. pode ser necessária.

Em alguns pacientes, ocorre GVHD após a interrupção do tratamento com ciclosporina, mas em geral respondem favoravelmente à reintrodução da terapia. Baixas doses de ciclosporina devem ser usadas no tratamento de GVHD leve e crônico.

Uso em idosos

A experiência com SANDIMMUN em idosos é limitada, mas nenhum problema particular foi relatado quando se usa o fármaco nas doses recomendadas.

Nos estudos clínicos com ciclosporina oral em pacientes com artrite reumatóide, 17,5% dos pacientes tinham 65 anos ou mais. Estes pacientes apresentaram maior propensão para desenvolvimento de hipertensão sistólica na terapia, assim como aumento de creatinina sérica $\geq 50\%$ acima do nível basal após 3 a 4 meses de terapia.

Estudos clínicos de SANDIMMUN NEORAL em pacientes transplantados e com psoríase não incluíram um número suficiente de pessoas com 65 anos ou mais para determinar se

a resposta destes é diferente da resposta de pacientes mais jovens. Outros relatos clínicos não identificaram diferenças entre a resposta em pacientes idosos e jovens. Em geral, a escolha da dose para pacientes idosos deve ser cautelosa, geralmente inicia-se com a menor dose do intervalo terapêutico, que reflete maior frequência na diminuição da função hepática, renal ou cardíaca, e de doenças concomitantes ou terapia com outras drogas.

Uso em crianças

A experiência com SANDIMMUN em crianças ainda é limitada. No entanto, crianças a partir de 1 ano de idade receberam SANDIMMUN na posologia padrão sem problemas particulares. Em diversos estudos, pacientes pediátricos necessitaram e toleraram doses mais altas, por kg de peso, do que as utilizadas em adultos.

Superdose

A DL₅₀ oral de ciclosporina é de 2.329 mg/kg em camundongos, 1.480 mg/kg em ratos e > 1.000 mg/kg em coelhos. A DL₅₀ i.v. é de 148 mg/kg em camundongos, 104 mg/kg em ratos e 46 mg/kg em coelhos.

Sintomas

Experiência com superdose aguda de SANDIMMUN é limitada. Doses orais de ciclosporina de até 10 g (cerca de 150 mg/kg) foram toleradas com conseqüências clínicas relativamente pequenas, como vômito, sonolência, cefaléia, taquicardia e, em poucos pacientes, insuficiência renal reversível moderadamente grave. Entretanto, sintomas graves de intoxicação foram relatados após superdose acidental por via parenteral com ciclosporina em neonatos prematuros

Tratamento

Em todos os casos de superdose, devem ser adotadas medidas gerais de suporte e tratamento sintomático deve ser realizado. Indução de vômito ou lavagem gástrica podem ser de grande valia dentro das primeiras horas após ingestão oral. A ciclosporina não é dialisável em quantidade significativa e também não é bem eliminada por hemoperfusão com carvão.

Pacientes idosos

Ver “Posologia” – “Uso em idosos”.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Reg. MS - 1.0068.0020

Farm. Resp.: Marco A. J. Siqueira - CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

Importado e embalado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 - Taboão da Serra - SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62

Indústria Brasileira



® = Marca registrada de Novartis AG, Basiléia, Suíça.

BPI 06.05.08

Tracking number: n/a