

SANDIMMUN®
ciclosporina

APRESENTAÇÕES

Sandimmun® 50 mg/mL – embalagens contendo 10 ampolas de concentrado para solução de infusão intravenosa de 1 mL ou 5 mL.

VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL do concentrado para solução de infusão intravenosa de Sandimmun® contém 50 mg de ciclosporina.
Excipientes: óleo de rícino H-polioxiethylado e álcool etílico.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Transplantes de órgãos sólidos

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Indicações no caso de transplante

- Transplante de órgãos sólidos [1]

A eficácia do Sandimmun® foi demonstrada em 13 estudos globais que avaliaram o sucesso na taxa de transplantes utilizando ciclosporina em comparação a outros agentes imunossupressores. Foram realizados estudos clínicos em diversas regiões (Europa, Austrália e América do Norte). Alguns destes estudos incluíram uma avaliação de diferentes órgãos sólidos, incluindo transplante alogênico de rins, fígado, coração, coração-pulmão combinados, pulmão ou de pâncreas. Nos estudos clínicos realizados, a dose de ciclosporina utilizada nos pacientes submetidos a transplante variou de 10 a 25 mg/kg ao dia como dose inicial do tratamento e variou de 6 a 8 mg/kg ao dia como dose de manutenção (vide “Posologia e modo de usar”).

Os estudos clínicos são apresentados nas Tabelas 1 a 4 a seguir.

- Transplante de rins e pâncreas

A Tabela 1 apresenta os estudos clínicos realizados principalmente em pacientes submetidos a transplante renal e a Tabela 2 apresenta os estudos clínicos realizados apenas em pacientes submetidos a transplante renal. A Tabela 1 também inclui os pacientes submetidos a transplante de pâncreas. Os estudos inclusos nestas tabelas confirmam que a ciclosporina administrada em combinação com esteroides é um tratamento eficaz no transplante renal. A sobrevida em um ano após enxerto aumentou significativamente nos pacientes tratados com ciclosporina em comparação à terapia controle.

Tabela 1 Transplante de órgãos sólidos – Estudos clínicos europeus e estudo clínico australiano

Número do Estudo/ País	Características do Estudo	Órgão (N)
Estudo Nº 1 Cambridge, RU	Centro único CsA vs. Histórico AZA+CS	Rim (63) Fígado (7) Pâncreas (10) Incluindo Rim/Pâncreas (7) Rim/Fígado (1) Pâncreas/Fígado (1)
Estudo Nº 2 Austrália	Centro único, randomizado CsA vs. AZA+CS+ALG	Rim (29 total; 14 Ciclosporina)
Estudo Nº 3 Europeu Estudo multicêntrico	Multicêntrico, randomizado CsA vs AZA+Pred	Rim (232 total; 117 Ciclosporina)
Estudo Nº 4 Suécia	Centro único; CsA (4 pacientes) CsA + Pred (16) vs. Controle histórico	Rim (20)
Estudo Nº 5 Finlândia	Multicêntrico CsA vs. AZA+MP vs. CsA IV+ MP	Rim (9) (32) (32)

RU: Reino Unido; CsA: ciclosporina; AZA: azatioprina; CS: corticosteroides; ALG: globulina antilinfócito; Pred: prednisona; MP: metilprednisolona; IV: intravenoso; N: número de pacientes.

Tabela 1 Transplante de órgãos sólidos – Estudos clínicos norte-americanos

Número do Estudo País	Características do Estudo	Órgão (N)
Estudo Nº 2 EUA	Grupo I: CsA ^a + TDD Grupo II: CsA ^b Grupo III: CsA ^c Todos os pacientes receberam CS	Rim Grupo I: 12 Grupo II: 20 Grupo III: 34
Estudo Nº 5 EUA	CsA +baixa dose de Pred vs. AZA+ ATG	Rim (98 total; 47 CsA)
Estudo Nº 7 EUA	CsA + CS+ diuréticos vs. AZA+ CS+ diuréticos	Rim (27 total; 14 CsA)
Estudo Nº 15 EUA	Aberto, randomizado CsA+Pred vs. AZA+Pred	Rim (41 total; 21 CsA)
Canadense, Multicêntrico	Randomizado, CsA vs. AZA + CS	Rim (209 ; 103 CsA)

TDD: drenagem do ducto torácico; CsA: ciclosporina; CS: corticosteroides; Pred: prednisona; ATG: globulina antilinfócito; AZA: azatioprina; ^a. CsA administrada em dose única no dia do transplante e posteriormente^b. CsA administrada 2-30 dias antes do transplante, sem TDD^c. CsA administrada em dose única no dia do transplante e posteriormente sem TDD.

- Transplante hepático

No transplante hepático (vide a Tabela 3), os estudos clínicos demonstraram que a taxa de sobrevida em um ano dos pacientes foi mais alta no grupo que recebeu ciclosporina do que nos controles históricos que estavam sob regimes imunossupressores prévios.

A maior parte dos treze óbitos foi atribuída a complicações cirúrgicas, a infecções agudas (que geralmente ocorreram imediatamente após o transplante e que, possivelmente, foram causadas por procedimentos em órgãos e para preservação) ou a recidiva da doença inicial.

Os episódios de rejeição aguda geralmente foram controlados ao se aumentar a administração de esteroides. Por outro lado, foram observados episódios de nefrotoxicidade que foram resolvidos com redução da dose de ciclosporina. Os estudos clínicos demonstraram que a terapia com ciclosporina e esteroides apresenta uma vantagem considerável em comparação à terapia padrão com azitromicina e esteroides.

Tabela 3 Transplante de órgãos sólidos – Estudos hepáticos

Número do Estudo País	Desenho	Órgão (N)	Pacientes/ Sobrevida após enxerto
Estudo Nº 4 EUA	Braço único CsA+CS vs. Controle Histórico Com TDD	Fígado (14)	71% (CsA) 32% (Controle histórico)
Estudo Nº 14 EUA	Braço único CsA +CS vs. Controle Histórico	Fígado 26 (17 adultos, 9 crianças)	64% versus 32% (Controle histórico)

CsA: ciclosporina; CS: corticosteroides; TDD: drenagem do ducto torácico.

- Transplante cardíaco e cardíaco-pulmonar

No transplante cardíaco, os estudos clínicos demonstraram que as taxas de sobrevida em um ano e 18 meses dos pacientes foram significativamente mais altas nos pacientes tratados com ciclosporina do que nos pacientes do grupo controle. Dez dos 28 pacientes incluídos em transplante cardíaco não apresentaram episódios de rejeição após o transplante.

No transplante cardíaco-pulmonar, a taxa de sobrevida em um ano foi de 67% nos pacientes tratados com ciclosporina. Tanto em transplantes cardíacos quanto em transplantes cardíaco-pulmonares, os episódios de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade suspeitas foram controlados ao se reduzir a dose de ciclosporina. Infecções pulmonares sérias foram observadas e a maioria delas foi tratada com sucesso.

Os resultados dos estudos clínicos realizados nos pacientes submetidos a transplante cardíaco ou cardíaco-pulmonar estão resumidos na Tabela 4 a seguir:

Tabela 4 Transplante de órgãos sólidos- Estudos Cardíacos e Cardíacos/pulmonares

Número do Estudo País	Desenho	Órgão (N)	Sobrevida dos pacientes em 1 ano (%)
Estudo Nº 9 EUA	CsA+Pred+ ATG	Coração (28)	76% vs. 62%
	vs. Histórico (AZA+CS+ATG)	Coração/Pulmão (6)	67%
Estudo Nº 99 EUA	Piloto CsA + Pred	Coração (12)	67%

CsA: ciclosporina; Pred: prednisona; ATG: globulina antitímócito; AZA: azatioprina.

- Transplante de medula óssea [2]

A eficácia do Sandimmun® em receptores de transplante de medula óssea (BMT) foi demonstrada em oito estudos realizados na Europa e nos EUA com um total de 227 pacientes. Foram realizados sete estudos para a prevenção da doença do enxerto versus hospedeiro (GVHD) e um estudo para o tratamento da GVHD aguda. Cinco centros europeus (UE 1-5) e um centro dos EUA (EUA Nº 6) realizaram estudos não randomizados “abertos” para a prevenção da GVHD. Um estudo randomizado (EUA Nº 3) foi realizado para a prevenção da GVHD e um estudo randomizado (EUA Nº 11) foi realizado para o tratamento da GVHD aguda. Seis pacientes no estudo (EUA Nº 6) receberam ciclosporina na tentativa de reverter a GVHD aguda e grave estabelecida (Grau III-IV). Estes pacientes não receberam tratamento anterior com ciclosporina e a GVHD foi resistente a outras terapias. Os resultados destes estudos foram comparados a estudos da terapia com metotrexato (MTX) na prevenção da GVHD (controles históricos nos estudos abertos) e a um estudo da terapia com esteroides no tratamento da GVHD. Estes estudos continham 227 pacientes: 204 pacientes haviam recebido BMT e haviam recebido tratamento para profilaxia da GVHD e 23 pacientes haviam recebido tratamento para a GVHD estabelecida. No total, havia 20 pacientes com incompatibilidade ao HLA nestes estudos.

A dose de ciclosporina variou nos diferentes estudos. A dose habitual para a prevenção da GVHD era de 12,5 mg/kg/dia. Contudo, diversos centros europeus iniciaram com uma dose mais alta (20-25 mg/kg/dia) durante os primeiros dias e, então, reduziram a dose gradualmente para 12,5 mg/kg/dia. A maioria dos centros manteve a dose inalterada e a reduziram após vários meses, geralmente descontinuando a dose após 4-6 meses. A dose de ciclosporina utilizada para o tratamento da GVHD foi de aproximadamente 15 mg/kg/dia. Esta dose foi reduzida gradualmente com o passar do tempo e foi descontinuada em cerca de 6 meses. Na maioria das vezes, ciclosporina era administrada uma ou duas vezes ao dia, porém, em um centro, ela era administrada três vezes ao dia. Na maioria dos estudos, caso a formulação I.V. da ciclosporina fosse utilizada, ela era administrada a cerca de 1/3 da dose oral.

Os resultados de eficácia nos estudos europeus demonstraram uma redução da gravidade e talvez da frequência da GVHD, com uma sobrevida de um ano para todos os pacientes que receberam ciclosporina e com enxertos compatíveis em aproximadamente 70% dos casos. Para os controles históricos tratados com MTX, o número foi de apenas 52% para uma sobrevida de um ano. Ocorreu óbito associado à GVHD em apenas 10/132 pacientes (8%), uma taxa muito menor do que a observada anteriormente com uso de MTX em enxertos compatíveis (fatal em >25% dos casos). Os resultados de eficácia dos estudos realizados nos EUA corroboram os resultados de eficácia de estudos europeus e demonstram que a ciclosporina é, no mínimo, tão eficaz quanto e provavelmente superior à terapia com MTX na prevenção da GVHD no BMT, com um tempo significativamente mais rápido para o enxerto e um risco relativo de 50% de desenvolvimento da GVHD maior do que Grau II ou III (p=N.S.). O Estudo EUA Nº 6 também demonstrou que a ciclosporina reverteu a GVHD aguda e severa (Grau III-IV) estabelecida nos pacientes que não receberam tratamento anterior com ciclosporina e resistentes a outras terapias.

Referências Bibliográficas

1. Sandimmun / Sandimmun Neoral (ciclosporin). 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Solid organ transplantation, section 3 Indication, section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical studies. Novartis. 22-Nov-11 (dados em arquivo).

2. Sandimmun / Sandimmun Neoral (ciclosporin). 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Bone Marrow transplantation, section 3 Indication, section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical studies. Novartis. 22-Nov-11 (dados em arquivo).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Mecanismo de ação / farmacodinâmica

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. A ciclosporina foi usada com sucesso em ambos os casos de vírus positivo ou negativo para a Hepatite C em receptores de transplante de fígado. Foram também constatados efeitos benéficos da terapia com Sandimmun® em diversas afecções consideradas ou reconhecidas como de origem autoimune.

Farmacocinética

A ciclosporina distribui-se amplamente fora do volume sanguíneo. 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 (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

População especial

- Insuficiência renal

Em um estudo realizado em pacientes com insuficiência renal terminal, após uma infusão intravenosa de 3,5 mg/kg durante 4 horas, resultou em nível sanguíneo médio do pico de 1.800 ng/mL (intervalo de 1.536 a 2.331 ng/mL). O volume médio de distribuição (V_{dss}) foi de 3,49 L/kg e o clearance (depuração) sistêmico foi 0,369 L/h/kg. Este clearance sistêmico (0,369 L/h/kg) foi de aproximadamente dois terços do clearance sistêmico médio (0,56 L/h/kg) em pacientes com rins funcionando normalmente. A insuficiência renal não teve efeito significativo na eliminação da ciclosporina.

- Insuficiência hepática

Em um estudo realizado em pacientes com doença grave do fígado com cirrose comprovada por biópsia, a meia-vida terminal foi de 20,4 horas (intervalo entre 10,8 a 48,0 horas em comparação com 7,4 a 11,0 horas em indivíduos sadios).

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, coelhos expostos à ciclosporina no útero (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 machos e fêmeas 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 apresentaram relação com a dose.

Em estudos com ratos machos e fêmeas, 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 reconhecidas 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à ciclosporina ou a qualquer excipiente de Sandimmun® concentrado para solução de infusão, incluindo o óleo de rícino H-polioxielilado.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Todas as indicações

Supervisão médica

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.

Óleo de rícino H-polioxielilado em formulações i.v. e reações anafilactoides

Sandimmun® concentrado para solução de infusão contém óleo de rícino H-polioxielilado (vide “Composição”). Foram relatados casos de reação anafilática 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, dispneia, 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 H-polioxielilado (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 frequentes. Se ocorrer anafilaxia, a infusão deve ser interrompida. Uma solução de adrenalina 1:1000 e uma fonte de oxigênio devem estar disponíveis ao lado da cama. A administração profilática de um anti-histamínico (bloqueador de H₁ + H₂) antes da infusão do concentrado de Sandimmun® tem sido utilizada com sucesso para prevenir a ocorrência de reações anafilactoides.

Linfomas e outras malignidades

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 (vide “Reações adversas”).

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

Infecções

Assim como outros imunossupressores, a ciclosporina predispõe o paciente ao desenvolvimento de uma variedade de infecções bacterianas, fúngicas, parasitárias e virais, frequentemente com patógenos oportunistas. A ativação de infecções de poliomavírus latente que podem causar nefropatia associada a poliomavírus (PVAN), principalmente nefropatia de

vírus BK (BKVN) ou leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) associada ao vírus JC foi observada em pacientes que receberam ciclosporina. Essas condições são geralmente relacionadas a uma carga total alta de imunossuppressores e devem ser consideradas em um diagnóstico diferencial em pacientes imunossuprimidos com função renal deteriorada ou sintomas neurológicos. Casos graves e/ou fatais foram relatados. Estratégias preventivas e terapêuticas efetivas devem ser utilizadas particularmente em pacientes em terapia imunossupressora múltipla por período prolongado (vide “Reações adversas”).

Nefrotoxicidade aguda e crônica

Como complicação frequente e potencialmente séria, pode ocorrer aumento de creatinina e ureia 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, hialinose arteriolar, atrofia tubular e fibrose intersticial) que, em pacientes de transplante renal, devem ser diferenciadas das alterações associadas à rejeição crônica (vide “Reações adversas”).

O monitoramento cuidadoso dos parâmetros adequados para avaliar a função renal é necessária. Valores anormais podem necessitar de redução da dose (vide “Posologia e modo de usar” e “Características farmacológicas”).

Hepatotoxicidade e lesões no fígado

Sandimmun® pode também causar aumentos dose-dependentes e reversíveis da bilirrubina sérica e, ocasionalmente, das enzimas hepáticas (vide “Reações adversas”). Há relatos pós-comercialização solicitados e espontâneos de hepatotoxicidade e lesão hepática, incluindo colestase, icterícia, hepatite e insuficiência hepática em pacientes tratados com ciclosporina. A maioria dos relatos incluíram pacientes com comorbidades significativas, condições subjacentes e outros fatores de confusão incluindo complicações infecciosas e medicações concomitantes com potencial hepatotóxico. Em alguns casos, principalmente em pacientes transplantados, resultados fatais têm sido relatados (vide “Reações adversas”).

O monitoramento cuidadoso dos parâmetros adequados para avaliar a função hepática é necessária. Valores anormais podem necessitar de redução da dose (vide “Posologia e modo de usar” e “Características farmacológicas”).

Idosos

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

Monitoramento dos níveis de ciclosporina em pacientes transplantados

O monitoramento de rotina dos níveis sanguíneos de ciclosporina é uma importante medida de segurança (vide “Posologia e modo de usar”).

Para monitorar os níveis de ciclosporina no sangue, dá-se preferência ao uso de 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 (vide “Posologia e modo de usar”).

Hipertensão

É necessário o controle regular da pressão arterial durante o tratamento com Sandimmun®; se diagnosticada a hipertensão, deve-se instituir tratamento anti-hipertensivo adequado (vide “Reações adversas”). Deve-se dar preferência a um agente anti-hipertensivo que não interfira na farmacocinética da ciclosporina, por exemplo a isradipino (vide “Interações medicamentosas”).

Aumento de lipídios sanguíneos

Como relatou-se que Sandimmun® induz a um leve aumento reversível dos lipídios sanguíneos, 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 (vide “Reações adversas”).

Hipercalcemia

A ciclosporina aumenta o risco de hipercalcemia, especialmente em pacientes com disfunção renal (vide “Reações adversas”). Também é necessária cautela quando a ciclosporina é coadministrada 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 (vide “Interações medicamentosas”). O controle dos níveis de potássio nestas situações é recomendável.

Hipomagnesemia

A ciclosporina aumenta o clearance (depuração) do magnésio. Isso pode levar à hipomagnesemia sintomática, especialmente no período peri-transplante (vide “Reações adversas”). 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.

Hiperuricemia

É necessário cuidado ao se tratar pacientes com hiperuricemia (vide “Reações adversas”).

Vacinas de vírus vivo-atenuado

Durante o tratamento com ciclosporina a vacinação pode ser menos eficiente; o uso de vacinas de vírus vivo-atenuado deve ser evitado (vide “Interações medicamentosas”).

Interações

Deve-se ter cautela quando da coadministração de lercanidipino com ciclosporina (vide “Interações medicamentosas”). A ciclosporina pode aumentar os níveis sanguíneos de medicações concomitantes que são substratos para transportador de efluxo da glicoproteína-P ou ânions orgânicos transportadores de proteínas (AOTP), tais como alisquireno, dabigatran ou bosentana. A coadministração de ciclosporina com alisquireno não é recomendada. A coadministração de ciclosporina com dabigatran ou bosentana deve ser evitada. Essas recomendações são baseadas no impacto clínico potencial (vide “Interações medicamentosas”).

Excipientes especiais: álcool etílico

O conteúdo de álcool etílico (vide “Composição”) deve ser levado em consideração quando o medicamento é administrado a grávidas ou mulheres que estejam amamentando, em pacientes que apresentam problemas no fígado ou epilepsia, pacientes alcoólatras, ou no caso em que Sandimmun® seja administrado a crianças.

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 e lactação

- Mulheres com potencial para engravidar

Não há recomendações especiais para mulheres com potencial para engravidar.

- Gravidez

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). Há uma quantidade moderada de dados sobre o uso de Sandimmun® em mulheres grávidas. Mulheres grávidas que após transplante estão sendo tratadas com imunossupressores, inclusive ciclosporina, e regimes que contêm ciclosporina, apresentam um risco aumentado de terem partos prematuros (< 37 semanas).

Um número limitado de observações em crianças expostas à ciclosporina no útero 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 em mulheres grávidas, portanto, Sandimmun® não deve ser usado na gravidez a menos que o benefício esperado para a mãe supere o risco potencial para o feto. O conteúdo de álcool etílico também deve ser levado em consideração em mulheres grávidas (vide “Advertências e precauções”).

Este medicamento pertence a categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Lactação

A ciclosporina passa ao leite materno. O conteúdo de álcool etílico das formulações de Sandimmun® também deve ser levado em consideração (vide “Advertências e precauções”). As mulheres em tratamento com Sandimmun® não devem amamentar. Devido ao potencial de Sandimmun® causar reações adversas graves em recém-nascidos/crianças lactentes, deve-se decidir pela interrupção da amamentação ou da medicação, levando-se em consideração a importância do produto para a mãe.

- Fertilidade

Há dados limitados sobre o efeito de Sandimmun® na fertilidade humana. Não foi demonstrado comprometimento da fertilidade em estudos com ratos machos e fêmeas (vide “Dados de segurança pré-clínicos”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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.

Uso concomitante não recomendado devido à interação

Durante o tratamento com ciclosporina, a vacinação pode ser menos eficaz, o uso de vacinas vivas atenuadas deve ser evitado (vide “Advertências e precauções”).

Interações a serem consideradas

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 (vide “Advertências e precauções”).

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 coadministração de ciclosporina com lercanidipino (vide “Advertências e precauções”).

Interações a serem consideradas que aumentam ou diminuem os níveis de ciclosporina

Vários agentes são conhecidos por aumentar ou diminuir os níveis plasmáticos ou sanguíneos da ciclosporina, geralmente por inibição ou indução de enzimas envolvidas no metabolismo da ciclosporina, especialmente da CYP3A4. Se o uso concomitante de medicamentos conhecidos por interagir com a ciclosporina não puder ser evitado em pacientes transplantados, deve-se fazer a medição frequente dos níveis de ciclosporina e, se necessário, o ajuste da dose da ciclosporina, particularmente durante a introdução ou a retirada do medicamento coadministrados.

- Interações que diminuem os níveis de ciclosporina

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, nafcilina, sulfadimidina i.v., rifampicina, octreotida, probucol, orlistate, *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 relevantes

- Interação com alimentos / bebidas

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

- Interações que resultam em aumento do potencial de nefrotoxicidade

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 coadministrado deve ser reduzida ou um tratamento alternativo deve ser considerado.

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), anti-inflamatórios não-esteroidais (incluindo diclofenaco, naproxeno, sulindaco), melfalano, antagonistas de receptores histamínicos H₂ (por exemplo, cimetidina, ranitidina), metotrexato.

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

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 anti-inflamatório não-esteroidal com reduzido efeito de primeira passagem (por exemplo, ácido acetilsalicílico), este aumento da biodisponibilidade não é esperado.

Fármacos anti-inflamatórios 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.

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 comedição deve ser retirada.

Interações que resultam no aumento da taxa de hiperplasia gengival

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

O uso concomitante de nifedipina deve ser evitado em pacientes que apresentaram hiperplasia gengival como efeito adverso da ciclosporina (vide “Reações adversas”).

Interações que resultam no aumento de outros fármacos

A ciclosporina também é um inibidor da CYP3A4 e do transportador de efluxo multifármaco glicoproteína-P, e pode aumentar os níveis plasmáticos das comedições que são substratos desta enzima e/ou transportador.

A ciclosporina pode reduzir o *clearance* (depuração) da digoxina, da colchicina, da prednisolona, dos inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas), do etoposídeo, alisquireno, bosentana e dabigatran.

Em muitos pacientes que tomam digoxina, foi observada 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-comercialização de miotoxicidade, incluindo dor muscular e fraqueza, miosite e rabiomiólise, com a administração concomitante de ciclosporina com lovastatina, sinvastatina, atorvastatina, pravastatina e raramente fluvastatina. Quando simultaneamente administradas 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 rabiomiólise.

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

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

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

A coadministração de bosentana e ciclosporina em voluntários sadios resultou em um aumento de aproximadamente 2 vezes na exposição da bosentana e um decréscimo de 35% na exposição da ciclosporina (vide acima o subitem “Interações que diminuem os níveis de ciclosporina”).

Seguindo a administração concomitante de ciclosporina e alisquireno, a C_{max} do alisquireno foi aumentada em aproximadamente 2,5 vezes e a AUC em aproximadamente 5 vezes. No entanto, o perfil farmacocinético da ciclosporina não foi significativamente alterado (vide “Advertências e precauções”).

A administração concomitante de dabigatran e ciclosporina leva ao aumento do nível plasmático de dabigatran devido à inibição das atividades de Pgp de ciclosporina (vide “Advertências e precauções”). O dabigatran tem um índice terapêutico estreito e um aumento no nível plasmático que pode estar associado a um risco aumentado de hemorragia.

A administração de doses múltiplas de ambrisentana e ciclosporina em voluntários sadios resultou em um aumento de aproximadamente 2 vezes na exposição de ambrisentana, enquanto a exposição de ciclosporina aumentou levemente (aproximadamente 10%).

Um aumento significativo na exposição de antibióticos antraciclínicos (por exemplo, doxorrubicina, mitoxantrona, daunorrubicina) foi observado em pacientes oncológicos com coadministração intravenosa de antibiótico antraciclínico e doses elevadas de ciclosporina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade é de 48 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter de 20 a 25°C por 24 horas.

Características físicas

A solução de Sandimmun® é límpida, marrom amarelada e oleaginosa.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Sandimmun® concentrado para solução de infusão contém óleo de rícino polietoxilado, que pode causar liberação do ftalato do PVC. Se possível, recipientes de vidro devem ser utilizados para infusão. Frascos plásticos devem ser utilizados somente se eles cumprirem com requisitos para recipientes de plástico estéreis para “sangue humano e componentes do sangue” respectivamente, para “Recipientes estéreis vazios de cloreto de polivinila plastificados para sangue humano e componentes do sangue” da Farmacopeia Europeia atual. Recipientes e batoques devem ser livres de óleo de silicone e substâncias gordurosas.

Posologia

Os limites de dose fornecidos a seguir servem apenas como guia.

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 (vide “Advertências e precauções”).

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. Uma vez que a ampola for aberta, o conteúdo deve ser utilizado imediatamente. As soluções para infusão diluídas devem ser descartadas após 24 horas.

População-alvo geral

- Transplante de órgão sólido

O tratamento com Sandimmun® 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 a dose de manutenção de aproximadamente 0,7 a 2 mg/Kg, em duas doses divididas, seja alcançada.

Quando Sandimmun® for administrado com outros imunossuppressores (por exemplo, com corticosteroides 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.

A dose recomendada de Sandimmun® é aproximadamente um terço da dose oral apropriada.

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

- Transplante de medula óssea

A dose inicial deve ser dada na véspera do transplante. Para iniciar a terapia com Sandimmun® a via preferida para administração é a intravenosa.

A dose i.v. 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. Nestes casos, uma dose inicial oral de 10 a 12,5 mg/kg/dia deve ser administrada, seguida por uma dose oral de manutenção previamente encontrada e satisfatória. Baixas doses de ciclosporina devem ser usadas no tratamento de GVHD leve e crônico.

População especial

- Insuficiência renal

A ciclosporina sofre eliminação renal mínima e sua farmacocinética não é afetada na insuficiência renal (vide “Características farmacológicas”). No entanto, devido ao seu potencial nefrotóxico (vide “Reações adversas”), recomenda-se monitoração cuidadosa da função renal (vide “Advertências e precauções”).

- Insuficiência hepática

A ciclosporina é extensivamente metabolizada pelo fígado. A meia-vida terminal variou entre 6,3 horas em voluntários sadios a 20,4 horas, em pacientes com doença hepática grave (vide “Características farmacológicas”). A redução da dose pode ser necessária em pacientes com insuficiência hepática grave, para manter os níveis sanguíneos dentro do intervalo recomendado (vide “Advertências e precauções” e “Características farmacológicas”).

- Idosos (65 anos ou mais)

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 reumatoide, 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 outros medicamentos.

- 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS**Resumo do perfil de segurança**

As principais reações adversas observadas em estudos clínicos e associadas com a administração de ciclosporina incluem disfunção renal, tremor, hirsutismo, hipertensão, diarreia, anorexia, náusea e vômito.

Muitos efeitos adversos associados à terapia com ciclosporina são dose-dependentes e responsivos à redução de dose. Em várias indicações o espectro total 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 frequentes e geralmente mais severos em pacientes transplantados do que naqueles tratados para outras indicações.

Foram observadas reações anafiláticas após administração i.v. (vide “Advertências e precauções”).

Pacientes em tratamento com imunossupressores, inclusive com ciclosporina e regimes que contêm ciclosporina, apresentam um maior risco de infecções (viral, bacteriana, fúngica, por parasita) (vide “Advertências e precauções”). Podem ocorrer tanto infecções generalizadas como locais. As infecções pré-existentes podem ser agravadas e a reativação de infecções de poliomavírus podem conduzir à nefropatia associada a poliomavírus (PVAN) ou à leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) associada ao vírus JC. Casos graves e/ou fatais foram relatados.

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 (vide “Advertências e precauções”). Algumas neoplasias podem ser fatais.

Resumo tabulado das reações adversas ao fármaco de estudos clínicos

As reações adversas a partir de estudos clínicos (Tabela 5) estão listadas pela classe do sistema de órgão MedDRA.

Dentro de cada classe de sistema de órgão, as reações adversas ao fármaco foram classificadas pela frequência, sendo a mais frequente listada primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa é baseada

na seguinte convenção (CIOMS III): 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 5 Reações adversas a partir de estudos clínicos

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Comum	Leucopenia.
Distúrbios do metabolismo e nutricional	
Muito comum	Anorexia, hiperglicemia.
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum	Tremor, cefaleia.
Comum	Convulsão, parestesia.
Distúrbios vasculares	
Muito comum	Hipertensão (vide “Advertências e precauções”).
Comum	Rubor.
Distúrbios gastrintestinais	
Muito comum	Naúsea, vômito, dor abdominal, diarreia, hiperplasia gengival.
Comum	Úlcera péptica.
Distúrbios hepatobiliares	
Comum	Hepatotoxicidade (vide “Advertências e precauções”).
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Muito comum	Hirsutismo.
Comum	Acne, rash.
Distúrbios renal e urinário	
Muito comum	Disfunção renal (vide “Advertências e precauções”).
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	
Raro	Distúrbios menstruais.
Distúrbios gerais e condição do local de administração	
Comum	Pirexia, edema.

Reações adversas do medicamento da experiência pós-comercialização (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas são derivadas da experiência pós-comercialização com Sandimmun® de relatos de casos espontâneos e literatura. Tendo em vista que essas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar sua frequência assertivamente, motivo pelo qual é categorizada como desconhecida. As reações adversas ao fármaco estão listadas de acordo com as classes de sistema de órgão do MedDRA. Dentro de cada classe de órgão, as reações adversas estão apresentadas na Tabela 6 em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 6 Reações adversas de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático	
Microangiopatia trombótica, síndrome hemolítica urêmica, púrpura trombocitopênica trombótica, anemia, trombocitopenia.	
Distúrbios do metabolismo e nutricional	
Hiperlipidemia, hiperuricemia, hipercalemia, hipomagnesemia.	
Distúrbios do sistema nervoso	
Encefalopatia, inclusive síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES), sinais e sintomas como convulsões, confusão, desorientação, redução da capacidade de resposta, agitação, insônia, distúrbios visuais, cegueira cortical, coma, paresia, ataxia cerebelar, edema do disco óptico, inclusive papiledema com possível distúrbio visual secundário à hipertensão intracraniana benigna, neuropatia periférica, enxaqueca.	
Distúrbios gastrintestinais	
Pacreatite aguda.	
Distúrbios hepatobiliares	
Hepatotoxicidade e danos no fígado, incluindo colestase, icterícia, hepatite e insuficiência hepática com algum desfecho fatal (vide “Advertências e precauções”).	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Hipertricose.	
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo	
Miopatia, espasmo muscular, mialgia, fraqueza muscular, dor nos membros inferiores.	
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas	
Ginecomastia.	
Distúrbios gerais e condições no local da administração	

Fadiga, aumento de peso.

Descrição das reações adversas selecionadas

- Hepatotoxicidade e distúrbios hepáticos

Há relatos pós-comercialização solicitados e espontâneos de hepatotoxicidade e lesão hepática, incluindo colestase, icterícia, hepatite e insuficiência hepática em pacientes tratados com ciclosporina. A maioria dos relatos incluíram pacientes com comorbidades significativas, condições subjacentes e outros fatores de confusão incluindo as complicações infecciosas e medicações concomitantes com potencial hepatotóxico. Em alguns casos, principalmente em pacientes transplantados, resultados fatais foram relatados (vide “Advertências e precauções”).

- Nefrotoxicidade aguda e crônica

Os pacientes que recebem medicamentos inibidores da calcineurina, incluindo ciclosporina e regimes contendo ciclosporina, estão em maior risco de nefrotoxicidade aguda ou crônica. Houve relatos de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização associado ao uso de Sandimmun[®]. Casos de nefrotoxicidade aguda, distúrbios da homeostase de íons, como hipercalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia. Casos relataram alterações morfológicas crônicas, incluído hialinose arteriolar, atrofia tubular e fibrose intersticial (vide “Advertências e precauções”).

- Dor nos membros inferiores

Casos isolados de dor nos membros inferiores foram relatados em associação com a ciclosporina. Dor nos membros inferiores também foi observada como parte da Síndrome da Dor Induzida por Inibidor de Calcineurina (SDIC), conforme descrito na literatura.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. 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 ciclosporina é limitada. Doses orais de ciclosporina de até 10 g (cerca de 150 mg/kg) foram toleradas com consequências clínicas relativamente pequenas, como vômito, sonolência, cefaleia, 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 pode 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 ativado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Dizeres legais

MS – 1.0068.0020

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90
São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

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

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
USO RESTRITO A HOSPITAIS.**



CDS 05.08.14
2014-PSB/GLC-0689-s
VPS4

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 23/04/2021