

## SANDIMMUN NEORAL®

Ciclosporina para microemulsão

Formas Farmacêuticas e Apresentações de Sandimmun Neoral

SANDIMMUN NEORAL: Cápsulas de gelatina mole contendo 25, 50 ou 100 mg deciclosporina - Embalagem com 50 cápsulas.

SANDIMMUN NEORAL: Cápsulas de gelatina mole contendo 10 mg de ciclosporina - Embalagem com 60 cápsulas.

SANDIMMUN NEORAL: Solução oral contendo 100 mg de ciclosporina/ml - Frasco com 50 ml.

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO

Composição de Sandimmun Neoral

Cada cápsula de 10 mg, 25 mg, 50 mg ou 100 mg contém 10 mg, 25 mg, 50 mg ou 100 mg de ciclosporina para microemulsão.

Excipientes: DL-alfatocoferol, composto de mono, di e triglicérides óleo de milho, óleo de rícino H-polioxetilado, óxido de ferro preto (cápsulas de 25 e 100 mg), dióxido de titânio, glicerol, gelatina e água.

Cada ml da solução contém 100 mg de ciclosporina para microemulsão.

Excipientes: DL-alfatocoferol, álcool, propilenoglicol, composto de mono, di e triglicérides de óleo de milho e óleo de rícino H-polioxetilado.

Informações ao Paciente de Sandimmun Neoral

Por favor, leia este texto cuidadosamente antes de começar a tomar o medicamento. Ele informa sobre as propriedades de SANDIMMUN NEORAL e como usá-lo, porém não substitui as instruções do seu médico. Se você tiver dúvidas ou estiver inseguro, fale com seu médico. As cápsulas devem ser conservadas abaixo de 25°C e a solução oral deve ser protegida do calor (manter abaixo de 30°C) e deve ser utilizada dentro de 2 meses após a abertura do frasco, não manter em geladeira. A data de validade está impressa no cartucho.

Não utilize o produto após a data de validade.

Informe ao seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se está amamentando.

Para que SANDIMMUN é usado? Como age?

Este medicamento é usado após transplante de rim, fígado, pâncreas, coração, pulmão ou medula óssea. Foi demonstrado que inibe as reações do organismo contra os tecidos "estranhos", para evitar rejeição e garantir funcionamento adequado do órgão ou da medula óssea transplantados.

SANDIMMUN NEORAL também é usado para tratamento de algumas formas de uveíte posterior (doença inflamatória de uma das camadas internas do olho),

disfunção séria do rim, conhecida como síndrome nefrótica, artrite reumatóide ativa grave e psoríase grave.

O que você deve saber sobre a dose, como tomá-la e como guardar o produto: Siga a orientação de seu médico respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

SANDIMMUN NEORAL está disponível aos pacientes na forma de cápsulas (que devem ser tomadas inteiras) e de solução (para ser tomada diluída com suco de laranja ou de maçã;

porém, outras bebidas, como refrigerantes, podem ser utilizadas, de acordo com a preferência pessoal). Não use o medicamento se o lacre de alumínio estiver aberto ou se tiver sido removido.

Seu médico prescreveu-lhe a forma mais adequada à sua condição, forneceu-lhe instruções precisas sobre a dosagem e sobre quando tomar o medicamento. O sucesso do tratamento depende muito do cuidado com que você seguir estas instruções. Se surgirem dúvidas, fale com seu médico.

Tome o medicamento exatamente como foi prescrito.

Nunca altere a dosagem por conta própria.

Não pare de tomar o medicamento, a não ser por instrução médica.

Se você se esquecer de tomar uma dose, tome-a logo que se lembrar, a não ser que esteja próximo (menos de 4 horas) da outra dose.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Se você estiver usando a solução oral:

SANDIMMUN NEORAL solução deve ser diluído de preferência com suco de laranja ou de maçã; porém, pode-se usar refrigerantes ou outras bebidas, de acordo com o gosto individual. Deve-se agitar bem, imediatamente antes de tomar a solução. Deve-se evitar a diluição em suco de uva.

A seringa não deve entrar em contato com o diluente. A seringa não deve ser lavada, mas sim enxugada por fora com um lenço de papel seco para remover as gotas restantes da solução.

SANDIMMUN NEORAL solução deve ser utilizado dentro de 2 meses após a abertura do frasco, e protegido do calor (manter abaixo de 30°C) e não manter em geladeira, pois contém componentes oleosos de origem natural que tendem a se solidificar em baixas temperaturas. Abaixo de 20°C pode ocorrer formação gelatinosa que, no entanto, é reversível à temperatura de até 30°C. Pequenos flocos ou ligeira sedimentação podem ainda ser observados. Esses fenômenos não afetam a eficácia e a segurança do produto.

Se estiver usando cápsulas:

As cápsulas devem ser guardadas em temperatura abaixo de 25°C, e mantidas na embalagem em blíster até o momento do uso, ou seja, cobertas com a folha de alumínio.

Quando o blíster é aberto, nota-se o odor característico de SANDIMMUN NEORAL. Isso é normal e não significa que exista algo de errado com o produto. As cápsulas devem ser deglutidas inteiras com um copo de água.

O tratamento com SANDIMMUN NEORAL pode durar de meses a anos.

Que problemas podem ocorrer no tratamento com SANDIMMUN NEORAL?

Podem ocorrer os seguintes efeitos colaterais:

perda de apetite, náusea;

tremor das mãos;

inchaço das gengivas;

aumento do crescimento dos pêlos finos do corpo ou da face.

Como esses efeitos não são graves e geralmente desaparecem quando se reduz a posologia, você não deve preocupar-se, caso desenvolva algum deles. Informe isso ao seu médico na próxima consulta regular.

SANDIMMUN NEORAL em excesso pode alterar o funcionamento normal dos rins ou do fígado. Assim, é muito importante que você se submeta a todas as avaliações recomendadas pelo seu médico. Se você desenvolver qualquer tipo de infecção (febre, dor de garganta, gripe, furúnculos, etc.) ou começar a se sentir indisposto, consulte imediatamente seu médico.

Quando você estiver tomando SANDIMMUN NEORAL, o uso de outros determinados medicamentos pode reduzir ou aumentar sua eficácia e tolerabilidade. Não tome nenhum outro medicamento sem o conselho do seu médico.

Observe também o seguinte:

Informe ao seu médico se estiver grávida ou se ficar grávida durante o tratamento.

Não amamente enquanto estiver usando SANDIMMUN NEORAL.

Somente o médico pode prescrever seu medicamento. Jamais o forneça a outra pessoa.

Mantenha este medicamento em local seguro, onde as crianças não possam alcançá-lo.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

**NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**

Informações Técnicas de Sandimmun Neoral

Farmacodinâmica de Sandimmun Neoral

A ciclosporina é um polipeptídeo cíclico que contém 11 aminoácidos. É um imunossupressor eficaz que prolonga a sobrevivência de transplantes alogênicos de pele, coração, rins, pâncreas, medula óssea, intestino delgado e pulmão em animais. Diversos estudos sugerem que a ciclosporina inibe o desenvolvimento das reações mediadas por células, incluindo-se imunidade a aloenxertos, hipersensibilidade cutânea tardia, encefalomielite alérgica experimental, artrite por adjuvante de Freund, reação enxerto-versus-hospedeiro (GVHD) e também produção de anticorpos timodependentes. No nível celular, inibe a produção e a liberação de linfocinas, inclusive a interleucina 2 (fator de crescimento de células T, TCGF). Ao que parece, a ciclosporina bloqueia 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 algum sobre a função das células fagocitárias. Os pacientes tratados com SANDIMMUN NEORAL 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 NEORAL para prevenir e tratar a rejeição e a GVHD.

Foram também constatados efeitos benéficos da terapia com SANDIMMUN NEORAL em diversas afecções consideradas ou reconhecidas como de origem auto-imune.

#### Farmacocinética

SANDIMMUN NEORAL é uma nova forma farmacêutica do ingrediente ativo ciclosporina, baseada no princípio de microemulsão, que reduz a variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos e proporciona linearidade entre a dose e a exposição à ciclosporina, com um perfil de absorção mais consistente e menor influência da ingestão concomitante de alimentos. A formulação é um pré-concentrado para microemulsão com a qual se observou, em estudos farmacocinéticos e clínicos, que a correlação entre a concentração e a exposição à ciclosporina é muito maior quando a droga é administrada como SANDIMMUN NEORAL do que como SANDIMMUN (ciclosporina na forma farmacêutica convencional). A formação da microemulsão ocorre na presença de água, tanto na forma de bebida como na de fluido gástrico.

Quando se administra SANDIMMUN NEORAL, proporciona-se melhoria da linearidade da dose na exposição à ciclosporina (AUC<sub>b</sub>), perfil de absorção mais consistente e menor influência da ingestão simultânea de alimentos e do ritmo diurno, em comparação com SANDIMMUN. Essas propriedades combinadas produziram variabilidade intrapaciente mais baixa na farmacocinética da ciclosporina e correlação mais forte entre a concentração mínima e a exposição total (AUC<sub>b</sub>). Como consequência dessas vantagens adicionais, o horário de administração de SANDIMMUN NEORAL não precisa mais levar em consideração o horário das refeições. Além disso, SANDIMMUN NEORAL produz uma exposição mais uniforme

à ciclosporina durante todo o dia e de um dia para outro, no esquema de manutenção.

SANDIMMUN NEORAL cápsulas de gelatina mole e SANDIMMUN NEORAL solução são bioequivalentes. Os dados disponíveis indicam que após uma transferência 1:1 de SANDIMMUN para SANDIMMUN NEORAL, as concentrações mínimas no sangue total são comparáveis, permanecendo, portanto, na margem do nível terapêutico mínimo desejado. Em comparação com SANDIMMUN (com um pico de concentração plasmática entre 1 a 6 horas), SANDIMMUN NEORAL é absorvido mais rapidamente (produzindo um  $t_{máx}$  médio 1 hora antes e uma  $C_{máx}$  média 59% mais elevada) e apresenta, em média, biodisponibilidade 29% superior.

A ciclosporina se distribui 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% estão ligados a proteínas, principalmente lipoproteínas.

A ciclosporina é extensivamente biotransformada em aproximadamente 15 metabólitos, não havendo uma via metabólica principal única. A eliminação é principalmente biliar e somente 6% da dose oral são excretados na urina; somente 0,1% é excretado na urina, na forma original.

Existe alta variabilidade de dados registrados sobre a vida média terminal da ciclosporina, conforme o método de ensaio aplicado e a população-alvo. A vida média 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 mutagênicas e teratogênicas em testes adequados.

Somente doses tóxicas acumuladas apresentaram efeitos adversos nos estudos de reprodução em ratos. 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, indicado por um aumento pré-natal e pós-natal de mortalidade e reduzido aumento de peso juntamente com retardo no crescimento. Nos intervalos de doses bem toleradas (doses orais diárias até 17 mg/kg em ratos e até 30 mg/kg em coelhos), a ciclosporina não apresentou efeitos letais embriológicos nem efeitos teratogênicos.

Estudos carcinogênicos foram feitos em fêmeas e machos de ratos e camundongos. No estudo de 78 semanas, em camundongos, com doses de 1, 4 e 16 mg/kg ao dia, a evidência significativa foi a presença de linfomas linfocíticos em fêmeas e a incidência de carcinomas hepatocelulares em machos, com a dose intermediária, excedeu 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 fêmeas e machos, não se observaram 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 troca de cromátides-irmãs (SCE - sister chromatide exchange) induzidas pela ciclosporina, usando-se linfócitos humanos in vitro, indicou efeitos positivos (isto é indução de SCE) com concentrações altas.

Um aumento da incidência de neoplasia é umas das complicações da imunossupressão em receptores de órgãos transplantados. As formas mais comuns de neoplasmas são os linfomas não-Hodgkin e o carcinoma de pele. O risco de neoplasia durante o tratamento com ciclosporina é mais alto do que o normal na população saudável, mas similar à 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 de Sandimmun Neoral

##### 1. Transplantes

###### 1.1. Transplantes de órgãos sólidos:

prevenção da rejeição do enxerto após transplantes alogênicos de rim, fígado, coração, coração-pulmão combinadamente, pulmão ou pâncreas; tratamento da rejeição de transplantes em pacientes que receberam anteriormente outros agentes imunossupressores.

###### 1.2. Transplantes de medula óssea:

prevenção da rejeição do enxerto após transplantes de medula óssea; prevenção ou tratamento da reação enxerto-versus-hospedeiro (GVHD).

#### Posologia e Administração de Sandimmun Neoral

Nota - As doses diárias de SANDIMMUN NEORAL devem ser sempre administradas em duas doses divididas.

#### Posologia

Os limites de dose para administração oral e i.v. fornecidos abaixo servem apenas como guia. É necessário o controle rotineiro dos níveis sanguíneos da ciclosporina; esse controle pode ser realizado por meio de um método RIA baseado em anticorpos monoclonais. Os resultados obtidos servirão como guia para determinação da posologia real requerida por determinado paciente, a fim de se alcançar as concentrações desejadas.

#### Transplante de órgão sólido

Inicialmente, deve-se administrar dose oral de 10 a 15 mg/kg, 12 horas antes da cirurgia, dividida em duas tomadas. Essa dose diária deve ser mantida durante uma a duas semanas após a cirurgia e, em seguida, reduzida gradativamente, de acordo com os níveis sanguíneos, até que se atinja uma dose de manutenção de cerca de 2 a 6 mg/kg divididas em duas doses. Quando SANDIMMUN NEORAL é dado com

outros imunossupressores (por exemplo, com corticosteróides ou como parte de uma terapia medicamentosa tripla ou quádrupla), doses diárias menores (por exemplo, 3 a 6 mg/kg em duas tomadas para o tratamento inicial) podem ser usadas.

### Transplante de medula óssea

A dose inicial deve ser dada na véspera do transplante. Na maioria das vezes, prefere-se a infusão i.v. para essa finalidade e recomenda-se dose de 3 a 5 mg/kg/dia.

Continua-se com infusão nessa dose durante o período imediato pós-transplante, de até 2 semanas, antes de se mudar para a terapia oral de manutenção com SANDIMMUN NEORAL, em dose de cerca de 12,5 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas. A terapia de manutenção deve continuar durante pelo menos 3 meses (de preferência por 6 meses) antes de se diminuir a dose gradativamente até zero, por volta de um ano após o transplante.

Se SANDIMMUN NEORAL for usado para iniciar a terapia, a dose recomendada é de 12,5 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas tomadas, iniciando-se na véspera do transplante.

Doses orais mais elevadas ou administração de tratamento i.v. podem ser necessárias na presença de distúrbios gastrintestinais que possam diminuir a absorção do fármaco.

Em alguns pacientes, ocorre GVHD após a interrupção do tratamento com SANDIMMUN NEORAL. Esses casos geralmente respondem favoravelmente à reintrodução da terapia.

Devem-se usar doses baixas de SANDIMMUN NEORAL para tratar GVHD crônica de natureza leve.

### Uso em Idosos de Sandimmun Neoral

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

### Uso em crianças

A experiência com SANDIMMUN NEORAL em crianças ainda é limitada. No entanto, crianças a partir de 1 ano de idade receberam SANDIMMUN NEORAL 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.

### Administração

As doses diárias de SANDIMMUN NEORAL devem ser sempre administradas em duas doses divididas.

As cápsulas devem ser deglutidas inteiras

A solução deve ser diluída de preferência com suco de laranja ou de maçã; porém, pode-se usar outras bebidas, tais como refrigerantes, de acordo com o gosto individual. Deve-se agitar bem, imediatamente antes de tomar a solução. Pela possível interferência com o sistema enzimático citocromo P450-dependente deve-se evitar a diluição em suco de uva.

A seringa não deve entrar em contato com o diluente. A seringa não deve ser lavada, mas sim enxugada por fora com um lenço de papel seco para remover as gotas restantes da solução.

SANDIMMUN NEORAL solução deve ser utilizado dentro de 2 meses após a abertura do frasco, e protegido do calor (manter abaixo de 30°C) e não manter em geladeira, pois contém componentes oleosos de origem natural que tendem a se solidificar em baixas temperaturas. Abaixo de 20°C pode ocorrer formação gelatinosa que, no entanto, é reversível à temperatura de até 30°C. Pequenos flocos ou ligeira sedimentação podem ainda ser observados. Esses fenômenos não afetam a eficácia e a segurança do produto.

#### Transferência de SANDIMMUN para SANDIMMUN NEORAL

Os dados disponíveis indicam que após uma transferência 1:1 de SANDIMMUN para SANDIMMUN NEORAL, as concentrações mínimas de ciclosporina no sangue total foram comparáveis. Porém, em muitos pacientes, podem ocorrer concentrações máximas (C<sub>máx</sub>) mais altas e exposição (AUC) aumentada ao fármaco. Em pequena porcentagem de pacientes, essas alterações são mais acentuadas e podem ter significado clínico. Sua magnitude depende muito das variações individuais quanto à absorção da ciclosporina de SANDIMMUN usado originalmente, que é reconhecidamente mais variável quanto à biodisponibilidade. Pacientes com níveis mínimos variáveis ou com doses muito altas de SANDIMMUN podem ser absorvedores fracos ou inconsistentes de ciclosporina (por exemplo, pacientes com fibrose cística, pacientes com transplante de fígado com colestase ou pouca secreção biliar e crianças ou certos receptores de rim transplantado), mas podem, na transferência para SANDIMMUN NEORAL tornar-se bons absorvedores. Portanto, nessa população, o aumento da biodisponibilidade da ciclosporina após a conversão 1:1 de SANDIMMUN para SANDIMMUN NEORAL pode ser maior do que a geralmente observada. A dose de SANDIMMUN NEORAL deve, portanto, ser titulada individualmente para valores menores, de acordo com seus níveis mínimos projetados. É preciso ressaltar que a absorção de ciclosporina com SANDIMMUN NEORAL é menos variável e que a correlação entre as concentrações mínimas e a exposição da ciclosporina (em termos da AUC) é mais forte do que com SANDIMMUN. Isso faz com que as concentrações mínimas de ciclosporina no sangue sejam um parâmetro mais forte e mais confiável para o controle terapêutico do fármaco.

Como a transferência de SANDIMMUN para SANDIMMUN NEORAL pode aumentar a exposição ao fármaco, devem-se observar as seguintes regras:

Em receptores de transplante, SANDIMMUN NEORAL deve ser iniciado com a mesma dose diária utilizada anteriormente para SANDIMMUN. As concentrações mínimas de ciclosporina no sangue devem ser monitoradas inicialmente depois de 4 a 7 dias da transferência para SANDIMMUN NEORAL. Além disso, os

parâmetros de segurança clínica, como creatinina sérica e pressão arterial, devem ser monitorados durante os primeiros dois meses após a transferência. Se os níveis sanguíneos mínimos de ciclosporina estiverem além dos limites terapêuticos e/ou se ocorrer piora dos parâmetros de segurança clínica, a posologia deverá ser ajustada de acordo.

Em pacientes com outras indicações, SANDIMMUN NEORAL deve ser iniciado com a mesma posologia diária de SANDIMMUN. Duas, 4 e 8 semanas após a transferência, os níveis séricos de creatinina e a pressão arterial devem ser monitorados. Se os níveis de creatinina ou de pressão arterial excederem significativamente os níveis anteriores à transferência, ou se os níveis séricos de creatinina estiverem mais de 30% acima dos níveis de creatinina anteriores à terapia com SANDIMMUN em mais de uma medição, a dose deverá ser reduzida (veja também "Advertências e precauções especiais"). Se ocorrer toxicidade inesperada ou ineficácia da ciclosporina, os níveis sanguíneos mínimos também deverão ser monitorados.

#### Contra-Indicações de Sandimmun Neoral

SANDIMMUN NEORAL é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade à ciclosporina.

#### Precauções de Sandimmun Neoral

SANDIMMUN NEORAL deve ser prescrito somente por médicos com experiência em terapia imunossupressora e que possam proporcionar seguimento adequado, inclusive exame físico completo regular, medição da pressão arterial e controle dos parâmetros de segurança laboratoriais. Os receptores de transplante que estão recebendo o medicamento devem ser controlados em locais com laboratório adequado e recursos médicos de apoio. O médico responsável pela terapia de manutenção deve receber informação completa para o seguimento do paciente.

Quando SANDIMMUN NEORAL é usado com outros agentes imunossupressores, há risco de imunossupressão excessiva, que pode levar ao aumento da suscetibilidade a infecções e ao possível desenvolvimento de linfomas.

Como complicação freqüente e potencialmente séria, pode ocorrer aumento de creatinina e uréia séricas durante as primeiras semanas de tratamento com SANDIMMUN NEORAL. Essas alterações funcionais são dose-dependentes e reversíveis, respondendo em geral à redução 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 causadas por rejeição crônica. SANDIMMUN NEORAL pode também causar aumentos dose-dependentes e reversíveis da bilirrubina sérica e, ocasionalmente, das enzimas hepáticas. A monitoração cuidadosa dos parâmetros adequados para avaliar-se as funções hepática e renal é necessária.

Valores anormais podem necessitar de redução da dose.

Para monitorar os níveis de ciclosporina no sangue total, dá-se preferência ao uso do anticorpo monoclonal específico (medida da droga original), embora se possa igualmente usar o método HPLC que também mede a droga original. 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 garantir-se uma posologia que proporcione imunossupressão adequada.

Deve-se lembrar também que a concentração de ciclosporina no sangue, plasma ou soro é apenas um dos muitos fatores que contribuem para o estado clínico do paciente. Os resultados, portanto, serviriam somente como orientação para a terapia, no contexto de outros parâmetros laboratoriais e clínicos.

É necessário o controle regular da pressão arterial durante o tratamento com SANDIMMUN NEORAL; no caso de desenvolvimento de hipertensão, deve-se instituir tratamento anti-hipertensivo adequado.

Como em algumas raras ocasiões observou-se que SANDIMMUN NEORAL induz 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.

Pacientes sob tratamento com SANDIMMUN NEORAL devem evitar a ingestão de dietas com alto teor de potássio e não devem ser tratados com medicamentos que contenham potássio ou diuréticos poupadores de potássio.

Como ocasionalmente SANDIMMUN NEORAL causa hipercalemia ou pode agravar a hipercalemia pré-existente, recomenda-se o controle do potássio sérico, especialmente nos pacientes com disfunção renal acentuada.

É necessário cuidado ao se tratar pacientes com hiperuricemia.

Durante o tratamento com SANDIMMUN NEORAL a vacinação pode ser menos eficaz; por isso, deve-se evitar o uso de vacinas vivas atenuadas.

SANDIMMUN NEORAL deve ser mantido fora do alcance de crianças.

#### Gravidez e Lactação de Sandimmun Neoral

A ciclosporina não é teratogênica em animais. No entanto, a experiência com SANDIMMUN NEORAL em mulheres grávidas ainda é limitada. Os dados disponíveis das receptoras de órgãos transplantados indicam que, comparado com a terapia tradicional, o tratamento com SANDIMMUN NEORAL não aumentou o risco de efeitos adversos no curso ou no resultado da gravidez. No entanto, não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e, portanto, SANDIMMUN NEORAL somente deve ser usado na gravidez se o benefício esperado justificar o risco potencial para o feto.

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

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

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

Interações Medicamentosas de Sandimmun Neoral

Deve-se ter cuidado ao se utilizar SANDIMMUN NEORAL juntamente com compostos reconhecidamente nefrotóxicos, como os aminoglicosídeos, a anfotericina B, a ciprofloxacina, o melfalan e a trimetoprima.

Como os medicamentos antiinflamatórios não esteróides podem por si só ter efeito adverso sobre a função renal, a adição dessas drogas à terapia com SANDIMMUN NEORAL ou o aumento da sua posologia devem inicialmente ser acompanhados pelo controle particularmente rigoroso da função renal. Se durante a terapia com SANDIMMUN NEORAL iniciar-se o uso do diclofenaco, deve-se usar inicialmente uma dose de diclofenaco próxima à dose inferior dos limites terapêuticos.

SANDIMMUN NEORAL pode acentuar o potencial da lovastatina e da colchicina de induzir toxicidade muscular, inclusive dor muscular e fraqueza. O uso simultâneo dessas drogas com SANDIMMUN NEORAL deve ser cuidadosamente considerado.

Sabe-se que vários agentes aumentam ou diminuem as concentrações plasmáticas ou sangüíneas da ciclosporina por inibição competitiva ou indução de enzimas hepáticas envolvidas no metabolismo e na excreção da ciclosporina, particularmente o citocromo P450. Os agentes que aumentam as concentrações plasmáticas ou sangüíneas da ciclosporina compreendem o cetoconazol, alguns antibióticos macrolídios, como a eritromicina e a josamicina, a doxicilina, os anticoncepcionais orais, a propafenona e alguns bloqueadores do canal de cálcio, como o diltiazem, a nicardipina e o verapamil.

Como a nifedipina pode causar hiperplasia da gengiva, recomenda-se evitar a nifedipina em pacientes que desenvolverem hipertrofia da gengiva sob tratamento com SANDIMMUN NEORAL. As substâncias que diminuem a concentração sérica ou sangüínea da ciclosporina são os barbitúricos, a carbamazepina, a fenitoína, o metamizol, a rifampicina, a nafcilina, e a sulfadimidina e a trimetoprima por via intravenosa (não por via oral). Se não for possível evitar a administração combinada, é essencial monitorar a concentração plasmática da ciclosporina e efetuar modificações adequadas da posologia de SANDIMMUN NEORAL. Verificou-se que SANDIMMUN NEORAL reduz a depuração da prednisolona e que doses altas de metilprednisolona aumentam as concentrações sangüíneas da ciclosporina.

Reações Adversas de Sandimmun Neoral

Os efeitos colaterais são geralmente dose-dependentes e respondem à redução da dose. Os efeitos colaterais observados com maior frequência são hipertricose, tremor, redução da função renal (veja "Precauções"), hipertensão (particularmente em pacientes com transplantes do coração), disfunção hepática, fadiga, hipertrofia gengival, distúrbios gastrintestinais (anorexia, náusea, vômitos, dor abdominal e diarreia) e sensação de queimação nas mãos e nos pés (geralmente durante a primeira semana de tratamento).

Ocasionalmente, podem ocorrer cefaléias, erupções cutâneas de origem possivelmente alérgica, anemia leve, hipercalemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, aumento de peso, edema, pancreatite, parestesia, convulsões, dismenorréia ou amenorréia reversíveis.

Tem-se relatado raramente câimbras musculares, fraqueza muscular ou miopatia.

Especialmente em pacientes com transplante de fígado, são descritos sinais de encefalopatia, perturbações da visão e do movimento e prejuízo da consciência.

Resta estabelecer se essas alterações são causadas por SANDIMMUN NEORAL, pela doença subjacente ou por outras afecções.

Em casos raros, observou-se trombocitopenia, associada em alguns pacientes a anemia hemolítica microangiopática e insuficiência renal (síndrome hemolítica urêmica).

Têm-se desenvolvido neoplasias e distúrbios linfoproliferativos, porém sua incidência e distribuição são semelhantes às que ocorrem em pacientes sob terapia imunossupressora convencional.

#### Superdosagem de Sandimmun Neoral

A DL50 oral de ciclosporina é de 2329 mg/kg em camundongos, 1480 mg/kg em ratos e > 1000 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.

Não há experiência sobre a superdosagem aguda de SANDIMMUN NEORAL. Pode ocorrer disfunção renal, que deve desaparecer com a retirada do medicamento. Se indicadas, devem ser adotadas medidas gerais de suporte. A eliminação só pode ser conseguida por meio de medidas não específicas, inclusive lavagem gástrica, pois a ciclosporina não é dialisável em quantidade significativa e não é bem eliminada por hemoperfusão com carvão.

## 2. Doenças auto-imunes

Nota - As doses diárias de SANDIMMUN NEORAL devem sempre ser dadas em duas tomadas divididas.

### 2.1. Uveíte endógena

Uveíte intermediária ou posterior ativa que ameaça a visão, de etiologia não infecciosa, quando a terapia convencional não der resultado ou causar efeitos colaterais inaceitáveis.

Uveíte de Behçet com crises inflamatórias repetidas envolvendo a retina.

Sobre "Administração", "Contra-indicações", "Precauções", "Interações", "Reações adversas" e "Superdosagem" consulte as seções correspondentes em "Transplantes".

#### Posologia

Para induzir a remissão recomenda-se a dose inicial de 5 mg/kg/dia administrada por via oral, em duas tomadas divididas, até que se obtenha remissão da inflamação e melhora da acuidade visual. Pode-se aumentar a dose para 7 mg/kg/dia nos casos refratários, por um período de tempo limitado.

Para alcançar remissão inicial ou neutralizar crises inflamatórias oculares pode-se acrescentar tratamento com corticosteróide sistêmico, com doses diárias de 0,2 mg/kg a 0,6 mg/kg de prednisona ou equivalente, caso SANDIMMUN NEORAL apenas não controle suficientemente a situação.

No tratamento de manutenção, deve-se reduzir a dose lentamente, até o nível eficaz mais baixo que, durante a fase de remissão, não deve exceder a 5 mg/kg/dia.

### Advertência

Como SANDIMMUN NEORAL pode prejudicar a função renal, somente pacientes com função renal normal devem ser tratados. É necessário avaliar freqüentemente a função renal e reduzir a dose de SANDIMMUN NEORAL em 25% a 50%, quando a creatinina sérica aumentar mais de 30% em relação ao valor inicial, em mais de uma medição. Essas recomendações se aplicam mesmo que os valores do paciente ainda estejam dentro dos limites normais de laboratório.

### 2.2. Síndrome nefrótica

Síndrome nefrótica esteróide-dependente e esteróide-resistente, em adultos e crianças, pode ser causada por doenças glomerulares, como nefropatia de lesões mínimas, glomeruloesclerose segmentar e focal ou glomerulonefrite membranosa.

SANDIMMUN NEORAL pode ser utilizado para induzir remissões e para mantê-las.

Também pode ser usado para manter remissão induzida pelo esteróide, permitindo a retirada dos esteróides.

Sobre "Administração", "Contra-indicações", "Precauções", "Interações", "Reações adversas" e "Superdosagem" consulte as seções correspondentes em "Transplantes".

### Posologia

Para induzir remissão, a dose diária recomendada, administrada em 2 doses orais divididas, é de 5 mg/kg para adultos e de 6 mg/kg para crianças se, com exceção da proteinúria, a função renal for normal. Em pacientes com função renal prejudicada, a dose inicial não deve exceder 2,5 mg/kg ao dia.

A combinação de SANDIMMUN NEORAL com baixas doses de corticosteróides orais é recomendada se o efeito somente de SANDIMMUN NEORAL não for satisfatório, especialmente em pacientes resistentes aos esteróides.

Na ausência de eficácia após 3 meses de terapia, o tratamento com SANDIMMUN NEORAL deve ser abandonado.

As doses devem ser ajustadas individualmente, de acordo com a eficácia (proteinúria) e a segurança (principalmente a creatinina sérica), mas não devem exceder 5 mg/kg/dia em adultos e 6 mg/kg/dia em crianças.

Para tratamento de manutenção, a dose deve ser reduzida devagar, até a menor dose eficaz.

### Advertência

Como SANDIMMUN NEORAL pode alterar a função renal, é necessário avaliar freqüentemente a função renal e reduzir a dose em 25% a 50% quando a creatinina sérica aumentar mais de 30% em relação ao valor inicial. Pacientes com função renal inicial anormal devem ser inicialmente tratados com 2,5 mg/kg/dia e devem ser controlados cuidadosamente.

Em alguns pacientes, pode ser difícil detectar a disfunção renal induzida por SANDIMMUN NEORAL, em virtude das alterações da função renal relacionadas com a própria síndrome nefrótica. Isso explica por que, em ocasiões raras, foram observadas alterações renais estruturais associadas a SANDIMMUN/SANDIMMUN NEORAL, sem aumentos da creatinina sérica. Deve-se considerar a realização de biópsia renal em pacientes com nefropatia de lesões mínimas esteróide-dependente, se o tratamento com SANDIMMUN NEORAL tiver sido mantido por mais de um ano.

Em pacientes com síndrome nefrótica tratados com imunossupressores (inclusive SANDIMMUN NEORAL), tem sido relatada ocasionalmente a ocorrência de processos malignos (inclusive linfomas de Hodgkin).

### 2.3. Artrite reumatóide

SANDIMMUN NEORAL é indicado para o tratamento da artrite reumatóide ativa grave.

Sobre "Administração", "Contra-indicações", "Precauções", "Interações", "Reações adversas" e "Superdosagem", consulte as seções correspondentes em "Transplantes".

### Posologia

Durante as 6 primeiras semanas de tratamento, a dose recomendada é de 3 mg/kg/dia administrados por via oral em duas tomadas divididas. Se o efeito for insuficiente, a dose diária pode então ser aumentada gradativamente, conforme a tolerabilidade o permitir (veja "Advertência"), mas não deve exceder a 5 mg/kg. Para atingir-se eficácia plena são necessárias até 12 semanas de terapia com SANDIMMUN NEORAL.

Para tratamento de manutenção a dose deve ser ajustada individualmente de acordo com a tolerabilidade.

SANDIMMUN NEORAL pode ser dado em combinação com corticosteróides em baixas doses e/ou com antiinflamatórios não esteróides. SANDIMMUN NEORAL também pode ser combinado com baixa dose semanal de metotrexato em pacientes

que apresentem resposta insuficiente ao metotrexato isoladamente, usando-se inicialmente 2,5 mg/kg de SANDIMMUN NEORAL em duas doses diárias divididas, com a opção de aumentar-se a dose, conforme a tolerabilidade o permitir.

#### Advertência

Pacientes com função renal anormal, hipertensão não controlada, infecções não controladas ou qualquer tipo de processo maligno não devem receber SANDIMMUN NEORAL.

Como SANDIMMUN NEORAL pode alterar a função renal, deve-se estabelecer um nível inicial confiável de creatinina sérica, fazendo-se pelo menos duas determinações antes do tratamento. A creatinina sérica deve ser monitorada a intervalos de 2 semanas durante os 3 primeiros meses de tratamento e, a partir daí, uma vez ao mês. Após 6 meses de terapia, é necessário determinar-se a creatinina sérica a cada 4 a 8 semanas, dependendo da estabilidade da doença, de sua co-medicação e doenças concomitantes. São necessários testes mais freqüentes quando a dose de SANDIMMUN NEORAL for aumentada ou o tratamento concomitante com antiinflamatórios não esteróides for iniciado ou sua posologia for aumentada.

Se a creatinina sérica permanecer aumentada em mais de 30% acima do valor inicial, em mais de uma determinação, a posologia de SANDIMMUN NEORAL deve ser reduzida. Se a creatinina sérica aumentar mais de 50%, é obrigatória a redução da posologia em 50%.

Essas recomendações se aplicam mesmo que os valores do paciente estejam dentro dos limites normais de laboratório. Se a redução da dose não tiver sucesso na redução dos níveis em um mês, o tratamento com SANDIMMUN NEORAL deve ser interrompido.

A interrupção do tratamento pode também se tornar necessária se a hipertensão desenvolvida durante o tratamento com SANDIMMUN NEORAL não puder ser controlada por terapia anti-hipertensiva adequada.

Como ocorre com outros tratamentos imunossupressores prolongados, deve-se ter em mente o aumento do risco de doenças linfoproliferativas. Deve-se ter cuidado especial quando SANDIMMUN NEORAL for usado em combinação com metotrexato.

#### 2.4. Psoríase

SANDIMMUN NEORAL é indicado em pacientes com psoríase grave, nos quais a terapia convencional é ineficaz ou inadequada.

Sobre "Administração", "Contra-indicações", "Precauções", "Interações", "Reações adversas" e "Superdosagem" consulte as seções correspondentes em "Transplantes".

#### Posologia

Em virtude da variabilidade da psoríase, o tratamento deve ser individualizado. Para induzir a remissão, a dose inicial recomendada é de 2,5 mg/kg/dia em duas doses orais divididas.

Se não houver melhora após um mês, a dose diária pode ser aumentada gradativamente, mas não deve exceder a 5 mg/kg. O tratamento deve ser interrompido em pacientes que não obtenham resposta suficiente das lesões psoriáticas no prazo de 6 semanas, na posologia de 5 mg/kg/dia ou quando a dose eficaz não for compatível com as normas de segurança estabelecidas (veja "Advertência").

Doses iniciais de 5 mg/kg/dia são justificadas em pacientes cuja afecção requer melhora rápida. Uma vez obtida resposta satisfatória, pode-se descontinuar SANDIMMUN NEORAL e as recidivas subseqüentes devem ser controladas com a reintrodução de SANDIMMUN NEORAL na dose eficaz anterior. Em alguns pacientes, pode ser necessária terapia de manutenção contínua.

Para tratamento de manutenção, as doses devem ser tituladas individualmente no nível eficaz mais baixo e não devem exceder a 5 mg/kg/dia.

#### Advertência

Pacientes com função renal anormal, hipertensão não controlada, infecções não controladas ou qualquer tipo de processo maligno (veja abaixo) não devem receber SANDIMMUN NEORAL.

Como SANDIMMUN NEORAL pode prejudicar a função renal, deve-se estabelecer um nível inicial confiável de creatinina sérica, através de pelo menos duas determinações antes do tratamento, e deve-se controlar a creatinina sérica a intervalos de 2 semanas, durante os 3 primeiros meses de terapia. Posteriormente, se a creatinina permanecer estável, as determinações deverão realizar-se mensalmente. Se a creatinina sérica aumentar e permanecer aumentada acima de 30% do valor inicial, em mais do que uma determinação, a posologia de SANDIMMUN NEORAL deverá ser reduzida em 25% a 50%. Essas recomendações se aplicam mesmo que os valores do paciente ainda estejam dentro dos limites normais de laboratório. Se a redução da dose não tiver êxito dentro de um mês, o tratamento com SANDIMMUN NEORAL deverá ser descontinuado.

Recomenda-se igualmente a descontinuação da terapia com SANDIMMUN NEORAL caso se desenvolva hipertensão durante o tratamento com SANDIMMUN NEORAL que não possa ser controlada com terapia adequada.

Pacientes idosos devem ser tratados somente em presença de psoríase incapacitante e a função renal deve ser controlada com cuidado especial.

Tem-se relatado o desenvolvimento de processos malignos (em particular na pele) em pacientes psoriáticos em tratamento com SANDIMMUN, assim como com outros tratamentos imunossupressores convencionais. As lesões cutâneas não típicas da psoríase, mas suspeitas de serem malignas ou pré-malignas, devem ser submetidas a biópsia, antes de se iniciar o tratamento com SANDIMMUN NEORAL. Pacientes com alterações malignas ou pré-malignas de pele devem ser tratados com

SANDIMMUN NEORAL somente após tratamento adequado dessas lesões e se não houver outra opção adequada de terapia.

Em alguns pacientes psoriáticos tratados com SANDIMMUN ocorreram distúrbios linfoproliferativos. Esses responderam à imediata descontinuação do medicamento. (Veja também a seção "Reações adversas" em Transplantes.)

Pacientes tratados com SANDIMMUN NEORAL não devem receber simultaneamente irradiação ultravioleta B ou fotoquimioterapia PUVA.

## 2.5 Dermatite atópica

SANDIMMUN NEORAL é indicado a pacientes com dermatite atópica grave, quando for necessária terapia sistêmica.

Sobre "Administração", "Contra-indicações", "Precauções", "Interações", "Reações adversas" e "Superdosagem", veja as seções correspondentes em "Transplantes".

## Posologia

Em virtude da grande variabilidade dessa afecção, o tratamento deve ser individualizado. A variação de dose recomendada é de 2,5 a 5 mg/kg ao dia em duas doses orais divididas. Se uma dose inicial de 2,5 mg/kg ao dia não alcançar resposta satisfatória em duas semanas de terapia, a dose diária pode ser rapidamente aumentada para 5 mg/kg, no máximo. Em casos muito graves, é mais provável que ocorra controle adequado da doença com dose inicial de 5 mg/kg ao dia. Uma vez obtida resposta satisfatória, a dose deve ser gradativamente reduzida e, se possível, SANDIMMUN NEORAL deve ser descontinuado. Recaída subsequente pode ser controlada com tratamento adicional com SANDIMMUN NEORAL.

Embora 8 semanas de tratamento possam ser suficientes para se obter remissão, demonstraram-se a eficácia e a boa tolerabilidade da terapia por até um ano, desde que sejam seguidas as normas de monitoração.

## Advertências e precauções especiais

Pacientes com função renal anormal, hipertensão não controlada, infecções não controladas ou qualquer tipo de processos malignos não devem receber SANDIMMUN NEORAL.

Como SANDIMMUN NEORAL pode prejudicar a função renal, deve-se estabelecer um nível básico confiável de creatinina sérica através de pelo menos duas determinações antes do tratamento, e deve-se controlar a creatinina sérica em intervalos de duas semanas, durante os três primeiros meses da terapia. A partir daí, se a creatinina permanecer estável, as determinações devem ser feitas a intervalos mensais. Se a creatinina sérica aumentar e permanecer aumentada em mais de 30% acima do valor inicial em mais do que uma determinação, a posologia de SANDIMMUN NEORAL deve ser reduzida em 25% a 50%.

Estas recomendações se aplicam mesmo que os valores do paciente ainda estejam dentro dos níveis laboratoriais normais. Se a redução da dose não tiver sucesso na

redução dos níveis de creatinina dentro de um mês, o tratamento com SANDIMMUN NEORAL deve ser descontinuado.

Recomenda-se também a interrupção do tratamento com SANDIMMUN NEORAL caso se desenvolva hipertensão durante o tratamento com SANDIMMUN NEORAL e se ela não puder ser controlada com terapia apropriada. Como até o presente momento a experiência com SANDIMMUN NEORAL em crianças com dermatite atópica ainda é limitada, não se recomenda seu uso nessa população.

Pacientes idosos somente devem ser tratados na presença de dermatite atópica incapacitante e a função renal deve ser monitorada com cuidado especial.

A linfadenopatia benigna está comumente associada com rubores na dermatite atópica e a invariavelmente desaparece de maneira espontânea ou com a melhora geral da doença. A linfadenopatia observada durante o tratamento com ciclosporina deve ser regularmente controlada. A linfadenopatia persistente, apesar da melhora da atividade da doença, deve ser examinada por biópsia, como medida de precaução para assegurar-se a ausência de linfoma.

Deve-se esperar que as infecções por herpes simplex ativo desapareçam antes de iniciar-se o tratamento com SANDIMMUN NEORAL; mas, se ocorrerem durante o tratamento, não são necessariamente razão para se descontinuar o medicamento, a menos que a infecção seja grave. As infecções cutâneas com *Staphylococcus aureus* não são contra-indicação absoluta para a terapia com SANDIMMUN NEORAL, mas devem ser controladas com antibacterianos adequados. A eritromicina oral, que tem o potencial de elevar a concentração plasmática da ciclosporina (veja "Interações" em "Transplantes") deve ser evitada ou, se não houver alternativa, recomenda-se monitorar atentamente os níveis plasmáticos da ciclosporina, a função renal e os efeitos colaterais da ciclosporina.

Em virtude do risco potencial de neoplasia de pele, os pacientes tratados com SANDIMMUN NEORAL devem ser advertidos para evitar exposição excessiva ao sol sem proteção e não devem receber simultaneamente irradiação ultravioleta B ou fotoquimioterapia PUVA.

#### 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 AG, Suíça.

Embalado e distribuído por Novartis Biociências S.A.

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

CGC nº 56.994.502/0098-62

Indústria Brasileira

Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça

Única concessionária no Brasil de Novartis AG, Suíça; resultante da fusão de

Ciba-Geigy e

Sandoz.

BDI 15/11/96