

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Sandimmun 50 mg/ml concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

O concentrado para solução para perfusão contém 50 mg/ml. Cada ampola de 1 ml contém 50 mg de ciclosporina. Cada ampola de 5 ml contém 250 mg de ciclosporina.

Excipientes com efeito conhecido:

Eanol: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml concentrado para solução para perfusão contém cerca de 34% v/v de etanol (27,8% m/v de etanol).

Ricinoleato de macrogolglicerilo / Óleo de rícino de polioxílo 35: 650 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Concentrado oleaginoso, límpido, de coloração castanha-amarelada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Indicações de transplantação:

Transplantação de órgãos sólidos

Prevenção da rejeição do enxerto após transplantação de órgãos sólidos.

Tratamento da rejeição do transplante em doentes submetidos anteriormente a terapêutica com outros agentes imunossupressores.

Transplantação da medula óssea

Prevenção da rejeição do enxerto subsequente ao transplante alogénico da medula óssea e da célula estaminal.

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

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Os intervalos de dose indicados para administração oral destinam-se a servir apenas como orientação.

Sandimmun deve ser apenas prescrito por, ou em colaboração próxima com, um médico com experiência em terapêutica imunossupressora e/ou transplante de órgãos.

Transplantação

Transplantação de órgãos sólidos

A dose recomendada de Sandimmun concentrado para solução para perfusão é de aproximadamente um terço da dose oral correspondente, e é recomendado que os doentes sejam transferidos para a terapêutica oral logo que possível.

Para referência a dose inicial de Sandimmun ou Sandimmun Neoral é 10 a 15 mg/kg dividida em duas administrações que devem ser iniciadas dentro de 12 horas antes da cirurgia. Esta dose deverá ser mantida como dose diária em pós-operatório durante 1 a 2 semanas, sendo gradualmente reduzida de acordo com os níveis sanguíneos segundo protocolos imunossupressivos locais, até que se atinja uma dose de manutenção recomendada de cerca de 2 a 6 mg/kg/dia dividida em 2 administrações.

Quando Sandimmun oral ou Sandimmun Neoral é administrado simultaneamente com outros imunossupressores (por ex., corticosteroides ou como parte de uma terapêutica medicamentosa tripla ou quádrupla) podem ser utilizadas doses menores (por ex., 3 a 6 mg/kg/dia divididos em 2 administrações para o início do tratamento).

Transplantação de medula óssea

A dose inicial deverá ser administrada no dia anterior à transplantação. Na maior parte dos casos Sandimmun concentrado para solução para perfusão é preferível para esta finalidade. A dose intravenosa recomendada é de 3 a 5 mg/kg/dia. A perfusão é mantida nesta dose durante o período pós-transplante imediato até 2 semanas, previamente à alteração para terapêutica oral de manutenção com Sandimmun ou Sandimmun Neoral, numa dose oral diária de cerca de 12,5 mg/kg dividida em 2 administrações.

O tratamento de manutenção deverá ser mantido durante pelo menos 3 meses (de preferência durante 6 meses) antes da redução gradual da dose até zero, cerca de 1 ano após a transplantação.

Se for usado Sandimmun oral ou Sandimmun Neoral para iniciar o tratamento, a dose diária recomendada é de 12,5 a 15 mg/kg dividida em 2 administrações, com início um dia antes da transplantação.

Poderão ser necessárias doses superiores de Sandimmun oral ou Sandimmun Neoral, ou a utilização de terapêutica intravenosa com Sandimmun, no caso de distúrbios gastrointestinais os quais podem reduzir a absorção do fármaco.

Em alguns doentes ocorre doença enxerto-contra-hospedeiro (GVHD) após interrupção do tratamento com ciclosporina, mas normalmente esta situação responde favoravelmente à reintrodução da terapêutica. Nestes casos deve ser administrada por via oral uma dose de carga inicial de 10 a 12,5 mg/kg, seguida de uma administração oral diária da dose de manutenção que foi previamente considerada ser satisfatória. Devem ser utilizadas doses baixas de Sandimmun para tratar a doença enxerto-contra-hospedeiro (GVHD) crónica ligeira.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

Todas as indicações

A ciclosporina sofre uma eliminação renal mínima e a sua farmacocinética não é extensivamente afetada pelo compromisso renal (ver secção 5.2). No entanto, devido ao seu potencial nefrotóxico (ver secção 4.8), recomenda-se monitorização cuidadosa da função renal (ver secção 4.4).

Doentes com compromisso hepático

A ciclosporina é extensivamente metabolizada pelo fígado. Pode-se observar uma diminuição da depuração da ciclosporina de 2 a 3 vezes em doentes com compromisso hepático. Pode ser necessário reduzir a dose em doentes com afeção hepática grave para se manterem os níveis sanguíneos no intervalo alvo recomendado (ver seções 4.4 e 5.2) e é recomendado que os níveis sanguíneos da ciclosporina sejam monitorizados até se atingirem níveis estáveis.

População pediátrica

Estudos clínicos incluíram crianças com mais de 1 ano de idade. Em vários estudos os doentes pediátricos necessitaram e toleraram doses mais elevadas de ciclosporina por kg de peso corporal do que aquelas utilizadas nos adultos.

Não se recomenda o uso de Sandimmun em crianças para indicações não transplantação para além da síndrome nefrótica (ver secção 4.4).

População idosa (com idade igual ou superior a 65 anos)

A experiência com Sandimmun em idosos é limitada.

Nos ensaios clínicos com ciclosporina na artrite reumatóide, doentes com idade igual ou superior a 65 anos são mais suscetíveis de desenvolver hipertensão sistólica durante a terapêutica e de, mais provavelmente, apresentar aumentos da creatinina sérica $\geq 50\%$ em relação aos valores basais após 3 a 4 meses de tratamento.

A seleção da dose para um doente idoso deve ser cuidadosa, iniciando-se normalmente o tratamento com a dose mais baixa do intervalo posológico, refletindo a maior frequência de diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca e de doenças concomitantes ou outras terapêuticas medicamentosas e aumento da suscetibilidade para infecções.

Modo de administração Administração intravenosa

Os tipos de recipientes adequados para a solução para perfusão são mencionados na secção 6.2.

Devido ao risco de anafilaxia (ver secção 4.4), Sandimmun concentrado para solução para perfusão deve ser reservado para doentes transplantados que não possam tomar o medicamento por via oral (por ex., imediatamente após a cirurgia), ou nos quais a absorção de formas orais possa estar diminuída durante episódios de perturbações gastrointestinais. Nestes casos recomenda-se a mudança para a administração oral logo que possível. Outro uso bem estabelecido do concentrado para solução para perfusão consiste no tratamento inicial de doentes que sofreram transplantação de medula óssea.

O concentrado para solução para perfusão deve ser diluído na proporção de 1:20 a 1:100 em soro fisiológico ou glucose a 5% e administrado sob a forma de perfusão i.v. lenta, durante aproximadamente 2 a 6 horas.

Uma vez aberta a ampola, o conteúdo deve ser usado imediatamente. As soluções para perfusão diluídas devem ser rejeitadas ao fim de 24 horas.

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento
Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes de mencionados na secção 6.1.

Associação com produtos contendo Hypericum perforatum (hipericão, erva de S. João) (ver secção 4.5).

A associação com medicamentos que são substratos da glicoproteína-P transportadora de efluxo (gp-P) ou de proteínas transportadoras de anões orgânicos (OATP) e para os quais níveis elevados de concentrações plasmáticas estão associados com acontecimentos graves e/ou que colocam a vida em risco, ex., bosentano, etexilato de dabigatran e aliscireno (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Supervisão médica

Sandimmun deve ser apenas prescrito por médicos experientes em terapêuticas imunossupressoras e que possam realizar um acompanhamento adequado, incluindo

exame físico completo e regular, medição da pressão sanguínea e controlo dos parâmetros laboratoriais de segurança. Os doentes transplantados medicados com este fármaco deverão ser assistidos em instituições com laboratórios e meios médicos de suporte adequados. O médico responsável pela terapêutica de manutenção deverá receber uma informação completa para o seguimento do doente.

Óleo de rícino polioxilo 35 e reações anafilatoïdes

Sandimmun concentrado para solução para perfusão contém óleo de rícino polioxilo 35 que pode provocar reações anafiláticas após a administração intravenosa. Estas reações podem consistir em rubor facial e da parte superior do tórax e edema pulmonar não cardiogénico com perturbações respiratórias agudas, dispneia, sibilose, alterações da pressão sanguínea e taquicardia. Deve por isso ter-se em atenção doentes que já tenham recebido previamente, por via bólus intravenoso ou perfusão, preparações contendo óleo de rícino polioxilo 35 (por ex., preparações contendo Cremophor® EL) ou doentes com predisposição alérgica. Por isso, doentes recebendo Sandimmun concentrado para solução para perfusão devem estar sob observação contínua pelo menos durante 30 minutos após o início da perfusão e depois em intervalos frequentes. Se ocorrer anafilaxia deve interromper-se a perfusão. Deverão estar sempre disponíveis e ao alcance imediato do médico uma solução aquosa de adrenalina a 1:1000 e uma fonte de oxigénio. A administração profilática de um anti-histamínico (bloqueador H1 + H2) antes de Sandimmun concentrado para solução para perfusão pode prevenir a ocorrência de reações anafilatoïdes.

Linfomas e outras neoplasias malignas

Tal como outros imunossupressores, a ciclosporina aumenta o risco de desenvolvimento de linfomas e de outras neoplasias malignas, particularmente cutâneas. O aumento do risco parece estar mais relacionado com o grau e duração da imunossupressão do que com o uso de agentes específicos.

Por este motivo, um regime de tratamento que contenha múltiplos imunossupressores (incluindo a ciclosporina) deve ser utilizado com precaução, já que o mesmo pode provocar doenças linfoproliferativas e tumores de órgãos sólidos, nalguns casos com relatos de mortes.

Devido ao potencial risco de patologias malignas cutâneas, os doentes tratados com Sandimmun, em especial os tratados para a psoríase ou dermatite atópica, devem ser avisados para evitar exposições excessivas ao sol sem proteção e não devem receber concomitantemente irradiações ultravioleta B ou fotoquimioterapia com PUVA.

Infeções

Tal como outros imunossupressores, a ciclosporina predispõe os doentes para o desenvolvimento de uma variedade de infecções de origem bacteriana, fúngica, parasitária ou viral, frequentemente com patogénios oportunistas. Em doentes medicados com ciclosporina foi observada ativação de infecções lactentes por poliomavírus, que podem conduzir a nefropatia associada ao Poliomavírus (NAPV),

especialmente nefropatia por vírus BK (NVBK) ou leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC. Estas situações estão geralmente relacionadas com uma carga imunossupressora total elevada e devem ser consideradas no diagnóstico diferencial em doentes sob imunossupressão que apresentam deterioração da função renal ou sintomas neurológicos. Foram notificados casos graves e/ou fatais. Devem ser usadas estratégias terapêuticas eficazes preventivas particularmente nos doentes sujeitos a terapêutica imunossupressora múltipla de longa duração.

Toxicidade renal

Pode ocorrer um aumento na creatinina e ureia séricas, sendo uma complicaçāo frequente e potencialmente grave da terapêutica com Sandimmun. Estas alterações funcionais são inicialmente reversíveis e dependentes da dose, respondendo geralmente à redução da dose. No tratamento prolongado podem desenvolver-se em alguns doentes alterações renais estruturais (por ex., fibrose intersticial) as quais, nos doentes com transplantes renais, deverão ser diferenciadas daquelas causadas pela rejeição crónica. Como tal, é necessária a monitorização frequente da função renal de acordo com as normas locais para a indicação em questão (ver secções 4.2 e 4.8).

Hepatotoxicidade

Sandimmun pode também provocar um aumento de bilirrubina sérica e das enzimas hepáticas; todavia estas alterações são também dependentes da dose e de caráter reversível (ver secção 4.8). Foram notificados casos de hepatotoxicidade e de lesões hepáticas incluindo colestase, icterícia, hepatite e insuficiência hepática, em doentes tratados com ciclosporina, quer no contexto de notificação espontânea, quer no âmbito de programas de monitorização intensiva pós-comercialização. Muitas destas notificações envolveram doentes com comorbilidades significativas, condições subjacentes e outros fatores de confundimento incluindo complicações infeciosas e medicação concomitante com potencial hepatotóxico. Em algumas situações, principalmente em doentes transplantados, foram notificados casos fatais (ver secção 4.8). É necessária uma monitorização rigorosa dos parâmetros de avaliação da função hepática, podendo estar indicada uma diminuição da dose, caso se verifiquem valores anormais nos mesmos (ver secções 4.2 e 5.2).

População idosa (idade igual ou superior a 65 anos)

Em doentes idosos, a função renal deve ser monitorizada com particular cuidado.

Monitorização dos níveis de ciclosporina (ver secção 4.2)

Quando Sandimmun é utilizado em doentes transplantados, a monitorização de rotina dos níveis sanguíneos de ciclosporina é uma medida de segurança importante. Para monitorização dos níveis de ciclosporina no sangue total prefere-se um método utilizando anticorpos monoclonais específicos (medição da substância ativa), se bem que se possa utilizar o método de cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) o qual também mede a substância ativa. Se se utilizar o plasma ou soro, deverá seguir-se o protocolo padrão de separação (tempo e temperatura). Para monitorização inicial de doentes transplantados hepáticos deverá utilizar-se ou o anticorpo monoclonal

específico ou medições paralelas utilizando ambos os anticorpos monoclonais específico e não específico, de modo a assegurar a posologia que garanta uma imunossupressão adequada.

Hipertensão

Deve efetuar-se regularmente a monitorização da pressão sanguínea durante o tratamento com Sandimmun. No caso de se verificar hipertensão deve instituir-se um tratamento anti-hipertensor adequado. Deve dar-se preferência a um anti-hipertensor que não interfira com a farmacocinética da ciclosporina, ex., isradipina (ver secção 4.5).

Aumento dos lípidos sanguíneos

Dado que foi reportado um ligeiro aumento reversível nos lípidos sanguíneos provocado pelo Sandimmun recomenda-se determinar a lipidemia antes e um mês depois do início do tratamento. No caso da ocorrência de um aumento dos lípidos recomenda-se a restrição do consumo de lípidos e, se adequado, uma redução posológica.

Hipercalemia

A ciclosporina aumenta o risco de hipercalemia, especialmente em doentes com disfunção renal. É necessária precaução quando se coadministra ciclosporina com fármacos poupadões de potássio (por ex., diuréticos poupadões de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), antagonistas dos receptores da angiotensina II) ou fármacos que contêm potássio, bem como em doentes que tenham uma dieta rica em potássio. Nestas situações é recomendado o controlo do nível de potássio.

Hipomagnesemia

A ciclosporina aumenta a depuração do magnésio. Isto pode levar a hipomagnesemia sintomática, especialmente no período peri-transplante. É por isso recomendado o controlo dos níveis séricos de magnésio no período peri-transplante, particularmente na presença de sintomas/sinais neurológicos. Se considerado necessário, devem ser administrados suplementos de magnésio.

Hiperuricemia

Recomenda-se cuidado no tratamento de doentes com hiperuricemia.

Vacinas vivas atenuadas

Durante o tratamento com ciclosporina, a vacinação pode ser menos eficaz. Deve ser evitada a utilização de vacinas vivas atenuadas (ver secção 4.5).

Interações

Recomenda-se precaução quando se coadministra ciclosporina com fármacos que aumentem ou diminuam substancialmente as concentrações plasmáticas da ciclosporina, através da inibição ou indução do CYP3A4 e/ou da glicoproteína-P (ver secção 4.5).

Deve ser monitorizada a toxicidade renal quando se inicia o uso de ciclosporina juntamente com substâncias ativas que aumentam os níveis de ciclosporina ou com substâncias que exibam sinergia nefrotóxica (ver secção 4.5). O estado clínico do doente deve ser cuidadosamente monitorizado. Pode ser necessária a monitorização dos níveis sanguíneos de ciclosporina e o ajuste da dose de ciclosporina.

Deve ser evitado o uso concomitante da ciclosporina e tacrolímus (ver secção 4.5).

A ciclosporina é um inibidor do CYP3A4, da gp-P transportadora de efluxo de vários fármacos e de proteínas transportadoras de anões orgânicos (OATP) e pode aumentar os níveis plasmáticos de outros medicamentos que são substratos desta enzima e/ou transportador. Recomenda-se precaução quando se administra ciclosporina concomitantemente com este tipo de fármacos ou o uso concomitante deve ser evitado (ver secção 4.5). A ciclosporina aumenta a exposição aos inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas). Quando administradas concomitantemente com ciclosporina, a dose de estatinas deve ser reduzida e o uso concomitante de certas estatinas deve ser evitado de acordo com as suas recomendações aprovadas. O tratamento com estatinas necessita de ser suspenso temporariamente ou descontinuado em doentes com sinais e sintomas de miopatia ou naqueles que apresentem fatores de risco que predisponham para lesão renal grave, incluindo insuficiência renal, secundária à rabdomiolise (ver secção 4.5).

Após a administração concomitante de ciclosporina e lercanidipina, a AUC da lercanidipina aumentou três vezes e a AUC da ciclosporina aumentou 21%. Como tal, a associação simultânea de ciclosporina e lercanidipina deve ser evitada. A administração de ciclosporina 3 horas após a lercanidipina não conduziu a nenhuma alteração da AUC da lercanidipina, mas a AUC da ciclosporina aumentou aproximadamente 27%. Como tal, esta associação deve ser administrada com precaução e com um intervalo de pelo menos 3 horas.

Uso pediátrico em indicações que não sejam transplante
Não existe experiência adequada disponível com Sandimmun, exceto no tratamento da síndrome nefrótica. Não pode ser recomendada a sua utilização em crianças com idade inferior a 16 anos em indicações que não sejam transplante, exceto a síndrome nefrótica.

Excipientes especiais: Óleo de rícino polioxilo 35
Sandimmun contém óleo de rícino polioxilo 35, o qual pode causar reações alérgicas graves.

Excipientes especiais: Etanol
Sandimmun contém 278 mg de álcool (etanol) em cada ml que é equivalente a 34,4% v/v. Uma dose de 100 mg de Sandimmun contém 556 mg de etanol, equivalente a

aproximadamente 14 ml de cerveja ou 6 ml de vinho. A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos perceptíveis.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações medicamentosas

Encontram-se descritos de seguida os vários fármacos para os quais há relatos de interações com a ciclosporina, devidamente fundamentadas e consideradas como tendo implicações clínicas.

São conhecidos vários fármacos que aumentam ou diminuem os níveis plasmáticos ou sanguíneos de ciclosporina habitualmente pela inibição ou indução de enzimas envolvidas no metabolismo da ciclosporina, em particular CYP3A4.

A ciclosporina é igualmente um inibidor do CYP3A4, da gp-P transportadora de efluxo de fármacos e da proteína transportadora de anões orgânicos (OATP) e pode aumentar os níveis plasmáticos de medicações concomitantes que são substrato desta enzima e/ou transportador.

Fármacos que reconhecidamente reduzem ou aumentam a biodisponibilidade da ciclosporina: em doentes transplantados é necessário serem realizadas frequentemente determinações dos níveis de ciclosporina e, se necessário, ajustar a dose de ciclosporina especialmente durante a introdução ou descontinuação do fármaco administrado concomitantemente. Em doentes não transplantados a relação entre o nível sanguíneo e os efeitos clínicos não está tão bem estabelecida. Se se administrarem concomitantemente fármacos que reconhecidamente aumentam os níveis de ciclosporina, poderá ser mais adequada a avaliação frequente da função renal e a monitorização cuidadosa dos efeitos adversos relacionados com a ciclosporina, do que a medição dos níveis sanguíneos de ciclosporina.

Fármacos que diminuem os níveis de ciclosporina

Espera-se que todos os indutores da CYP3A4 e/ou gp-P diminuam os níveis de ciclosporina. Exemplos de fármacos que diminuem os níveis de ciclosporina: Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, naftilina, sulfadimidina intravenosa, probucol, orlistato, Hypericum perforatum (hipericão, erva de S. João), ticlopidina, sulfimpirazona, terbinafina, bosentano.

Produtos contendo Hypericum perforatum (hipericão, erva de S. João) não podem ser usados concomitantemente com Sandimmun devido ao risco de diminuição dos níveis sanguíneos da ciclosporina e consequentemente redução do efeito (ver secção 4.3).

Rifampicina induz o metabolismo intestinal e hepático da ciclosporina. Pode ser necessário aumentar a dose de ciclosporina 3 a 5 vezes durante a coadministração.

O octreotido diminui a absorção oral de ciclosporina e pode ser necessário um aumento de 50% da dose de ciclosporina ou uma passagem para a administração intravenosa.

Fármacos que aumentam os níveis de ciclosporina

Todos os inibidores do CYP3A4 e/ou da gp-P podem aumentar os níveis da ciclosporina. Exemplos:

Nicardipina, metoclopramida, contraceptivos orais, metilprednisolona (dose elevada), allopurinol, ácido cólico e derivados, inibidores da protease, imatinib, colquicina, nefazodona.

Antibióticos macrólidos: A eritromicina pode aumentar a exposição da ciclosporina 4 a 7 vezes, resultando algumas vezes em nefrotoxicidade. Foi notificado que a claritromicina duplica a exposição da ciclosporina. Azitromicina aumenta os níveis da ciclosporina em cerca de 20%.

Antifúngicos: Cetoconazol, fluconazol, itraconazol e voriconazol podem mais do que duplicar a exposição da ciclosporina.

O verapamilo aumenta a concentração sanguínea da ciclosporina em 2 a 3 vezes.

A coadministração com telaprevir origina aproximadamente um aumento de 4,64 vezes na exposição da dose normalizada de ciclosporina (AUC).

A amiodarona aumenta substancialmente a concentração plasmática da ciclosporina concomitantemente com um aumento da creatinina sérica. Esta interação pode ocorrer por um longo período de tempo após a interrupção da amiodarona, devido ao seu tempo de semivida longo (cerca de 50 dias).

Foi notificado que o danazol aumenta a concentração sanguínea de ciclosporina em aproximadamente 50%.

O diltiazem (em doses de 90 mg/dia) pode aumentar a concentração sanguínea de ciclosporina até 50%.

O imatinib pode aumentar a exposição da ciclosporina e a Cmax em cerca de 20%.

Canabidiol (inibidor da gp-P): Foram notificados aumentos dos níveis sanguíneos de outro inibidor da calcineurina durante a utilização concomitante com canabidiol. Esta interação pode ocorrer devido à inibição do efluxo da gp-P intestinal, levando a um aumento da biodisponibilidade do inibidor da calcineurina. Assim, a ciclosporina e o canabidiol devem ser coadministrados com precaução, monitorizando atentamente os efeitos indesejáveis. Em receptores de transplante, monitorizar as concentrações mínimas de ciclosporina no sangue total e ajustar a dose de ciclosporina, se necessário. Em doentes não transplantados, deve ser considerada a monitorização dos níveis sanguíneos de ciclosporina, com ajuste da dose, se necessário (ver secções 4.2 e 4.4).

Interação com alimentos

Foi notificado que a ingestão concomitante de toranja e sumo de toranja aumenta a biodisponibilidade da ciclosporina.

Associações com risco aumentado de nefrotoxicidade

Deve ser tomada precaução quando se utiliza ciclosporina juntamente com outros fármacos que apresentam sinergia nefrotóxica, tais como aminoglicosídos (incluindo gentamicina, tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprim (+ sulfametoazol); derivados do ácido fíbrico (por ex. bezafibrato, fenofibrato), AINE (incluindo diclofenac, naproxeno, sulindac); melfalano; antagonistas dos receptores H₂ da histamina (por ex., cimetidina, ranitidina); metotrexato (ver secção 4.4).

Durante o uso concomitante de um fármaco que exiba sinergia nefrotóxica, deve ser realizada monitorização cuidadosa da função renal. Se ocorrer compromisso renal significativo, deve ser reduzida a dose do medicamento que é coadministrado ou deve ser considerado outro tratamento alternativo.

O uso concomitante da ciclosporina e de tacrolímus deve ser evitado devido ao risco de nefrotoxicidade e de interação farmacocinética através do CYP3A4 e/ou gp-P (ver secção 4.4).

Impacto do tratamento com antivirais de ação direta

A farmacocinética da ciclosporina pode ser afetada por alterações na função hepática durante o tratamento com antivirais de ação direta, relacionadas com a depuração do vírus da hepatite C. É necessária uma monitorização rigorosa e possível ajuste da dose da ciclosporina para garantir a continuação da sua eficácia.

Efeitos da ciclosporina em outros medicamentos

A ciclosporina é um inibidor do CYP3A4, da gp-P transportadora de efluxo de vários fármacos (gp-P) e de proteínas transportadoras de aníons orgânicos (OATP). A coadministração de fármacos que são substratos do CYP3A4, gp-P e OATP com a ciclosporina pode aumentar os níveis plasmáticos de medicamentos concomitantes que são substratos desta enzima e/ou transportador.

De seguida estão listados alguns exemplos:

A ciclosporina pode diminuir a depuração da digoxina, colquicina, inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) e etoposido. Se algum destes medicamentos é usado concomitantemente com a ciclosporina, é necessária uma observação clínica cuidadosa de modo a permitir a deteção precoce de manifestações tóxicas dos fármacos, seguida por redução das suas doses ou sua descontinuação. Quando administradas concomitantemente com ciclosporina, a dose de estatinas deve ser reduzida e o uso concomitante de certas estatinas deve ser evitado de acordo com as suas recomendações aprovadas. Estão resumidas na Tabela 1 as alterações de exposição com estatinas

usadas frequentemente. A terapêutica com estatinas necessita de ser temporariamente suspensa ou descontinuada em doentes com sinais e sintomas de miopatia ou naqueles com fatores de risco predisponentes para danos renais graves, incluindo insuficiência renal, secundária a abdomiólise.

Tabela 1 Resumo das alterações da exposição das estatinas frequentemente usadas com ciclosporina

Estatina	Doses disponíveis	Alteração na exposição à ciclosporina (nº de vezes)
Atorvastatina	10-80 mg	8-10
Sinvastatina	10-80 mg	6-8
Fluvastatina	20-80 mg	2-4
Lovastatina	20-40 mg	5-8
Pravastatina	20-80 mg	5-10
Rosuvastatina	5-40 mg	5-10
Pitavastatina	1-4 mg	4-6

Recomenda-se precaução quando se administra ciclosporina concomitantemente com lercanidipina (ver secção 4.4).

Após a administração concomitante da ciclosporina e do aliscireno, um substrato da gp-P, a Cmax do aliscireno aumentou em aproximadamente 2,5 vezes e a AUC (área sob a curva) em aproximadamente 5 vezes. No entanto, o perfil farmacocinético da ciclosporina não se alterou significativamente. A administração concomitante da ciclosporina e aliscireno não é recomendada (ver secção 4.3).

A administração concomitante de etexilato de dabigatrano não é recomendada devido à ação inibitória da ciclosporina na gp-P (ver secção 4.3).

A administração concomitante da nifedipina com a ciclosporina pode originar um aumento da taxa de hiperplasia gengival comparativamente com a observada quando a ciclosporina é administrada isoladamente.

Verificou-se que o uso concomitante de diclofenac e ciclosporina resulta num aumento significativo na biodisponibilidade do diclofenac, com a possível consequência de insuficiência renal reversível. O aumento da biodisponibilidade do diclofenac é mais provavelmente causado por uma redução do seu elevado efeito de primeira passagem. Se forem administrados AINE com um efeito de primeira passagem baixo (por ex., ácido acetilsalicílico) concomitantemente com ciclosporina, não se espera um aumento na sua biodisponibilidade.

Foram observadas elevações da creatinina sérica nos estudos usando everolímus ou sirolímus em combinação com a dose total de ciclosporina na forma de microemulsão. Este efeito é frequentemente reversível com a redução da dose de ciclosporina. O everolímus e o sirolímus apenas têm uma influência menor na farmacocinética da ciclosporina. A coadministração de ciclosporina aumenta significativamente os níveis sanguíneos de everolímus e sirolímus.

É necessária precaução quando se coadministra ciclosporina com fármacos poupadões de potássio (por ex., diuréticos poupadões de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas dos receptores da angiotensina II) ou fármacos que contêm potássio uma vez que tal pode levar a um aumento significativo do potássio sérico (ver secção 4.4).

A ciclosporina pode aumentar as concentrações plasmáticas da repaglinida e, como tal, aumentar o risco de hipoglicemia.

A administração concomitante de bosentano e ciclosporina em voluntários saudáveis aumenta a exposição do bosentano em várias vezes e houve uma diminuição de 35% na exposição da ciclosporina. A administração concomitante da ciclosporina com o bosentano não é recomendada (ver acima a subsecção “Medicamentos que diminuem os níveis de ciclosporina” e secção 4.3).

A administração de várias doses de ambrisentano e de ciclosporina em voluntários saudáveis originou um aumento de aproximadamente 2 vezes da exposição do ambrisentano, enquanto que a exposição da ciclosporina aumentou marginalmente (aproximadamente 10%).

Um aumento significativo da exposição a antibióticos antraciclinas (ex., doxorrubicina, mitoxantrona, daunorrubicina) foi observado em doentes oncológicos com a administração intravenosa concomitante de antibióticos antraciclinas com doses muito elevadas de ciclosporina.

Durante o tratamento com ciclosporina, a vacinação pode ser menos eficaz e deve ser evitada a vacinação com vacinas vivas atenuadas.

Interações que resultam na diminuição dos níveis de outros fármacos
A administração concomitante de ciclosporina e micofenolato de sódio ou micofenolato de mofetil em doentes transplantados pode diminuir a exposição média do ácido micofenólico em 20-50% quando comparado com outros imunossupressores. Esta informação deve ser tida em consideração, especialmente em caso de interrupção ou descontinuação da terapêutica com ciclosporina.

A coadministração de uma dose única de ciclosporina (200 mg ou 600 mg) com uma dose única de eltrombopag (50 mg) diminui a AUCinf plasmática do eltrombopag em 18% a 24% e a Cmax em 25% a 39%. É permitido o ajuste da dose de eltrombopag

durante o tratamento com base na contagem de plaquetas do doente. A contagem de plaquetas deve ser monitorizada pelo menos semanalmente durante 2 a 3 semanas quando o eltrombopag é coadministrado com ciclosporina. A dose de eltrombopag pode ter de ser aumentada com base nestas contagens de plaquetas.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos clínicos adequados ou bem controlados em mulheres grávidas que utilizam ciclosporina. Existe uma quantidade moderada de dados sobre a utilização de ciclosporina em doentes grávidas resultantes da experiência pós-comercialização, incluindo registos de transplantação e literatura publicada, com a maioria dos casos disponíveis em recetoras de transplante. Mulheres grávidas sob terapêutica imunossupressora, após transplante, incluindo a ciclosporina e regimes contendo ciclosporina, estão em risco de parto prematuro (<37 semanas).

Estudos de desenvolvimento embriofetal (EFD) em ratos e coelhos com ciclosporina revelaram toxicidade embriofetal em doses inferiores à dose humana máxima recomendada (DHMR) com base na área de superfície corporal (ASC) (ver secção 5.3).

Sandimmun não deve ser usado durante a gravidez exceto se os potenciais benefícios para a mãe excederem o risco potencial para o feto. A quantidade de etanol nas formulações de Sandimmun também deve ser tida em consideração em mulheres grávidas (ver secção 4.4).

Dados publicados do National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR), descreveram os resultados da gravidez em recetoras do sexo feminino de transplantes de rim (482), fígado (97) e coração (43) que receberam ciclosporina. Os dados indicaram gestações bem-sucedidas com uma taxa de nados-vivos de 76% e 76,9%, e 64% em recetoras de transplante de rim, fígado e coração, respectivamente. O parto prematuro (< 37 semanas) foi notificado em 52%, 35% e 35% das recetoras de transplante renal, hepático e cardíaco, respetivamente.

As taxas de abortos espontâneos e malformações congénitas graves foram notificadas como sendo comparáveis às taxas observadas na população em geral. Não foi possível excluir um potencial efeito direto da ciclosporina na hipertensão materna, pré-eclampsia, infecções ou diabetes, dadas as limitações inerentes aos registos e à notificação de segurança pós comercialização.

Está disponível um número limitado de observações em crianças expostas à ciclosporina in utero, até uma idade de aproximadamente 7 anos. A função renal e a pressão arterial nestas crianças eram normais.

Amamentação

A ciclosporina é excretada no leite. As mães submetidas a tratamento com Sandimmun não devem amamentar devido ao potencial que Sandimmun possui de causar reações adversas graves em lactentes/crianças. Deve ser tomada a decisão de não amamentar ou de não tomar o medicamento tendo em conta o benefício da amamentação para o recém-nascido/lactente e a importância do medicamento para a mãe.

Dados limitados mostraram que a razão leite/concentração sanguínea materna de ciclosporina estava no intervalo de 0,17 a 1,4. Com base na ingestão de leite infantil, a dose estimada mais elevada de ciclosporina ingerida pelo lactente totalmente amamentado foi de aproximadamente 2% da dose ajustada ao peso materno.

O teor de etanol das formulações de Sandimmun também deve ser tido em conta em mulheres a amamentar (ver secção 4.4).

Fertilidade

Existem dados limitados acerca do efeito de Sandimmun na fertilidade humana (ver secção 5.3). Não foram observados efeitos adversos na fertilidade em ratos machos e fêmeas até 15 mg/kg/dia (abaixo da MRHD com base na ASC) (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Sandimmun pode causar perturbações neurológicas e visuais (ver secção 4.8). Os efeitos de Sandimmun sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas podem ser moderados. Devem ser tomadas precauções ao conduzir um veículo a motor ou utilizar máquinas.

Não foram estudados os efeitos de Sandimmun sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As principais reações adversas observadas em ensaios clínicos e associadas à administração de ciclosporina incluem disfunção renal, tremor, hirsutismo, hipertensão, diarreia, anorexia, náuseas e vômitos.

Muitos dos efeitos secundários associados com a terapêutica com ciclosporina são dependentes da dose e respondem a uma redução da dose. Nas várias indicações, o espectro global de efeitos secundários é essencialmente o mesmo; existem contudo, diferenças na incidência e gravidade. Como consequência de doses iniciais mais elevadas e de terapêutica de manutenção mais prolongada após transplantação, os efeitos adversos em doentes transplantados são mais frequentes e habitualmente mais graves, do que em doentes tratados para outras indicações.

Foram observadas reações anafilatoïdes após a administração intravenosa (ver secção 4.4).

Infeções e infestações

Doentes sob terapêutica imunossupressora, incluindo a ciclosporina e regimes que contenham ciclosporina, apresentam risco elevado de infeções (virais, bacterianas, fúngicas, parasitárias) (ver secção 4.4). Podem ocorrer tanto infeções generalizadas e localizadas. Infeções pré-existentes podem também ser agravadas e a reativação de infeções associadas ao poliomavírus podem originar nefropatia associada ao Poliomavírus (NAPV), ou leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) associada ao vírus JC. Foram notificados casos graves e/ou fatais.

Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos) Doentes sob terapêutica imunossupressora, incluindo a ciclosporina e regimes que contêm ciclosporina, apresentam risco aumentado de desenvolverem linfomas ou doenças linfoproliferativas e outras neoplasias malignas, particularmente da pele. A frequência destas neoplasias malignas aumenta com a intensidade e a duração da terapêutica (ver secção 4.4). Algumas neoplasias malignas podem ser fatais.

Resumo tabular das reações adversas de ensaios clínicos

As reações adversas provenientes de ensaios clínicos (Tabela 2) estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. Em cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas estão ordenadas por frequência, sendo as primeiras as mais frequentes. Em cada grupo de frequência, as reações adversas estão listadas segundo ordem decrescente do seu grau de gravidade. Adicionalmente a categoria de frequência correspondente a cada reação adversa é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Reações adversas de ensaios clínicos

Doenças do sangue e do sistema linfático

Frequentes	Leucopenia
Pouco frequentes	Trombocitopenia, anemia
Raros	Síndrome hemolítica urémica, anemia hemolítica microangiopática
Desconhecido*	Microangiopatia trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica

Doenças do metabolismo e da nutrição

Muito frequentes	Hiperlipidemia
Frequentes	Hiperglicemia, anorexia, hiperuricemia, hipercaliemia, hipomagnesemia

Doenças do sistema nervoso

Muito frequentes	Tremor, cefaleias
Frequentes	Convulsões, parestesia
Pouco frequentes	Encefalopatia incluindo Síndrome de Encefalopatia Posterior

	Reversível (SEPR), sinais e sintomas tais como convulsões, confusão, desorientação, diminuição da capacidade de resposta, agitação, insónia, perturbações visuais, cegueira cortical, coma, paresia e ataxia cerebelosa
Raros	Polineuropatia motora
Muito raros	Edema do disco ótico, incluindo papiloedema, com possível perturbação da visão secundária a hipertensão intracraniana benigna
Desconhecido*	Enxaqueca
Afeções do ouvido e do labirinto	
Desconhecido*	Perda auditiva#
Vasculopatias	
Muito frequentes	Hipertensão
Frequentes	Rubor
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Náuseas, vômitos, desconforto/dor abdominal, diarreia, hiperplasia gengival, úlcera péptica
Raros	Pancreatite
Afeções hepatobiliares	
Frequentes	Função hepática alterada (ver secção 4.4)
Desconhecido*	Hepatotoxicidade e lesão hepática incluindo colestase, icterícia, hepatite e insuficiência hepática com alguns resultados fatais (ver secção 4.4)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes	Hirsutismo
Frequentes	Acne, hipertricose
Pouco frequentes	Erupções cutâneas alérgicas
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	Mialgia, cãibras musculares
Raros	Fraqueza muscular, miopatia
Desconhecido*	Dor nas extremidades inferiores
Doenças renais e urinárias	
Muito frequentes	Disfunção renal (ver secção 4.4)
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Raros	Perturbações menstruais, ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Pirexia, fadiga
Pouco frequentes	Edema, aumento de peso

* Reações adversas durante o período pós-comercialização em que a frequência de RAM não é conhecida devido à não existência de um denominador real.

Na fase de pós-comercialização foram notificados casos de perda auditiva em doentes que apresentam níveis elevados de ciclosporina.

Outras reações adversas medicamentosas notificadas durante o período pós-comercialização

Foram notificados casos solicitados e espontâneos de hepatotoxicidade e de lesões hepáticas incluindo colestase, icterícia, hepatite e insuficiência hepática, em doentes tratados com ciclosporina. Muitas destas notificações envolveram doentes com comorbilidades significativas, condições subjacentes e outros factores de confundimento, incluindo complicações infeciosas, bem como doentes com medicação concomitante com potencial hepatotóxico. Em alguns casos, principalmente em doentes transplantados, foram notificados casos fatais (ver secção 4.4).

Nefrotoxicidade aguda e crónica

Doentes a receber terapêuticas com inibidores da calcineurina (CNI), incluindo ciclosporina e regimes que contêm ciclosporina, apresentam risco aumentado de nefrotoxicidade aguda ou crónica. Foram notificados casos em ensaios clínicos e durante período pós-comercialização associados ao uso de Sandimmun. Casos de nefrotoxicidade aguda relataram distúrbios de homeostase iônica, tal como hipercaliemia, hipomagnesemia e hiperuricemias. Notificações de casos de alterações morfológicas crónicas incluíram hialinose arteriolar, atrofia tubular e fibrose intersticial (ver secção 4.4).

Dor nas extremidades inferiores

Foram reportados casos isolados de dor nas extremidades inferiores em associação com a ciclosporina. A dor nas extremidades inferiores foi também indicada como parte da Síndrome da Dor Induzida por Inibidores da Calcineurina (CIPS).

População pediátrica

Os ensaios clínicos incluíram crianças a partir de 1 ano de idade que utilizaram uma dosagem de ciclosporina padrão com perfil de segurança comparável ao dos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado abaixo.

Sítio da internet:

<http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A DL50 da ciclosporina por via oral é de 2.329 mg/kg no ratinho, 1.480 mg/kg no rato e >1.000 mg/kg no coelho. A DL50 por via intravenosa é de 148 mg/kg no ratinho, 104 mg/kg no rato e 46 mg/kg no coelho.

Sintomas

A experiência com sobredosagem aguda com Sandimmun é limitada. Foram toleradas doses orais de ciclosporina até 10 g (cerca de 150 mg/kg) com consequências clínicas minor, tais como vômitos, sonolência, cefaleias, taquicardia e, em alguns doentes, compromisso da função renal reversível moderadamente grave. No entanto, foram notificados sintomas de intoxicação graves após sobredosagem parentérica accidental com ciclosporina em recém-nascidos prematuros.

Tratamento

Em todos os casos de sobredosagem, devem ser adotadas medidas gerais de suporte e deve ser iniciado tratamento sintomático. A indução do vômito e a lavagem gástrica podem ser úteis nas primeiras horas após a toma oral. A ciclosporina não é dialisável de modo significativo, nem é eliminada através de hemoperfusão com carvão ativado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS:

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.3 - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores, Imunomoduladores, código ATC: L04AD01

A ciclosporina (também conhecida como ciclosporina A) é um polipeptídeo cíclico, composto por 11 aminoácidos. É um potente agente imunossupressor que em animais prolonga a sobrevivência de transplantes alógenicos de pele, coração, rim, pâncreas, medula óssea, intestino delgado ou pulmões. Estudos sugerem que a ciclosporina inibe o desenvolvimento de reações mediadas por células, incluindo a imunidade ao aloenxerto, hipersensibilidade cutânea retardada, encefalomielite alérgica experimental, artrite por adjuvante de Freund, doença enxerto-contra-hospedeiro e também a produção de anticorpos dependentes de células - T. Ao nível celular inibe ainda a produção e liberação de linfoquininas, incluindo a interleucina 2 (fator de crescimento das células T, TCGF). A ciclosporina parece bloquear os linfócitos em repouso nas fases G0 ou G1 do ciclo celular e inibe a liberação de linfocinas mediada por抗ígenos pelas células T ativadas.

Todos os dados existentes sugerem que a ciclosporina atua específica e reversivelmente sobre os linfócitos. Ao contrário dos citostáticos, não diminui a hematopoiése nem exerce qualquer efeito sobre a função das células fagocitárias.

Têm sido realizadas com sucesso transplantações de medula e de órgãos no ser humano, utilizando ciclosporina para prevenir e tratar a rejeição e a doença enxerto-contra-hospedeiro. A ciclosporina tem sido usada com sucesso em doentes com transplante hepático, tanto positivos como negativos para o vírus da Hepatite C (VHC). Os efeitos benéficos do tratamento com ciclosporina foram igualmente demonstrados em várias situações que se sabe, ou se considera, serem de origem autoimune.

População pediátrica: A ciclosporina demonstrou ser eficaz na síndrome nefrótica esteroide dependente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

A ciclosporina distribui-se em grande parte fora do compartimento sanguíneo com um volume médio aparente de distribuição de 3,5 l/kg. No sangue, são detetáveis 33 a 47% no plasma, 4 a 9% nos linfócitos, 5 a 12% nos granulócitos e 41 a 58% nos eritrócitos. No plasma, cerca de 90% está ligado às proteínas, sobretudo às lipoproteínas.

Biotransformação

A ciclosporina é intensamente biotransformada em cerca de 15 metabolitos. A metabolização ocorre maioritariamente no fígado via citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e as vias principais de metabolismo consistem na mono- e dihidroxilação e N-demetação em várias posições da molécula. Todos os metabolitos conhecidos até à data contêm a estrutura peptídica intacta do composto original; alguns apresentam atividade imunossupressora fraca (até um décimo da do fármaco inalterado).

Eliminação

Existe uma grande variabilidade nos dados descritos para o tempo de semi-vida terminal da ciclosporina dependendo do método de doseamento aplicado e da população em estudo. O tempo de semivida terminal variou de 6,3 horas em voluntários saudáveis a 20,4 horas em doentes com doença hepática grave. A eliminação é principalmente biliar, com apenas 6% de uma dose oral excretada na urina, e com menos de 1% na forma inalterada (ver secções 4.2 e 4.4). A semivida de eliminação em doentes que sofreram transplantação renal foi de aproximadamente 11 horas, variando entre 4 e 25 horas.

Populações especiais

Doentes com compromisso renal

Num estudo realizado com doentes com insuficiência renal terminal, a depuração sistémica foi, aproximadamente dois terços da depuração sistémica média em doentes

com rins que apresentam um funcionamento normal. Menos de 1% da dose administrada é eliminada através de diálise.

Doentes com compromisso hepático

Pode ser observado um aumento de aproximadamente 2 a 3 vezes na exposição à ciclosporina em doentes com compromisso hepático. Num estudo realizado em doentes com doença hepática grave com cirrose comprovada por biópsia, o tempo de semivida terminal foi de 20,4 horas (intervalo que varia entre 10,8 a 48,0 horas) comparativamente a 7,4 a 11,0 horas em indivíduos saudáveis.

População pediátrica

Os dados farmacocinéticos de doentes pediátricos que receberam Sandimmun Neoral ou Sandimmun é muito limitada. Em 15 doentes transplantados renais com idade compreendida entre os 3-16 anos, a depuração da ciclosporina no sangue total após administração intravenosa de Sandimmun foi de $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (método: Ciclo-trac específico RIA). Num estudo com 7 doentes transplantados renais com idade entre os 2-16 anos, a depuração da ciclosporina variou de 9,8-15,5 ml/min/kg. Em 9 doentes transplantados hepáticos com idades entre os 0,65-6 anos, a depuração foi de $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (método: HPLC). Comparativamente com as populações de adultos transplantados, as diferenças de biodisponibilidade entre Sandimmun Neoral e Sandimmun em pediatria são comparáveis às observadas nos adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A ciclosporina por via oral (até 300 mg/kg/dia) não evidenciou efeitos teratogénicos em ratos e coelhos. A ciclosporina foi embriotóxica e fetotóxica, conforme indicado pela redução do peso fetal juntamente com os respetivos atrasos esqueléticos. Os NOEL estão abaixo da dose humana máxima recomendada (MRHD) com base na área de superfície corporal (ASC). As fêmeas de rato grávidas, que receberam 6 e 12 mg/kg/dia de ciclosporina por via intravenosa (abaixo da MRHD com base na ASC), tinham fetos com uma incidência aumentada de defeito no septo ventricular.

Em dois estudos publicados, coelhos expostos à ciclosporina in utero (10 mg/kg/dia, por via subcutânea) demonstraram um número reduzido de nefrónios, hipertrofia renal, hipertensão sistémica e insuficiência renal progressiva até às 35 semanas de idade.

Estes achados não foram demonstrados noutras espécies animais e a sua relevância para os humanos é desconhecida. Num estudo de desenvolvimento peri e pós-natal em ratos, a ciclosporina aumentou a mortalidade pré e pós-implantação das crias e reduziu o ganho de peso corporal das crias sobreviventes na dose mais elevada de 45 mg/kg/dia. O NOEL é inferior ao MRHD com base na BSA.

Num estudo de fertilidade em ratos, não foram observados efeitos adversos na fertilidade e reprodução até 15 mg/kg/dia (abaixo da MRHD baseada na ASC) em ratos machos e fêmeas.

A ciclosporina foi testada em vários testes para genotoxicidade in vitro e in vivo sem evidência de potencial mutagénico relevante.

Foram efetuados estudos de carcinogenicidade no ratinho e rato macho e fêmea. Num estudo no ratinho com a duração de 78 semanas, com doses de 1, 4 e 16 mg/kg por dia evidenciou-se uma tendência estatisticamente significativa nas fêmeas para linfomas linfocíticos, e a incidência de carcinomas hepatocelulares nos machos tratados com as doses intermédias excedeu significativamente a dos valores de controlo. Num estudo conduzido no rato com a duração de 24 meses com doses de 0,5; 2 e 8 mg/kg por dia, os adenomas dos ilhéus das células pancreáticas excederam significativamente os do grupo controlo para o nível de dose inferior. Os carcinomas hepatocelulares e os adenomas dos ilhéus das células pancreáticas não dependeram da dose.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS:

6.1 Lista dos excipientes

Etanol anidro,
Ricinoleato de macrogolglicerilo/Óleo de rícino polioxilo 35

6.2 Incompatibilidades

Sandimmun concentrado para solução para perfusão contém ricinoleato de macrogolglicerilo/óleo de rícino polioxilo 35 que pode causar remoção do ftalato do PVC. Se disponível, devem utilizar-se recipientes de vidro para a perfusão. Frascos de plástico devem usar-se apenas se cumprirem com os requisitos da atual Farmacopeia Europeia para "recipientes de plástico estéreis para sangue e componentes do sangue humano" ou "recipientes estéreis de cloreto de polivinilo plastificados para sangue e componentes do sangue humano". Os recipientes e as tampas devem estar isentos de óleo de silicone e substâncias gordas.

6.3 Prazo de validade

4 anos

Utilizar imediatamente após a primeira abertura da ampola.

Utilizar imediatamente após diluição ou conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C) durante 24 horas, a não ser que a diluição tenha sido efetuada sob condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Para condições de conservação após diluição e primeira abertura do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro incolor (tipo I) de 1 ml e 5 ml.

Embalagem de 10 ampolas de 1 ml.

Embalagem de 10 ampolas de 5 ml.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O concentrado para solução para perfusão deve ser diluído na proporção de 1:20 a 1:100 em soro fisiológico ou glucose a 5% e administrado sob a forma de perfusão i.v. lenta, durante aproximadamente 2 a 6 horas. As soluções para perfusão diluídas devem ser rejeitadas ao fim de 24 horas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, SA
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
2740-255 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº registo: 8611301 - 1 ml concentrado para solução para perfusão, 50 mg/ml, 10 ampolas de vidro incolor

Nº registo: 8611319 - 5 ml de concentrado para solução para perfusão, 50 mg/ml, 10 ampolas de vidro incolor

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de abril de 1985

Data de revisão: 17 de novembro de 1997

Data da última renovação: 12 maio 2012

APROVADO EM 03-08-2023 INFARMED

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1 de julho de 2023

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet do INFARMED.