

## **ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS MEMBROS**

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 AT-1020 Wien Austria	Sandimmun - Neoral 10 mg Kapseln	10 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 AT-1020 Wien Austria	Sandimmun - Neoral 25 mg Kapseln	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 AT-1020 Wien Austria	Sandimmun - Neoral 50 mg Kapseln	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 AT-1020 Wien Austria	Sandimmun - Neoral 100 mg Kapseln	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Áustria	Novartis Pharma GmbH Stella-Klein-Löw-Weg 17 AT-1020 Wien Austria	Sandimmun - Neoral 100 mg/ml - Trinklösung	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde Belgium	Neoral - Sandimmun 10 mg	10 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde Belgium	Neoral-Sandimmun 100 mg	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde Belgium	Neoral - Sandimmun 25 mg	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde Belgium	Neoral - Sandimmun 50 mg	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Bélgica	N.V. Novartis Pharma S.A. Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde Belgium	Neoral-Sandimmun 100 mg/ml	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25, 90429 Nuremberg Germany	Sandimmun Neoral 25 mg capsule	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25, 90429 Nuremberg Germany	Sandimmun Neoral 50 mg capsule	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25, 90429 Nuremberg Germany	Sandimmun Neoral 100 mg capsule	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Bulgária	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25, 90429 Nuremberg Germany	Sandimmun Neoral 100 mg/ml oral solution	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml – 50ml

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandimmun Neoral 25 mg	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandimmun Neoral 50 mg	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandimmun Neoral 100 mg	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Chipre	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandimmun Neoral Oral Solution 100 mg/ml	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
República Checa	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Prague 4 - Nusle Czech Republic	Sandimmun Neoral 25 mg	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
República Checa	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Prague 4 - Nusle Czech Republic	Sandimmun Neoral 50 mg	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
República Checa	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Prague 4 - Nusle Czech Republic	Sandimmun Neoral 100 mg	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
República Checa	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 140 00 Prague 4 - Nusle Czech Republic	Sandimmun Neoral 100 mg/ml	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Denmark	Sandimmun Neoral	10 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Denmark	Sandimmun Neoral	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Denmark	Sandimmun Neoral	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Denmark	Sandimmun Neoral	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Dinamarca	Novartis Healthcare A/S Lyngbyvej 172 DK-2100 Copenhagen Denmark	Sandimmun Neoral	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Estónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland	Sandimmun Neoral	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Estónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland	Sandimmun Neoral	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Estónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland	Sandimmun Neoral	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Finlândia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Sandimmun Neoral	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Finlândia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Sandimmun Neoral	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Finlândia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Sandimmun Neoral	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Finlândia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FI-02130 Espoo Finland	Sandimmun Neoral	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
França	Novartis Pharma S.A.S. 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	NEORAL	10 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
França	Novartis Pharma S.A.S. 2- 4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	NEORAL	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
França	Novartis Pharma S.A.S. 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	NEORAL	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
França	Novartis Pharma S.A.S. 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	NEORAL	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
França	Novartis Pharma S.A.S. 2-4, rue Lionel Terray 92500 RUEIL-MALMAISON, France	NEORAL	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Optoral 10 mg Weichkapseln	10 mg	Cápsulas, moles	Via oral	

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Optoral 25 mg Weichkapseln	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Optoral 50 mg Weichkapseln	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Optoral 100 mg Weichkapseln	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Alemanha	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Optoral 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens Greece	SANDIMMUN NEORAL	25mg/cap	Cápsulas, moles	Via oral	
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens Greece	SANDIMMUN NEORAL	50mg/cap	Cápsulas, moles	Via oral	

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens Greece	SANDIMMUN NEORAL	100mg/cap	Cápsulas, moles	Via oral	
Grécia	Novartis (Hellas) S.A.C.I. National Road No. 1 (12th Km) Metamorphosis GR-144 51 Athens Greece	SANDIMMUN NEORAL	500mg/5ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Hungria	Novartis Hungária Kft. Pharma részlege Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Hungary	Sandimmun Neoral 10 mg lágy kapszula	10 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Hungria	Novartis Hungária Kft. Pharma részlege Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Hungary	Sandimmun Neoral 25 mg lágy kapszula	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Hungria	Novartis Hungária Kft. Pharma részlege Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Hungary	Sandimmun Neoral 50 mg lágy kapszula	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Hungria	Novartis Hungária Kft. Pharma részlege Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Hungary	Sandimmun Neoral 100 mg lágy kapszula	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Hungria	Novartis Hungária Kft. Pharma részlege Bartók Béla út 43-47 H-1114 Budapest Hungary	Sandimmun Neoral 100 mg/ml belsőleges oldat	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Islândia	Novartis Healthcare A/S Edward Thomsens Vej 14 2003 København S Denmark	Sandimmun Neoral	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Islândia	Novartis Healthcare A/S Edward Thomsens Vej 14 2003 København S Denmark	Sandimmun Neoral	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Islândia	Novartis Healthcare A/S Edward Thomsens Vej 14 2003 København S Denmark	Sandimmun Neoral	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Islândia	Novartis Healthcare A/S Edward Thomsens Vej 14 2003 København S Denmark	Sandimmun Neoral	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Neoral	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Neoral	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Neoral	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Irlanda	Novartis Pharmaceuticals UNITED KINGDOM Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Neoral	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Itália	Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB United Kingdom	Sandimmun Neoral	10 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Itália	Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB United Kingdom	Sandimmun Neoral	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Itália	Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB United Kingdom	Sandimmun Neoral	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Itália	Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB United Kingdom	Sandimmun Neoral	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Itália	Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB United Kingdom	Sandimmun Neoral	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Letónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland	Sandimmun Neoral 25 mg mīkstās kapsulas	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Letónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland	Sandimmun Neoral 50 mg mīkstās kapsulas	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Letónia	Novartis Finland OY Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland	Sandimmun Neoral 100 mg mīkstās kapsulas	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Letónia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland	Sandimmun Neoral	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Letónia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo, Finland	Sandimmun Neoral	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Letónia	Novartis Finland Oy Metsänneidonkuja 10 FIN-02130 Espoo Finland	Sandimmun Neoral	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Optoral 10 mg Weichkapseln	10 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Optoral 25 mg Weichkapseln	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Optoral 50 mg Weichkapseln	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Optoral 100 mg Weichkapseln	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Luxemburgo	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Optoral 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandimmun Neoral	25mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandimmun Neoral	100mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Malta	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Sandimmun Neoral	100mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem The Netherlands	Neoral 25 mg, capsules	25mg	Cápsulas, moles	Via oral	

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem The Netherlands	Neoral 100 mg, capsules	100mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Países Baixos	Novartis Pharma B.V. Raapopseweg 1 6824 DP Arnhem The Netherlands	Neoral 100 mg/ml, drank	100mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Noruega	Novartis Norge AS Nydalen Alle 37A P.O Box 4284 Nydalen, N-0401 Oslo Norway	Sandimmun Neoral	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Noruega	Novartis Norge AS Nydalen Alle 37A P.O Box 4284 Nydalen, N-0401 Oslo Norway	Sandimmun Neoral	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Noruega	Novartis Norge AS Nydalen Alle 37A P.O Box 4284 Nydalen, N-0401 Oslo Norway	Sandimmun Neoral	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Noruega	Novartis Norge AS Nydalen Alle 37A P.O Box 4284 Nydalen, N-0401 Oslo Norway	Sandimmun Neoral	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Neoral	10 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Neoral	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Neoral	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Neoral	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Polónia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Neoral	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra Portugal	Sandimmun Neoral	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra Portugal	Sandimmun Neoral	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra Portugal	Sandimmun Neoral	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Portugal	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos S.A. Rua do Centro Empresarial, Edifício 8 Quinta da Beloura P-2710-444 Sintra Portugal	Sandimmun Neoral	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Roméia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	SANDIMMUN NEORAL capsule moi, 25 mg	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Roméia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	SANDIMMUN NEORAL,capsule moi, 50 mg	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Roménia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	SANDIMMUN NEORAL, solutie orala, 100 mg/ml	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg /ml
Eslováquia	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 Prague 140 00 Czech Republic	Sandimmun Neoral 25 mg	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Eslováquia	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 Prague 140 00 Czech Republic	Sandimmun Neoral 50 mg	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Eslováquia	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 Prague 140 00 Czech Republic	Sandimmun Neoral 100 mg	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Eslováquia	Novartis s.r.o. Na Pankráci 1724/129 Prague 140 00 Czech Republic	Sandimmun Neoral 100 mg/ml	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Neoral 25 mg mehke kapsule	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Neoral 50 mg mehke kapsule	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Neoral 100 mg mehke kapsule	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Eslovénia	Novartis Pharma GmbH Roonstrasse 25 D-90429 Nürnberg Germany	Sandimmun Neoral 100 mg/ml peroralna raztopina	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona Spain	Sandimmun Neoral 25 mg cápsulas blandas	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona Spain	Sandimmun Neoral 50 mg cápsulas blandas	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona Spain	Sandimmun Neoral 100 mg cápsulas blandas	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Espanha	Novartis Farmacéutica S.A. Gran Via de les Corts Catalanes, 764 E-08013 Barcelona Spain	Sandimmun Neoral 100 mg/ml solución oral	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B / Box 1150 SE-183 11 Täby Sweden	Sandimmun Neoral	10 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B / Box 1150 SE-183 11 Täby Sweden	Sandimmun Neoral	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B / Box 1150 SE-183 11 Täby Sweden	Sandimmun Neoral	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B / Box 1150 SE-183 11 Täby Sweden	Sandimmun Neoral	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Suécia	Novartis Sverige AB Kemistvägen 1B / Box 1150 SE-183 11 Täby Sweden	Sandimmun Neoral	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Neoral Soft Gelatin Capsules 10mg	10 mg	Cápsulas, moles	Via oral	

<b>Estado Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome de fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Conteúdo (Concentração)</b>
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Neoral Soft Gelatin Capsules 25mg	25 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Neoral Soft Gelatin Capsules 50mg	50 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Neoral Soft Gelatin Capsules 100mg	100 mg	Cápsulas, moles	Via oral	
Reino Unido	Novartis Pharmaceuticals UK Ltd Frimley Business Park Frimley, Camberley Surrey GU16 7SR United Kingdom	Neoral Oral solution	100 mg/ml	Solução oral	Via oral	100 mg/ml

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado**

## Conclusões científicas

### Resumo da avaliação científica do Sandimmun Neoral e nomes associados (ver Anexo I)

O Sandimmun Neoral é uma formulação de microemulsão de ciclosporina. A ciclosporina é um agente imunossupressor potente utilizado na transplantação de órgãos sólidos e da medula óssea para a prevenção da rejeição do enxerto e na doença enxerto-contra-hospedeiro (GVHD). A ciclosporina é também utilizada numa série de doenças que se sabe terem origem autoimune (uveíte endógena, síndrome nefrótica, artrite reumatoide, psoríase e dermatite atópica) ou que se considera terem esse tipo de origem.

Em comparação com o Sandimmun (formulação de ciclosporina à base de óleo), o Sandimmun Neoral (formulação de microemulsão) proporciona uma melhor linearidade de dose a nível da exposição à ciclosporina, um perfil de absorção mais consistente e uma menor influência da ingestão concomitante de alimentos e do ritmo circadiano. Globalmente, estas propriedades resultam numa menor variabilidade intraindividual da farmacocinética da ciclosporina e numa correlação mais forte entre as concentrações mínimas e a exposição total. Na sequência destas vantagens adicionais, o Sandimmun Neoral pode ser administrado de forma independente do horário das refeições. Além disso, o Sandimmun Neoral gera uma exposição mais uniforme à ciclosporina ao longo do dia e de dia para dia, num regime de manutenção.

O Sandimmun Neoral foi registado pela primeira vez na Alemanha em fevereiro de 1993 e está disponível na UE sob a forma de cápsulas moles de gelatina de 10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg e solução oral de 100 mg/ml. O registo do Sandimmun Neoral teve por base dados de eficácia e segurança derivados de estudos clínicos realizados com a formulação à base de óleo (Sandimmun), que foi registado pela primeira vez na Suíça em dezembro de 1982. Foram realizados estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos adicionais, bem como ensaios não clínicos, com o medicamento Sandimmun Neoral com o objetivo de apoiar o seu registo.

Na União Europeia (UE), o Sandimmun e o Sandimmun Neoral foram registados através de procedimentos nacionais. O Sandimmun Neoral está disponível sob a forma de Sandimmun Neoral cápsulas moles de gelatina (10 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg) e de Sandimmun Neoral solução oral, 100 mg/ml. O Sandimmun está disponível sob a forma de Sandimmun cápsulas moles de gelatina (25 mg, 50 mg e 100 mg), Sandimmun solução oral, 100 mg/ml e Sandimmun concentrado para solução para perfusão, 50 mg/ml. Nem todas as dosagens e formas farmacêuticas estão registadas em cada país. Além disso, nem todas as indicações estão aprovadas em cada país.

Em outubro de 2010, o Sandimmun Neoral foi incluído na lista de medicamentos para harmonização dos Resumos das Características do Medicamento (RCM), solicitada pelo CMD(h) ao abrigo do disposto no n.º 2 do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada. Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros (EM) relativas à autorização do Sandimmun Neoral (e nomes associados), a Comissão Europeia (CE) notificou o Secretariado do CHMP/EMA relativamente a um procedimento oficial de consulta nos termos do n.º 2 do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, com a última redação que lhe foi dada, com o objetivo de resolver as divergências entre os RCM do Sandimmun Neoral autorizados a nível nacional em toda a região UE/EEE.

- **Aspetos clínicos**

Para obter um RCM harmonizado, o titular da AIM utilizou uma redação que é comum aos RCM nacionais na maioria dos EM e à folha de dados central (CDS - *Core Data Sheet*) do titular da AIM para o Sandimmun Neoral (datada de 13 de fevereiro de 2012), bem como estudos antigos submetidos e referências da literatura. Utilizou-se igualmente o perfil de segurança central (CSP - *Core Safety profile*) acordado no último procedimento de partilha do trabalho do RPS 13 (EE/H/PSUR/0007/001) e o RA público resultante do procedimento pediátrico ao abrigo do artigo 45.º (CZ/W/04/pdWS/01, 2010).

Foram tidas em conta diversas áreas de divergência a nível da Informação do Medicamento:

#### **Secção 4.1 – Indicações terapêuticas**

##### **Indicações de transplantação**

- *Transplantação de órgãos sólidos*

Em conformidade com a estratégia global supramencionada, o titular da AIM propôs uma redação da indicação que já se encontra aprovada, conforme proposto na Informação do Medicamento de 21 Estados-Membros da UE.

O CHMP questionou a justificação do titular da AIM relativamente à listagem das transplantações de órgãos específicos na indicação. O titular da AIM concordou com o CHMP de que não deveriam ser mencionadas transplantações de órgãos específicos na secção 4.1, exceto se forem consideradas inadequadas. A redação foi revista em conformidade.

Relativamente ao tratamento da rejeição, as principais preocupações manifestadas pelo CHMP estavam relacionadas com a substituição do tacrolímus, com o tratamento de rejeições humorais com a ciclosporina e em caso de lesão crónica do aloenxerto, na medida em que esta foi considerada uma rejeição crónica. O CHMP solicitou ao titular da AIM a compilação de todos os dados disponíveis relativos à mudança para a ciclosporina, em caso de rejeição com qualquer outro agente imunossupressor, não apenas com o tacrolímus. O titular da AIM abordou esta preocupação; com base nos dados submetidos, o CHMP concordou com o titular da AIM que a prática comum consiste em mudar para um outro agente em caso de rejeição. Por último, foi também discutida a inclusão do termo rejeição “*celular*”, dado que o diagnóstico dos episódios de rejeição humoral é controverso. Com base no mecanismo de ação dos CNI, o CHMP considera que a introdução do Sandimmun Neoral para o tratamento da rejeição é mais adequada para a rejeição celular do que para a rejeição humoral. O titular da AIM concorda com o parecer do CHMP. A redação proposta foi revista e acordada em conformidade.

- *Transplantação da medula óssea (TMO)*

As indicações transplantação da medula óssea e GVHD estão autorizadas em todos os EM, exceto na Noruega.

A eficácia da ciclosporina foi demonstrada em doentes que receberam um transplante da medula óssea (TMO), em oito estudos realizados na Europa e nos EUA, com um total de 227 doentes. Sete ensaios estavam relacionados com a prevenção da doença enxerto-contrá-hospedeiro (GVHD) e um ensaio dizia respeito ao tratamento da GVHD aguda. O titular da AIM considera que a eficácia da ciclosporina na transplantação da medula óssea e GVHD está bem estabelecida, com base nos dados do pedido de AIM original, nos estudos clínicos publicados e no uso clínico exaustivo.

Contudo, o CHMP questionou a relação risco-benefício da ciclosporina na “*prevenção da rejeição do enxerto subsequente ao transplante da medula óssea*”: o CHMP solicitou ao titular da AIM a submissão de dados que confirmassem uma relação risco-benefício positiva da ciclosporina, em termos da frequência da falha do enxerto de células estaminais, para além da relação risco-benefício (R/B) do tratamento de condicionamento. Na sua resposta, o titular da AIM confirmou que tanto os dados destes estudos como a experiência clínica exaustiva suportam a indicação “*Prevenção da rejeição do enxerto*” para a ciclosporina. O CHMP concorda com a posição do titular da AIM. Além disso, o CHMP solicitou igualmente uma clarificação da R/B da ciclosporina na prevenção da rejeição do enxerto após a transplantação não mieloablativa de células estaminais; o CHMP reviu a posição do titular da AIM e considerou desnecessário especificar transplantação mieloablativa *versus* transplantação não mieloablativa de células estaminais na indicação da ciclosporina.

Por último, o CHMP também solicitou ao titular da AIM que discutisse se o título “*transplantação da medula óssea*” deveria ser atualizado para “*transplantação alogénica de células estaminais*”, ou seja, independente da fonte (com outra origem que não o hospedeiro) das células estaminais e blastos. O

titular da AIM abordou as preocupações do CHMP; o CHMP considera que a experiência clínica suporta as adições propostas para a indicação. Foi acordada uma redação em conformidade.

#### Indicações não relacionadas com transplantação

- *Uveíte endógena*

A redação da indicação proposta pelo titular da AIM para a uveíte e uveíte de Behçet está aprovada em 14 países da UE.

Realizou-se uma revisão dos dossiês originais do Sandimmun dos principais mercados, como França, EUA e Reino Unido, os quais contêm os resultados clínicos de um total de 15 estudos globais. A revisão baseou-se no dossiê do Sandimmun, na medida em que o dossiê que suporta a aprovação da nova formulação de ciclosporina (Sandimmun Neoral) se baseou na avaliação farmacocinética que demonstrou a equivalência entre as 2 formas da ciclosporina (formulação à base de óleo *versus* formulação de microemulsão). Os estudos apresentados no âmbito das renovações da Autorização de Introdução no Mercado na UE foram também avaliados e revistos.

No momento da submissão da formulação à base de óleo da ciclosporina, Sandimmun, em 1987, estava disponível um resumo abrangente dos dados clínicos relativo à uveíte endógena (Nussenblatt 1987). Foram efetuados dois tipos de estudos, abertos e em ocultação controlados, para avaliar a eficácia da ciclosporina no tratamento da uveíte grave intermédia e posterior, ameaçadora da visão. O CHMP constatou que a maioria dos doentes beneficiou do tratamento com a ciclosporina em todos os relatórios. Embora alguns doentes tenham sofrido reações adversas, sobretudo nefrotoxicidade, hipertensão e distúrbios metabólicos, o CHMP constatou que estas reações adversas são bem conhecidas e podem ser controladas de forma dependente da dose.

A partir dos dados fornecidos e de outros dados publicados, o CHMP concluiu que a relação risco-benefício da ciclosporina no tratamento da uveíte endógena refratária, incluindo uveíte de Behçet, é positiva.

O CHMP também levantou questões relacionadas com o risco de agravamento das manifestações neurológicas da doença de Behçet com a ciclosporina. Com base na literatura e nos dados de suporte, o titular da AIM considera que os dados apresentados suportam a relação risco-benefício positiva da indicação, ao mesmo tempo que recomenda a utilização da ciclosporina como terapêutica sistémica tanto na uveíte não infecciosa como nas manifestações oculares da doença de Behçet em doentes sem manifestações neurológicas. Foi acordada uma redação em conformidade.

- *Síndrome nefrótica (SN)*

A redação da indicação proposta pelo titular da AIM para a síndrome nefrótica está aprovada em 16 países da UE.

A eficácia do Sandimmun (formulação de ciclosporina à base de óleo) foi demonstrada em 4 estudos aleatorizados e controlados e em 5 estudos não controlados. Os resultados clínicos destes 9 estudos clínicos foram analisados através de uma agregação de dados de todos os estudos (controlados e não controlados). Paralelamente a estes 9 estudos realizados, 2 estudos multicêntricos controlados por placebo e em dupla ocultação e 1 estudo multicêntrico que compararam a ciclosporina com a ciclofosfamida em doentes esteroide-resistentes tiveram de ser interrompidos precocemente devido à falta de doentes adequados que dessem o seu consentimento para receberem placebo ou um agente citostático.

Foram também fornecidos dados pediátricos de estudos controlados e não controlados. No momento da submissão, os doentes com uma idade máxima de 17 anos eram considerados “crianças”.

Tendo em conta o conjunto de dados acima referido, o CHMP considerou que a eficácia do Sandimmun (formulação de ciclosporina à base de óleo) foi demonstrada em 4 estudos aleatorizados e controlados e em 5 estudos não controlados, bem como em estudos realizados em doentes pediátricos.

Além disso, ensaios recentes confirmaram o benefício do Sandimmun Neoral em diferentes formas de síndrome nefrótica em crianças e adultos.

Contudo, o CHMP manifestou preocupações quanto ao facto de a indicação atual ser demasiado ampla, na medida em que a utilização na glomerulonefrite secundária é controversa. Por conseguinte, o CHMP solicitou ao titular da AIM que justificasse a relação risco-benefício positiva para todas as patologias nefróticas, com exceção da glomerulonefrite de alteração mínima primária, glomerulo-esclerose focal e segmentar primária ou glomerulonefrite membranosa primária. O CHMP considera que a indicação deve ser limitada aos casos de glomerulonefrite primária, conforme especificado acima. O titular da AIM concordou com o parecer do CHMP e foi acordada uma redação em conformidade.

- *Artrite reumatoide (AR)*

A redação da indicação proposta pelo titular da AIM para a artrite reumatoide está aprovada em 13 países da UE.

A fundamentação apresentada pelo titular da AIM para a indicação proposta baseou-se nos seguintes dados: o estudo piloto inicial na artrite reumatoide ativa utilizou uma dose de 10 mg/kg/dia, metade da dose utilizada na transplantação de órgãos sólidos nessa altura. O benefício promissor foi anulado pela disfunção renal e pela hipertensão. Subsequentemente, estudos com doses inferiores apresentaram uma melhor relação risco-benefício. Os ensaios europeus controlados em dupla ocultação utilizaram a dose de 5 mg/kg/d, que permitiu um ajuste descendente para determinar a dose máxima tolerada. A disfunção renal acima do limiar crítico, definido como um aumento de 30 a 50% da creatinina relativamente ao nível inicial, foi menos problemática quando se começou com uma dose de 2,5 mg/kg/dia. Os grupos de controlo utilizaram placebo, azatioprina ou D-penicilamina. Estes dados, em conjunto com a experiência decorrente da utilização de ciclosporina noutras doenças não relacionadas com transplantes, ajudaram a conceber os quatro ensaios essenciais controlados por placebo e em dupla ocultação sobre o Sandimmun (SIM) na AR grave, que tiveram lugar nos EUA e no Canadá.

O titular da AIM apresentou o resultado de eficácia clínica dos estudos dos EUA e do Canadá e, em seguida, dos estudos europeus.

A artrite reumatoide é uma indicação terapêutica aprovada em todos os países da UE. A ciclosporina foi estudada exaustivamente em diversos ensaios clínicos em doentes com artrite reumatoide nos quais a terapêutica convencional é ineficaz ou inadequada, bem como em muitos estudos publicados que referem a utilização da ciclosporina nesta indicação. O CHMP considera que os dados disponíveis confirmam a utilização da ciclosporina na seguinte indicação: “*Tratamento da artrite reumatoide ativa grave*”

- *Psoríase*

A psoríase é uma indicação terapêutica aprovada em todos os países da UE. Com base no resumo abrangente dos dados clínicos relativo à psoríase e nas referências fornecidas pelo titular da AIM, o CHMP considera que a argumentação apresentada pelo titular da AIM é aceitável e, por conseguinte, concorda com a redação proposta pelo titular da AIM.

- *Dermatite atópica*

O titular da AIM propôs a seguinte redação para esta indicação: “*Sandimmun Neoral está indicado em doentes com dermatite atópica grave nos quais é necessária terapêutica sistémica*”. A redação da indicação proposta pelo titular da AIM para a dermatite atópica está aprovada em 15 países da UE.

A ciclosporina foi estudada em diversos ensaios clínicos na dermatite atópica, ainda que, de acordo com os padrões modernos, esses estudos sejam considerados de pequenas dimensões. Quinze países da UE já têm precisamente a Informação do Medicamento proposta e, naqueles em que isso não acontece, as diferenças não são consideradas significativas. Por conseguinte, com base no resumo dos dados

clínicos relativo à dermatite atópica e nas referências fornecidas pelo titular da AIM, o CHMP considera que a argumentação apresentada pelo titular da AIM é aceitável e, por conseguinte, concorda com a redação supramencionada.

- *Anemia aplásica*

A indicação anemia aplásica apenas está aprovada em França. Conforme registado na ata da reunião pré-consulta que se realizou em 27 de julho de 2011, relativamente à abordagem a utilizar no que respeita à harmonização da Informação do Medicamento, a Agência concordou com a proposta do titular da AIM de utilizar a redação do RCM que é comum à maioria dos Estados-Membros, as CDS do Sandimmun e do Sandimmun Neoral, conforme justificado pela revisão dos estudos antigos e referências da literatura.

Em conformidade com este acordo, o titular da AIM não incluiu a indicação anemia aplásica na Informação do Medicamento harmonizada do Sandimmun e do Sandimmun Neoral, na medida em que esta indicação apenas está aprovada num dos 27 Estados-Membros e não está incluída nas CDS do Sandimmun e do Sandimmun Neoral. O CHMP aprova esta proposta.

#### **Secção 4.2 – Posologia e modo de administração**

Esta secção contém partes de carácter geral, bem como subsecções distintas relativas a cada indicação. Segue-se uma revisão da totalidade da secção 4.2, subsecção a subsecção.

##### Posologia:

O titular da AIM propôs a seguinte redação para a posologia: *“Os intervalos posológicos indicados para administração oral deverão servir apenas como orientação. As doses diárias de Neoral devem administrar-se sempre divididas em 2 administrações”*. A frase do titular da AIM *“Os intervalos posológicos indicados para administração oral deverão servir apenas como orientação”* é aprovada pelo CHMP. Contudo, a frase *“As doses diárias de Neoral devem administrar-se sempre divididas em 2 administrações”* foi parcialmente aprovada pelo CHMP, na medida em que a palavra *“sempre”* deve ser omitida (em alguns casos, pode ser necessária uma administração três vezes ao dia).

Além disso, o CHMP solicitou ao titular da AIM que especificasse no RCM se o Sandimmun/Sandimmun Neoral deve ser administrado com ou sem alimentos ou se a administração pode ter lugar independentemente da ingestão concomitante de alimentos. Considerando a janela terapêutica estreita da ciclosporina, o CHMP solicitou ao titular da AIM que considerasse a ingestão da ciclosporina de forma a reduzir a variabilidade intraindividual. O titular da AIM reconheceu que os alimentos afetam a absorção da ciclosporina a partir da formulação do Sandimmun e, em menor grau, a partir da formulação do Sandimmun Neoral. O titular da AIM afirmou no seu conjunto de respostas que as alterações absolutas podem ser consideradas reduzidas mas que, tendo em conta a janela terapêutica estreita da ciclosporina, seria preferível uma ingestão padronizada relativamente à ingestão de alimentos para reduzir a variabilidade intraindividual. Por conseguinte, o titular da AIM concordou em rever a redação, recomendando a administração do Sandimmun Neoral de acordo com um calendário consistente em termos de hora do dia e relativamente às refeições, do seguinte modo: *“As doses diárias de Sandimmun/Sandimmun Neoral devem administrar-se ~~sempre~~ divididas em 2 administrações igualmente distribuídas ao longo do dia, ~~tomadas à mesma hora do dia, por exemplo, de manhã e à noite.~~ Recomenda-se que Sandimmun Neoral seja administrado de acordo com um calendário consistente em termos de hora do dia e relativamente às refeições”*. Esta redação foi aprovada pelo CHMP.

Por último, com base no facto de a ciclosporina ser uma substância ativa potente associada a preocupações de segurança graves, o CHMP considerou que a secção da posologia deve indicar claramente que Sandimmun/Sandimmun Neoral é um medicamento que deve ser manuseado por especialistas da respetiva área terapêutica; uma redação geral foi acordada e incluída em conformidade na secção 4.2.

##### Monitorização geral da posologia

O CHMP considerou que faltava uma mensagem geral relacionada com o valor da monitorização para orientar a posologia. Este tipo de informação está em conformidade com os RCM de diversos Estados-Membros.

O CHMP estava preocupado com o facto de o titular da AIM propor diferentes abordagens a nível das propostas de monitorização para as populações transplantadas e não transplantadas, ignorando as medições dos níveis sanguíneos nas indicações não relacionadas com transplante. Em resposta ao pedido do CHMP, o titular da AIM alterou a informação, adicionando uma referência de precaução às opções de monitorização dos níveis sanguíneos nas indicações não relacionadas com transplante e, adicionalmente, salientou os protocolos de prática para as indicações de transplante. O CHMP considerou esta abordagem aceitável e as redações finais das secções 4.2 e 4.4 foram acordadas em conformidade.

#### Indicações de transplantação:

O titular da AIM propôs duas redações diferentes para cada um dos parágrafos relativos à transplantação:

- *Transplantação de órgãos sólidos*

Com base na redação mais frequentemente aprovada nos Estados-Membros da UE e na versão recente da folha de dados central (CDS) da empresa datada de 13 de fevereiro de 2012, o titular da AIM propôs uma redação que já se encontra aprovada em 13 EM da UE.

Nos estudos originais do Sandimmun, foram utilizadas doses iniciais no intervalo de 14-18 mg/kg/dia, as quais foram subsequentemente reduzidas para uma dose de manutenção no intervalo de 6-10 mg/kg/dia. A administração teve início 2 a 20 horas antes da cirurgia. Com base nos valores mais elevados de  $C_{máx}$  e AUC obtidos com o Sandimmun Neoral em comparação com o Sandimmun, as resultantes doses individualizadas do Sandimmun Neoral foram, em média, mais baixas em comparação com o Sandimmun. Assim, este facto suporta as doses inferiores propostas para o Sandimmun Neoral no RCM proposto. Contudo, na medida em que os estudos incluídos no dossiê original do Sandimmun são antigos e a posologia baseada nesses dados está, por conseguinte, obsoleta em comparação com os diferentes regimes de transplantação utilizados nos dias de hoje, o CHMP considerou que a dosagem deve também ser determinada com base na monitorização dos níveis sanguíneos de ciclosporina. O titular da AIM concordou com o parecer do CHMP e, deste modo, reviu em conformidade a redação da posologia relativa à indicação de transplantação de órgãos sólidos.

- *Transplantação da medula óssea*

O titular da AIM forneceu informações exaustivas, incluindo as dosagens utilizadas em estudos clínicos que suportaram a aprovação do Sandimmun e do Sandimmun Neoral nas indicações de transplantação da medula óssea. Após a revisão do conjunto de dados, a posologia proposta relativamente à indicação de transplantação da medula óssea, conforme aprovada em 16 EM da UE, foi considerada aceitável pelo CHMP.

#### Indicações não relacionadas com transplantação

O titular da AIM propôs uma nova redação geral para introduzir o parágrafo relativo às indicações não relacionadas com transplantação, como recomendações gerais. O CHMP concordou ser relevante incluir as informações gerais aplicáveis a todas estas indicações. Contudo, o CHMP considerou que este parágrafo deve ser complementado com recomendações para a realização de controlos adicionais (por exemplo, da função hepática, bilirrubina, eletrólitos séricos e tensão arterial) e que é preferível utilizar a taxa de filtração glomerular determinada através de um método fiável e reproduzível, em vez da creatinina sérica. Adicionalmente, além do reforço da monitorização da função renal, o CHMP considerou que a monitorização ocasional dos níveis sanguíneos de ciclosporina era também relevante

nestas indicações. O titular da AIM propôs uma redação em conformidade por forma a incluir essas recomendações, conforme solicitado pelo CHMP.

Por último, o titular da AIM recomendou a administração oral nas indicações não relacionadas com transplantação devido à falta de dados e ao risco potencial de reações anafiláticas com o uso intravenoso; este facto foi reconhecido pelo CHMP. Contudo, caso se verifique uma impossibilidade mais prolongada de utilização da ciclosporina oral, deve ser ponderado o uso de ciclosporina IV, desde que sejam tomadas precauções para administrar uma dose IV adequada. Assim, o titular da AIM propôs uma redação destinada a abordar esta questão, a qual foi aprovada pelo CHMP.

Além deste parágrafo de introdução relativo a casos não relacionados com transplantação, o titular da AIM propôs uma posologia para cada uma das indicações não relacionadas com transplantação (ou seja, uveíte endógena, síndrome nefrótica, artrite reumatoide, psoríase, dermatite atópica). Com base na avaliação da proposta do titular da AIM, nas respostas à LdP e LdQP e após as discussões em sede do Comité, o CHMP concordou com a redação harmonizada da secção 4.2 relativa às indicações não relacionadas com transplantação.

#### Passagem de Sandimmun para Sandimmun Neoral

De acordo com a redação aprovada em 9 países, o titular da AIM propôs uma redação para as recomendações relacionadas com a mudança entre o Sandimmun e o Sandimmun Neoral. Na medida em que nem todos os países têm esse texto incluído na Informação do Medicamento nacional e que, em alguns países, apenas está disponível o Sandimmun Neoral, o titular da AIM recomendou um encurtamento do texto proposto. O CHMP concordou com esta abordagem e, por conseguinte, foi acordada uma redação revista.

#### Transição entre formulações orais de ciclosporina

A redação proposta pelo titular da AIM já está aprovada em 24 países e vários outros países têm informações semelhantes. O titular da AIM considerou que as informações incluídas na Informação do Medicamento harmonizada proposta forneciam informações relevantes ao médico prescriptor para otimização do controlo dos doentes. Contudo, considerando as preocupações do CHMP, o titular da AIM reviu e encurtou o texto inicialmente proposto, levando a uma redação final que foi aprovada pelo CHMP.

#### Populações especiais

Do mesmo modo, relativamente à secção “indicações não relacionadas com transplantação”, o titular da AIM propôs uma posologia para cada uma das populações especiais (ou seja, doentes com insuficiência renal, doentes com insuficiência hepática, população pediátrica e população idosa). Com base na avaliação da proposta do titular da AIM, nas respostas à LdP e LdQP e após as discussões em sede do Comité, o CHMP concordou com a redação harmonizada da secção 4.2 relativa às populações especiais.

#### Modo de administração

O titular da AIM propôs a redação relativa ao modo de administração oral, a qual está aprovada em 12 países da UE. O CHMP considerou aceitável a redação proposta.

#### **Secções 4.3 a 4.9 – de “Contraindicações” a “Sobredosagem”**

A abordagem seguida pelo titular da AIM para obter um RCM harmonizado proposto, a nível das respetivas secções de segurança (secções 4.3 a 4.9), consistiu em utilizar como base a folha de dados central (CDS) do titular da AIM relativa ao Sandimmun Neoral mais recentemente atualizada, datada de 13 de fevereiro de 2012 (conforme justificado por uma revisão de estudos antigos submetidos e de referências da literatura identificadas), e o perfil de segurança central (CSP) finalizado resultante do último procedimento de partilha do trabalho (PT) do RPS 13 (EE/H/PSUR/0007/001).

De acordo com a Norma orientadora da UE relativa à implementação do resultado de um procedimento PT RPS, os 29 países da UE submeteram, no prazo de 4 meses após o lançamento do CSP, uma alteração para implementar o CSP acordado. Considerando que, em fevereiro de 2011, foi acordada uma Informação do Medicamento harmonizada no âmbito da comunidade da UE através do procedimento PT RPS 13, a posição do titular da AIM consistiu em utilizar o CSP acordado na íntegra (ou seja, sem alterações adicionais). Em novembro de 2011, teve início uma revisão completa relativa à Informação do Medicamento da empresa (CDS de ambos os medicamentos Sandimmun e Sandimmun Neoral). Na sequência dessa revisão completa, ambas as CDS foram finalizadas com uma data de lançamento de 13 de fevereiro de 2012. Nesse contexto, o titular da AIM realizou uma comparação meticulosa entre as informações acordadas do CSP de fevereiro de 2011 e as secções de segurança das CDS recentemente lançadas. Para garantir que as informações de segurança centrais das CDS atualizadas permanecem em conformidade com as informações acordadas do CSP, o titular da AIM propôs que as informações de segurança recentemente incorporadas na CDS fossem incluídas no CSP acordado e, como tal, nas secções relacionadas com a segurança do RCM harmonizado da UE. Assim, a Informação do Medicamento harmonizada a nível da secção de segurança do RCM proposto pelo titular da AIM baseou-se no CSP acordado e foi melhorada com algumas informações recentemente adicionadas, derivadas da revisão completa da Informação do Medicamento do titular da AIM (CDS).

O CHMP concordou com a abordagem seguida pelo titular da AIM.

#### **Secção 4.3 – Contraindicações**

Conforme indicado acima, o titular da AIM propôs a seguinte redação para o parágrafo supramencionado, com base na redação utilizada na CDS e no CSP.

A utilização de ciclosporina com alguns inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) está contraindicada, devido ao potencial inibitório da ciclosporina a nível do CYP3A4 e/ou da Pgp. O titular da AIM discutiu a necessidade de uma contraindicação relativa à utilização concomitante de estatinas e ciclosporina e a necessidade de contraindicações adicionais relativas a outros medicamentos/medicamentos à base de plantas.

O CHMP considerou que a utilização de medicamentos à base de *Hypericum perforatum* (erva de S. João, ESJ) no tratamento da depressão ligeira não se justifica tendo em conta o risco potencial de rejeição aguda de órgãos induzida pela ESJ; o CHMP solicitou a introdução de uma contraindicação em conformidade. Contudo, relativamente aos inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas), o CHMP concordou que uma contraindicação rigorosa pode não se justificar; porém, as informações na secção 4.4 devem ser reforçadas.

Além disso, o CHMP considerou que os substratos do CYP3A4 e/ou P-gp cujos níveis plasmáticos elevados estão associados a preocupações de segurança graves não devem ser combinados com a ciclosporina (por exemplo, etexilato de dabigatran, bosentan e aliscireno). O titular da AIM concordou em incluir a contraindicação supramencionada. Foi acordada uma redação em conformidade.

#### **Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização**

Relativamente aos parágrafos referentes a *Supervisão médica, Linfomas e outras malignidades, Geriatria, Hipercaliemia, Hipomagnesiemia e Hiperuricemia, Excipientes especiais*, o titular da AIM propôs a redação do CSP para o texto do RCM harmonizado. O CHMP concordou com a redação proposta pelo titular da AIM.

No caso das subsecções relativas a *infeções, toxicidade renal e hepatotoxicidade, monitorização dos níveis de ciclosporina em doentes transplantados, hipertensão, aumento dos lípidos sanguíneos, vacinas vivas atenuadas e interações*, o titular da AIM propôs redações que foram intensivamente discutidas e revistas, de acordo com os pedidos do CHMP.

De forma similar à secção 4.2, as redações para cada uma das subsecções relativas às diferentes indicações não relacionadas com transplantação foram discutidas e acordadas entre o CHMP e o titular da AIM.

#### **Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação**

O titular da AIM propôs redações para as subsecções “*Interações com alimentos, Interações medicamentosas, Medicamentos que diminuem os níveis de ciclosporina, Medicamentos que aumentam os níveis de ciclosporina, Outras interações medicamentosas relevantes, Recomendações, População pediátrica e Outras interações medicamentosas relevantes*”.

O titular da AIM propôs a redação do CSP para o texto de todas as secções do RCM harmonizado, com exceção do texto adicional relacionado com as interações com o bosentan/ambrisentan e antibióticos antraciclina.

O CHMP não concordou com a redação proposta pelo titular da AIM para esta secção. O CHMP forneceu ao titular da AIM uma sugestão detalhada relativa a uma estrutura mais clara e propôs revisões do texto em conformidade. O CHMP solicitou também ao titular da AIM que fornecesse informações mais detalhadas que fossem úteis para os ajustes de dose. Por último, com base num inquérito atualizado, o CHMP considerou serem importantes mais adições às listas de substâncias causadoras de interações. Finalmente, foi ainda pedido ao titular da AIM que atualizasse esta secção com mais informações relativas ao potencial inibitório da ciclosporina a nível de outros transportadores além da P-gp. O titular da AIM forneceu os dados e os esclarecimentos solicitados em conformidade. Por conseguinte, foi acordada uma redação harmonizada.

#### **Secção 4.6 – Gravidez e aleitamento**

O titular da AIM propôs uma redação com a qual o CHMP concordou, com exceção de um comentário de menor importância, que foi subseqüentemente tido em conta pelo titular da AIM. Foi acordada uma redação em conformidade.

#### **Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O titular da AIM propôs harmonizar o texto do RCM em conformidade com o CSP acordado. O CHMP concordou com a redação proposta pelo titular da AIM.

#### **Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis**

O titular da AIM propôs redações para as subsecções *Resumo do perfil de segurança, Doses/efeitos secundários, Infecções e infestações e Neoplasias, Outras reações adversas medicamentosas notificadas durante o período pós-comercialização no mercado*.

No caso da subsecção *Resumo do perfil de segurança*, o titular da AIM propôs a inclusão de um resumo global das principais reações adversas que foram notificadas com mais frequência em ensaios clínicos. O CHMP concordou com a adição proposta pelo titular da AIM.

Relativamente às subsecções *Doses/efeitos secundários, Infecções e infestações e Neoplasias, Outras reações adversas medicamentosas notificadas durante o período pós-comercialização no mercado*, o titular da AIM propôs alinhar o texto do RCM harmonizado com o CSP acordado. O CHMP esteve de acordo com esta abordagem e com as redações relacionadas propostas pelo titular da AIM.

No que se refere à redação incluída na subsecção *Resumo tabelado de reações adversas medicamentosas*, o titular da AIM procedeu a uma revisão completa da tabela de RAM e alterou muitos dos valores de frequência, na maior parte dos casos com base no facto de diversas RAM terem origem em dados pós-comercialização no mercado e de faltar um denominador para a estimativa de uma frequência. Ao rever a proposta do titular da AIM, tendo em conta a Norma orientadora relativa ao RCM, o CHMP considerou que a categoria “*desconhecida*” só deveria ser utilizada em casos

excepcionais; foi pedido ao titular da AIM que respeitasse a classificação de acordo com o CSP, salvo justificação adequada em contrário. Mais especificamente, tendo em conta os dados relativos à frequência das RAM em ensaios clínicos, o CHMP solicitou ao titular da AIM que indicasse os motivos que o levaram a definir frequências diferentes das que foram calculadas. Como tal, foram apresentadas propostas no que se refere a algumas RAM, como *hiperglicemia, dores de cabeça, enxaquecas, desconforto abdominal e hiperplasia gengival*. O titular da AIM aceitou a proposta de alteração das RAM, conforme sugerido pelo CHMP.

Foram igualmente introduzidas outras alterações, incluindo a desvalorização de diversas posições; o CHMP solicitou justificações, que foram subsequentemente fornecidas pelo titular da AIM. O titular da AIM esclareceu igualmente, conforme solicitado, o motivo que o levou a não incluir a conjuntivite, depressão e perda auditiva na tabela de RAM.

O titular da AIM propôs uma redação revista em conformidade que foi aprovada pelo CHMP.

Por último, o titular da AIM propôs duas adições nesta secção, sob a forma de duas novas subsecções relativas à *Nefrotoxicidade aguda e crónica* e à *População pediátrica*. Estes parágrafos não faziam parte do CSP. O CHMP considerou que a inclusão do texto proposto é relevante e, por conseguinte, concordou com as redações propostas pelo titular da AIM.

### **Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas**

A redação proposta pelo titular da AIM estava em conformidade com a estratégia global seguida no sentido de propor uma redação harmonizada com base na Informação do Medicamento mais frequentemente aprovada na comunidade da UE. Por conseguinte, o CHMP concordou com a abordagem seguida pelo titular da AIM. Contudo, o CHMP considera que os dados relativos à utilização em crianças com síndrome nefrótica devem ser incluídos sob o título *População pediátrica*. Este ponto foi abordado pelo titular da AIM e a redação foi acordada.

Além disso, o CHMP solicitou ao titular da AIM que fornecesse uma fundamentação clara que explicasse por que razão a descrição da secção de farmacodinâmica incluída no RCM do Sandimmun (oral e injetável) é ligeiramente diferente da incluída no RCM do Sandimmun Neoral. O titular da AIM concordou em corrigir este ponto e propôs uma redação para o Sandimmun e o Sandimmun Neoral que foi considerada aceitável pelo CHMP.

### **Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas**

O titular da AIM propôs redações para as subsecções “Absorção, Distribuição, Biotransformação e Eliminação, Populações especiais e População pediátrica” com base num texto harmonizado já aprovado em 13 países da UE. A redação proposta pelo titular da AIM estava em conformidade com a estratégia global seguida no sentido de propor uma redação harmonizada com base na Informação do Medicamento mais frequentemente aprovada na comunidade da UE. Isto foi aprovado pelo CHMP, com exceção de alguns pedidos de esclarecimento, aos quais o titular da AIM respondeu posteriormente com dados de suporte.

O titular da AIM dedicou toda a subsecção a uma comparação entre o Sandimmun e o Sandimmun Neoral. Esta foi aprovada, dado que existe interesse nos Estados onde ambas as formulações são utilizadas.

### **Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica**

O titular da AIM propôs uma redação que estava aprovada em 18 a 24 EM, consoante a subsecção. Apesar de o texto proposto já se encontrar aprovado na maioria dos países da UE, o CHMP considera ser necessária alguma modificação estrutural do texto. Além disso, na medida em que a ciclosporina é um composto bem conhecido do ponto de vista não clínico, o CHMP solicitou ao titular da AIM a eliminação do parágrafo relativo aos dados de segurança clínica relacionados com o desenvolvimento de malignidades.

O titular da AIM abordou os pontos referidos pelo CHMP e propôs uma redação final para esta secção, com a qual o CHMP concordou.

### **Secção 6.3 – Prazo de validade**

O CHMP solicitou ao titular da AIM que esclarecesse a discrepância a nível do prazo de validade. O CHMP mostrou-se preocupado com os diferentes prazos de validade. O titular da AIM explicou que os prazos de validade não estavam harmonizados e propôs seguir a abordagem mais segura relativamente ao Sandimmun (para fixar o prazo de 36 meses) e o último período reduzido para o Sandimmun Neoral que está aprovado em países da UE através do procedimento de alteração. O CHMP esteve de acordo com a proposta do titular da AIM.

### **Secção 6.4 – Precauções especiais de conservação**

O titular da AIM confirmou que as condições de conservação incluídas nos RCM de Sandimmun Neoral cápsulas moles de gelatina e soluções orais já estão em conformidade com os requisitos definidos na Norma orientadora relativa à declaração das condições de conservação (CPMP/QWP/609/96/Rev 2, de 19 Nov 2007).

### ***Recomendação***

Em conclusão, com base na avaliação da proposta do titular da AIM, nas respostas à LdP e LdQP e após as discussões em sede do Comité, o CHMP aprovou e adotou os conjuntos harmonizados de documentos de Informação do Medicamento relativos às diversas apresentações do Sandimmun Neoral e nomes associados.

Com base no exposto em cima, o CHMP considera que a relação risco-benefício do Sandimmun Neoral é favorável e que a Informação do Medicamento harmonizada pode ser aprovada.

***Fundamentos para a alteração do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo***

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do Resumo das Características do Medicamento, da Rotulagem e do Folheto Informativo,
- o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo propostos pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Sandimmun e nomes associados (ver Anexo I).

### **ANEXO III**

#### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Nota:

Este resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo é a versão válida na altura da Decisão da Comissão.

Após a Decisão da Comissão as Autoridades Competentes Nacionais vão atualizar a informação acerca do medicamento tal como necessário.

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Sandimmun Neoral e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg cápsulas moles  
Sandimmun Neoral e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg cápsulas moles  
Sandimmun Neoral e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg cápsulas moles  
Sandimmun Neoral e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg cápsulas moles

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula contém 10 mg de ciclosporina.

Excipientes com efeito conhecido:

Etanol: 10 mg/ cápsula. Sandimmun Neoral cápsulas moles contém 11,8% v/v de etanol (9,4% m/v).

Propilenoglicol: 10 mg/ cápsula.

Hidroxiestearato de macroglicol/Óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40: 40,5 mg/ cápsula.

Cada cápsula contém 25 mg de ciclosporina.

Excipientes com efeito conhecido:

Etanol: 25 mg/ cápsula. Sandimmun Neoral cápsulas moles contém 11,8% v/v de etanol (9,4% m/v).

Propilenoglicol: 25 mg/ cápsula.

Hidroxiestearato de macroglicol/Óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40: 101,25 mg/ cápsula.

Cada cápsula contém 50 mg de ciclosporina.

Excipientes com efeito conhecido:

Etanol: 50 mg/ cápsula. Sandimmun Neoral cápsulas moles contém 11,8% v/v de etanol (9,4% m/v).

Propilenoglicol: 50 mg/cápsula.

Hidroxiestearato de macroglicol/Óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40: 202,5 mg/ cápsula.

Cada cápsula contém 100 mg de ciclosporina.

Excipientes com efeito conhecido:

Etanol: 100 mg/ cápsula. Sandimmun Neoral cápsulas moles contém 11,8% v/v de etanol (9,4% m/v).

Propilenoglicol: 100 mg/ cápsula.

Hidroxiestearato de macroglicol/Óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40: 405,0 mg/cápsula.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole

Cápsulas moles de gelatina com formaoblunga, de cor amarelo esbranquiçado, com as letras “NVS 10 mg” impressas a vermelho

Cápsulas moles de gelatina com formaoblunga, de cor azul acinzentado com as letras “NVR 25mg” impressas a vermelho.

Cápsulas de gelatina mole com forma oblunga, de cor amarelo claro com as letras “NVR 50mg” impressas a vermelho.

Cápsulas de gelatina mole com forma oblunga, de cor azul cinza com as letras “NVR 100mg” impressas a vermelho.

## 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 celular 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).

#### Indicações não transplantação

##### *Uveíte endógena*

Tratamento da uveíte intermédia ou posterior, ameaçadora da visão, de etiologia não infecciosa, em doentes onde a terapêutica convencional não teve efeito ou causou efeitos secundários inaceitáveis.

Tratamento da uveíte de Behçet com crises inflamatórias repetidas envolvendo a retina em doentes sem manifestações neurológicas.

##### *Síndrome nefrótico*

Síndrome nefrótico esteroide-dependente e esteroide-resistente devido a doenças glomerulares primárias, tais como alteração nefropática mínima, glomerulo-esclerose focal e segmentar ou glomerulonefrite membranosa

Sandimmun Neoral pode ser utilizado para indução e manutenção de remissões. Pode também ser utilizado para a manutenção da remissão induzida por esteroides, permitindo a suspensão dos esteroides.

##### *Artrite reumatoide*

Tratamento da artrite reumatoide ativa grave.

##### *Psoríase*

Tratamento da psoríase grave em doentes nos quais a terapêutica convencional se mostrou ineficaz ou inadequada.

##### *Dermatite atópica*

Sandimmun Neoral está indicado em doentes com dermatite atópica grave quando é necessária terapêutica sistémica.

## **4.2 Posologia e modo de administração**

### Posologia

Os intervalos de dose indicados para a administração oral têm como objetivo serem apenas uma orientação.

As doses diárias de Sandimmun Neoral devem ser divididas em 2 administrações distribuídas igualmente ao longo do dia. Recomenda-se que o Sandimmun Neoral seja administrado num horário consistente tendo em conta a altura do dia e relativamente às refeições.

Sandimmun Neoral 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*

O tratamento com Sandimmun Neoral deve iniciar-se no intervalo de 12 horas antes da cirurgia numa dose de 10 a 15 mg/kg dividida em duas administrações. Esta dose deverá ser mantida diariamente durante 1 ou 2 semanas do pós-operatório 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 dividida em 2 administrações.

Quando Sandimmun Neoral é administrado simultaneamente com outros imunossupressores (por ex. corticosteroides ou como parte de uma terapêutica imunossupressora tripla ou quádrupla), podem ser utilizadas doses menores (por ex. 3 a 6 mg/kg 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 o 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 continuamente nesta dose durante o período pós-transplante imediato até 2 semanas, previamente à alteração para terapêutica oral de manutenção com Sandimmun Neoral, numa dose 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 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 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 Neoral para tratar a doença enxerto-contra-hospedeiro (GVHD) crónica ligeira.

#### Indicações não transplantação

Quando se utiliza Sandimmun Neoral para qualquer uma das indicações não transplantação, devem ser seguidas as seguintes regras gerais:

Antes de iniciar o tratamento, deve-se estabelecer com segurança o nível inicial da função renal efetuando pelo menos duas determinações. A taxa de filtração glomerular estimada (e-TFG) dada pela fórmula MDRD pode ser usada para estimar a função renal em adultos e deve ser usada uma fórmula apropriada para determinar a e-TFG em doentes pediátricos. Dado que o Sandimmun Neoral pode comprometer a função renal, é necessário avaliar frequentemente a função renal. Se a e-TFG diminuir em mais que 25% abaixo do valor inicial em mais do que uma determinação, a dose de Sandimmun Neoral deve ser reduzida em 25-50%. Se a diminuição da e-TFG face ao valor inicial exceder os 35%, deve ser considerada uma redução adicional da dose de Sandimmun Neoral. Estas recomendações são aplicáveis mesmo se os valores dos doentes se mantiverem no intervalo normal dos valores laboratoriais. Se a redução posológica não for bem sucedida em melhorar a e-TFG ao fim de um mês, deverá interromper-se o tratamento com Sandimmun Neoral (ver secção 4.4).

É necessário monitorizar-se regularmente a pressão arterial.

É necessária a determinação da bilirrubina e de parâmetros para se avaliar a função hepática antes do início da terapêutica e é recomendada monitorização cuidadosa durante o tratamento. É aconselhável

fazer-se a determinação dos níveis séricos dos lípidos, magnésio, potássio e ácido úrico antes e periodicamente durante o tratamento.

Pode ser relevante efetuar-se monitorização ocasional dos níveis sanguíneos da ciclosporina em indicações não transplantação, por ex. quando o Sandimmun Neoral é coadministrado com substâncias que podem interferir com a farmacocinética da ciclosporina, ou no caso de resposta clínica incomum (ex. falta de eficácia ou aumento da tolerância ao fármaco tal como disfunção renal).

A via de administração normal é a oral. Se o concentrado para solução para perfusão for usado, deve ter-se atenção de modo a se administrar uma dose intravenosa adequada que corresponda à dose oral. Recomenda-se que se seja consultado um médico que tenha experiência na utilização de ciclosporina.

A dose diária total não pode nunca exceder 5 mg/kg, exceto em doentes com uveíte endógena ameaçadora da visão e em crianças com síndrome nefrótica.

No tratamento de manutenção deve ser determinada individualmente a dose eficaz mais baixa e melhor tolerada.

O tratamento com Sandimmun Neoral deve ser descontinuado nos doentes em que durante um certo período de tempo (para informação específica ver abaixo) não se obtiver uma resposta adequada ou a dose eficaz não for compatível com as recomendações de segurança.

#### *Uveíte endógena*

De início, para indução da remissão, a dose diária recomendada é de 5 mg/kg/dia por via oral, dividida em 2 administrações, até se atingir a remissão da inflamação uveal ativa e a melhoria da acuidade visual. Em casos refratários pode aumentar-se a dose para 7 mg/kg/dia por um período limitado.

Para conseguir a remissão inicial, ou para combater as crises oculares inflamatórias, pode adicionar-se o tratamento sistémico com corticosteroides, com doses diárias de 0,2 a 0,6 mg/kg de prednisolona ou equivalente, caso não se consiga o controlo adequado da situação só com Sandimmun Neoral. Após 3 meses, a dose de corticosteroides pode ser ajustada para a dose mínima eficaz.

No tratamento de manutenção a dose deverá ser reduzida lentamente até ao nível mínimo eficaz que, durante as fases de remissão, não deve exceder os 5 mg/kg/dia.

Devem ser excluídas causas infecciosas de uveíte antes de se poderem utilizar imunossuppressores.

#### *Síndrome nefrótica*

Para indução da remissão, a dose diária recomendada é dividida em 2 administrações por via oral.

Se a função renal for normal (exceto para a proteinúria), a dose diária recomendada é a seguinte:

- adultos: 5 mg/kg
- crianças: 6 mg/kg

Em doentes com função renal comprometida a dose inicial não deve exceder 2,5 mg/kg/dia.

A associação de Sandimmun Neoral com doses baixas de corticosteroides orais é recomendada caso o efeito do Sandimmun Neoral isoladamente não seja satisfatório, especialmente em doentes resistentes ao tratamento com esteroides.

O tempo necessário para melhoria varia entre 3 a 6 meses dependendo do tipo de glomerulopatia. Na ausência de melhoria após este período para melhoria, deverá interromper-se a terapêutica com Sandimmun Neoral.

É necessário ajustar as doses individualmente de acordo com a eficácia (proteinúria) e segurança, mas estas não devem exceder os 5 mg/kg/dia em adultos e 6 mg/kg/dia em crianças.

No tratamento de manutenção a dose deve ser reduzida lentamente até à dose eficaz mais baixa.

#### *Artrite reumatoide*

Durante as primeiras 6 semanas de tratamento a dose recomendada é de 3 mg/kg/dia por via oral divididos em 2 administrações. Se o efeito for insuficiente, a dose diária pode então ser gradualmente aumentada de acordo com a tolerabilidade, mas não deve exceder os 5 mg/kg. Para alcançar o nível máximo de eficácia podem ser necessárias até 12 semanas de tratamento com Sandimmun Neoral.

Para o tratamento de manutenção, a dose deverá ser ajustada individualmente, até à dose mínima eficaz, de acordo com a tolerabilidade.

Sandimmun Neoral pode ser administrado concomitantemente com doses baixas de corticosteroides e/ou fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (ver secção 4.4). Sandimmun Neoral pode ser igualmente associado ao metotrexato, administrado semanalmente em doses baixas, em doentes que têm uma resposta insuficiente ao metotrexato isoladamente, pela utilização inicial de 2,5 mg/kg/dia de Sandimmun Neoral, divididos em 2 administrações por dia, com a opção de aumentar a dose de acordo com a tolerabilidade.

#### *Psoríase*

O tratamento com Sandimmun Neoral deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da psoríase. Devido à variabilidade da doença, o tratamento deve ser individualizado. De início, para indução da remissão, recomendam-se 2,5 mg/kg por via oral, divididos em 2 administrações. Se não houver melhoria após 1 mês, a dose diária pode ser gradualmente aumentada não devendo exceder os 5 mg/kg. O tratamento deve ser interrompido nos doentes em que uma resposta satisfatória das lesões psoriáticas não tenha sido conseguida num prazo de 6 semanas com uma dose de 5 mg/kg/dia, ou quando a dose eficaz não é compatível com as recomendações de segurança estabelecidas (ver secção 4.4).

Doses iniciais de 5 mg/kg/dia justificam-se em doentes cuja situação exija uma melhoria rápida. Uma vez conseguida uma resposta satisfatória, a administração de Sandimmun Neoral pode ser interrompida e uma recaída subsequente tratada com a reintrodução de Sandimmun Neoral na dose eficaz anterior. Nalguns doentes pode ser necessária uma terapêutica contínua de manutenção.

No tratamento de manutenção a dose deverá ser titulada individualmente até ao nível mínimo eficaz, e não deverá exceder os 5 mg/kg/dia.

#### *Dermatite atópica*

O tratamento com Sandimmun Neoral deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da dermatite atópica. Devido à variabilidade da doença o tratamento deve ser individualizado. A dose recomendada, dividida em 2 administrações por via oral, é de 2,5 a 5 mg/kg/dia. Se não se conseguir uma resposta satisfatória com uma dose inicial de 2,5 mg/kg/dia após duas semanas de tratamento, a dose diária pode aumentar-se rapidamente até um máximo de 5 mg/kg. Em casos muito graves, o controle rápido e adequado da doença é mais provável com uma dose inicial de 5 mg/kg/dia. Uma vez conseguida uma resposta satisfatória, pode reduzir-se gradualmente a dose e, se possível, deve interromper-se a administração de Sandimmun Neoral. Uma recaída subsequente pode ser tratada com um novo ciclo de tratamento com Sandimmun Neoral.

Embora um período de tratamento de 8 semanas possa ser suficiente para conseguir a remissão, tratamentos com a duração até 1 ano mostraram ser eficazes e bem tolerados, desde que sejam seguidas as regras de monitorização estabelecidas.

#### *Passagem de Sandimmun para Sandimmun Neoral*

Os dados disponíveis indicam que após passagem, na base de 1:1, de Sandimmun para Sandimmun Neoral, as concentrações mínimas no estado estacionário no sangue total são comparáveis. No entanto, em muitos doentes podem ocorrer concentrações máximas ( $C_{max}$ ) mais elevadas, bem como um

aumento da exposição ao fármaco (AUC). Numa pequena percentagem de doentes estas alterações são mais acentuadas e podem revestir-se de significado clínico. Adicionalmente, a absorção da ciclosporina a partir de Sandimmun Neoral é menos variável e que a relação entre a concentração mínima no estado estacionário e a exposição (em termos de AUC) é mais forte que com Sandimmun.

Dado que a passagem de Sandimmun para Sandimmun Neoral pode resultar num aumento da exposição ao fármaco devem observar-se as seguintes regras:

Em doentes transplantados o tratamento com Sandimmun Neoral deve iniciar-se com a mesma dose diária que era usada com Sandimmun. Inicialmente devem ser monitorizadas as concentrações mínimas de ciclosporina no sangue total durante 4 a 7 dias após a passagem a Sandimmun Neoral. Adicionalmente, devem também ser monitorizados os parâmetros clínicos de segurança, tais como a função renal e a pressão sanguínea durante os primeiros 2 meses após a conversão. Se a concentração sanguínea mínima da ciclosporina no estado estacionário estiver para além do intervalo terapêutico e/ou ocorrer um agravamento nos parâmetros clínicos de segurança, deve ajustar-se a dose em conformidade.

Nos doentes tratados para indicação não transplantação, o tratamento com Sandimmun Neoral deve iniciar-se com a mesma dose diária que era utilizada com Sandimmun. Duas, 4 e 8 semanas após a conversão devem monitorizar-se a função renal e a pressão sanguínea. Se a pressão sanguínea exceder significativamente o nível anterior à conversão ou se creatinina TFG diminuir em mais de 25% abaixo do valor determinado anteriormente ao tratamento com em mais que uma determinação, a dose deve ser reduzida (ver igualmente “Precauções adicionais” na secção 4.4). No caso da ocorrência de toxicidade ou ineficácia inesperadas da ciclosporina, devem também monitorizar-se as concentrações sanguíneas mínimas no estado estacionário.

#### Transição entre formulações orais de ciclosporina

A passagem de uma formulação oral de ciclosporina para outra deve ser feita e sob supervisão médica e incluir a monitorização dos níveis sanguíneos de ciclosporina em doentes transplantados.

#### Populações especiais

##### *Doentes com compromisso renal*

Todas as indicações

A ciclosporina sofre uma eliminação renal mínima e a sua farmacocinética não é extensivamente afetado 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).

##### *Indicações não transplantação*

Com a exceção dos doentes a serem tratados para o síndrome nefrótico, não deve ser administrada ciclosporina aos doentes com compromisso renal (ver subsecção sobre precauções adicionais em indicações não transplantação na secção 4.4). Nos doentes com síndrome nefrótico que têm compromisso renal, a dose inicial não deve exceder os 2,5 mg/kg/dia.

##### *Doentes com afecção hepática*

A ciclosporina é extensivamente metabolizada pelo fígado. Pode-se observar uma diminuição da depuração da ciclosporina de 2 a 3 vezes em doentes com afeção hepática. Pode ser necessário reduzir a dose em doentes com afeção hepática grave para se manterem os níveis sanguíneos no intervalo alvo recomendado (ver secções 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 Neoral em crianças para indicações não transplantação para além do síndrome nefrótico (ver secção 4.4).

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

A experiência com Sandimmun Neoral em idosos é limitada.

Nos ensaios clínicos com ciclosporina na artrite reumatoide, 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 infeções.

#### Modo de administração

Administração oral

As cápsulas de Sandimmun Neoral devem ser engolidas inteiras.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes 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 ou de proteínas transportadoras de aniões 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 dabigatrano e aliscireno (ver secção 4.5).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Supervisão médica

Sandimmun Neoral 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 informação completa para o seguimento do doente.

#### Linfomas e outras neoplasias malignas

Tal como outros imunossuppressores, 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 imunossuppressores (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 neoplasias malignas cutâneas, os doentes tratados com Sandimmun Neoral, 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 imunossuppressores, a ciclosporina predispõe os doentes para o desenvolvimento de uma variedade de infeções de origem bacteriana, fúngica, parasitária ou viral, frequentemente com patogénios oportunistas. Em doentes medicados com ciclosporina foi observada ativação de infeções lactentes por poliomavírus, que podem conduzir a nefropatia associada ao Poliomavírus (NAPV), especialmente nefropatia por vírus BK (NVBK) e 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 complicação frequente e potencialmente grave da terapêutica com Sandimmun Neoral. 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 Neoral pode também provocar um aumento da bilirrubina sérica, e das enzimas hepáticas; todavia estas alterações são também dependentes da dose e de carácter 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, incluindo complicações infecciosas 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 Neoral é utilizado em doentes transplantados, a monitorização de rotina dos níveis sanguíneos de ciclosporina é uma medida de segurança importante. Para a 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 um protocolo padrão de separação (tempo e temperatura). Para a 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.

Nos doentes não transplantados, recomenda-se a monitorização ocasional dos níveis sanguíneos da ciclosporina, ex. quando Sandimmun Neoral é coadministrado com substâncias que podem interferir com a farmacocinética da ciclosporina, ou quando existe uma resposta clínica incomum (ex. falta de eficácia ou aumento da intolerância ao fármaco, tal como disfunção hepática).

De assinalar também que a concentração de ciclosporina no sangue, plasma ou soro é só um dos fatores que contribuem para o estado clínico do doente. Assim, os resultados deverão servir

unicamente como orientação para a posologia relativamente a outros parâmetros clínicos e laboratoriais.

### Hipertensão

Deve efetuar-se regularmente a monitorização da pressão sanguínea durante o tratamento com Sandimmun Neoral. 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 Neoral, recomenda-se determinar a lipídemia 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 poupadores de potássio (por ex: diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), antagonistas dos recetores 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).

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

A ciclosporina é um inibidor do CYP3A4, da glicoproteína-P transportadora de efluxo de vários fármacos e de proteínas transportadoras de aniões 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 rabdomiólise (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.

#### Excipientes especiais: Óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40

Este medicamento contém óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40. Pode causar distúrbios no estômago e diarreia.

#### Excipientes especiais: Etanol

Sandimmun Neoral contém aproximadamente 12% vol. de etanol. Uma dose de 500 mg de Sandimmun Neoral contém 500 mg de etanol, que é equivalente a aproximadamente 15 ml de cerveja ou 5 ml de vinho. Pode ser prejudicial para os indivíduos que sofrem de alcoolismo e tal também se deve ter em consideração quando utilizado em mulheres grávidas ou a amamentar, em doentes com problemas de fígado ou epilepsia ou em crianças.

#### Precauções adicionais em indicações não transplantação

Doentes com função renal comprometida (exceto doentes com síndrome nefrótica com um grau de compromisso renal permissível), hipertensão não controlada, infeções não controladas ou qualquer tipo de neoplasias malignas, não devem tomar ciclosporina.

Deve estabelecer-se com segurança uma avaliação inicial da função renal efetuando pelo menos duas determinações da e-TFG antes de iniciar o tratamento. A função renal deve ser determinada frequentemente ao longo do tratamento de modo a permitir ajustamento da dose (ver secção 4.2).

#### Precauções adicionais na uveíte endógena

Deve administrar-se Sandimmun Neoral com precaução em doentes com síndrome neurológico de Behçet. O estado neurológico destes doentes deve ser cuidadosamente monitorizado.

Existe apenas uma experiência limitada de utilização de Sandimmun Neoral em crianças com uveíte endógena.

#### Precauções adicionais no síndrome nefrótico

Doentes com função renal basal anormal devem inicialmente ser tratados com 2,5 mg/kg/dia e ser monitorizados muito cuidadosamente.

Em alguns doentes pode ser difícil detetar a disfunção renal induzida por Sandimmun Neoral devido às alterações da função renal relacionadas com o próprio síndrome nefrótico. Isto explica que em casos raros se tenham observado alterações estruturais do rim associadas ao uso do Sandimmun Neoral sem que se tenha observado aumento da creatinina sérica. Deve considerar-se a realização de biópsia renal no caso de doentes com alteração nefropática mínima esteroide-dependente em que o tratamento com Sandimmun Neoral tenha sido mantido por um período superior a 1 ano.

Em doentes com síndrome nefrótico tratados com imunossuppressores (incluindo a ciclosporina) foi ocasionalmente notificado o aparecimento de neoplasias malignas (incluindo linfoma de Hodgkin).

#### Precauções adicionais na artrite reumatoide

Após 6 meses de tratamento, a função renal tem de ser avaliada de 4 a 8 semanas, dependendo da estabilidade da doença, da medicação e de doenças concomitantes. São necessárias análises mais

frequentes quando há aumento da dose de Sandimmun Neoral ou quando se inicia o tratamento com um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE) ou a sua dose é aumentada.

A interrupção do tratamento pode também ser necessária caso se desenvolva hipertensão durante o tratamento com Sandimmun Neoral que não possa ser controlada com um tratamento anti-hipertensor adequado.

A exemplo do que se verifica com outros tratamentos imunossupressores de longa duração (incluindo a ciclosporina), deve ter-se em mente um aumento do risco de doenças linfoproliferativas. Deve-se ter precaução especial se Sandimmun Neoral for tomado concomitantemente com metotrexato devido à sinergia nefrotóxica.

#### Precauções adicionais na psoríase

Recomenda-se a interrupção do tratamento com Sandimmun Neoral caso se desenvolva hipertensão durante o tratamento que não possa ser controlada com um tratamento anti-hipertensor adequado.

Os doentes idosos apenas devem ser tratados se apresentarem psoríase incapacitante, devendo a função renal ser monitorizada com particular cuidado.

Existe apenas uma experiência limitada de utilização de Sandimmun Neoral em crianças com psoríase.

Foi notificado em doentes com psoríase tratados quer com ciclosporina quer com tratamentos imunossupressores convencionais, o desenvolvimento de neoplasias malignas (particularmente cutâneas). Lesões cutâneas não típicas da psoríase, mas que se suspeite serem malignas ou pré-malignas devem ser biopsadas antes de iniciar o tratamento com Sandimmun Neoral. Doentes com alterações cutâneas malignas ou pré-malignas apenas devem ser tratados com Sandimmun Neoral após o adequado tratamento das lesões e caso não exista outra opção terapêutica viável.

Em alguns doentes com psoríase tratados com Sandimmun Neoral surgiram perturbações linfoproliferativas que responderam prontamente à interrupção do tratamento.

Os doentes tratados com Sandimmun Neoral não devem receber concomitantemente irradiação ultravioleta B ou fotoquimioterapia com PUVA.

#### Precauções adicionais na dermatite atópica

A interrupção do tratamento com Sandimmun Neoral é recomendada caso se desenvolva hipertensão que não possa ser controlada adequadamente com o tratamento.

A experiência da utilização de Sandimmun Neoral em crianças com dermatite atópica é limitada.

Os doentes idosos devem apenas ser tratados se apresentarem dermatite atópica incapacitante devendo a função renal ser monitorizada com particular cuidado.

A linfadenopatia benigna está geralmente associada a surtos de dermatite atópica e invariavelmente desaparece espontaneamente com a melhoria geral da doença.

A linfadenopatia no tratamento com ciclosporina deve ser regularmente monitorizada.

A linfadenopatia que persiste apesar da ocorrência de melhorias na atividade da doença deve ser examinada por biópsia como medida cautelar de modo a garantir a ausência de linfoma.

Deve aguardar-se a resolução de infeções ativas por herpes simplex antes de iniciar o tratamento com Sandimmun Neoral; no entanto a ocorrência de infeções por herpes simplex não é necessariamente um motivo para suspender o tratamento se ocorrer durante o mesmo, a não ser quando a infeção é grave.

As infeções cutâneas com *Staphylococcus aureus* não representam uma contraindicação absoluta para o tratamento com Sandimmun Neoral, mas devem ser controladas com agentes antibacterianos apropriados. A eritromicina oral, que se sabe ter o potencial para aumentar a concentração sanguínea de ciclosporina (ver secção 4.5), deve ser evitada ou, não havendo outra alternativa, recomenda-se uma monitorização rigorosa dos níveis sanguíneos de ciclosporina, da função renal e de possíveis efeitos secundários da ciclosporina.

Os doentes tratados com Sandimmun Neoral não devem receber concomitantemente irradiações ultravioleta B ou fotoquimioterapia com PUVA.

#### Uso pediátrico em indicações que não sejam transplante

Não existe experiência adequada disponível com Sandimmun Neoral, exceto no tratamento do síndrome nefrótico, por este motivo não pode ser recomendada a sua utilização em crianças com idade inferior a 16 anos em indicações que não sejam transplante.

### **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 envolvidos no metabolismo da ciclosporina, em particular CYP3A4.

A ciclosporina é igualmente um inibidor do CYP3A4, da glicoproteína P transportadora de efluxo de vários 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 glicoproteína-P diminuam os níveis de ciclosporina. Exemplos de fármacos que **diminuem os níveis de ciclosporina**:

*Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, 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 Neoral devido ao risco de diminuição dos níveis sanguíneos da ciclosporina e consequentemente redução do efeito (ver secção 4.3).

A *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 glicoproteína P podem aumentar os níveis da ciclosporina.

Exemplos:

*Nicardipina, metoclopramida, contraceptivos orais, metilprednisolona (dose elevada), alopurinol, 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. A azitromicina aumenta os níveis da ciclosporina em cerca de 20%.*

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

O *verapamil* 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  $C_{max}$  em cerca de 20%.

### 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: *aminoglicosídeos (incluindo gentamicina, tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprim (+ sulfametoxazol); derivados do ácido fibríco (bezafibrato, fenofibrato), AINEs (incluindo diclofenac, naproxeno, sulindac); melfalano; antagonistas dos recetores 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 tacrolimus deve ser evitado devido ao risco de nefrotoxicidade e de interação farmacocinética através do CYP3A4 e/ou gp-P (ver secção 4.4).

### Efeitos da ciclosporina noutros medicamentos

A ciclosporina é um inibidor do CYP3A4, da glicoproteína-P transportadora de efluxo de vários fármacos (gp-P) e de proteínas transportadoras de aniões 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 etopósido. 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 rabdomiólise.

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

<b>Estatina</b>	<b>Doses disponíveis</b>	<b>Alteração na exposição à ciclosporina (n.º de vezes)</b>
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  $C_{max}$  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 dabigatran não é recomendada devido à acção 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 compromisso da função 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 *everolimus* ou *sirolimus* 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 everolimus e o sirolimus apenas têm uma influência menor na farmacocinética da ciclosporina. A coadministração de ciclosporina aumenta significativamente os níveis sanguíneos de everolimus e sirolimus.

É necessária precaução quando se coadministra ciclosporina com *farmacos poupadores de potássio* (por ex: *diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), antagonistas dos recetores da angiotensina II*) ou *farmacos 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 antraciclina*s (ex. doxorubicina, mitoxantrona, daunorubicina) foi observado em doentes oncológicos com a administração intravenosa concomitante de antibióticos antraciclina 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.

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos.

Em mulheres grávidas, a experiência com Sandimmun Neoral é limitada. Mulheres grávidas sob terapêutica imunossupressora após transplante, incluindo a ciclosporina e regimes contendo ciclosporina, estão em risco de parto prematuro (<37 semanas).

Está disponível um número limitado de observações em crianças expostas à ciclosporina *in útero*, até uma idade de aproximadamente 7 anos. A função renal e a pressão sanguínea nestas crianças eram normais. Contudo, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e, por esse motivo, Sandimmun Neoral não deve ser usado durante a gravidez exceto se os potenciais benefícios para a mãe justificarem o risco potencial para o feto. A quantidade de etanol nas formulações de Sandimmun Neoral também deve ser tida em consideração em mulheres grávidas (ver secção 4.4).

### Amamentação

A ciclosporina é excretada no leite. A quantidade de etanol nas formulações de Sandimmun Neoral também deve ser tida em consideração em mulheres a amamentar (ver secção 4.4). As mães submetidas a tratamento com Sandimmun Neoral não devem amamentar devido ao potencial que Sandimmun Neoral 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 a importância do medicamento para a mãe.

#### Fertilidade

Existem dados limitados acerca do efeito de Sandimmun Neoral na fertilidade humana (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não existem dados sobre os efeitos de Sandimmun Neoral sobre a capacidade de conduzir ou 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, náusea 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 anafilatoídes 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 aumentado de infeções (virais, bacterianas, fúngicas, parasitárias) (ver secção 4.4). Podem ocorrer 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 1) 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 1: Reações adversas de ensaios clínicos**

**Doenças do sangue e do sistema linfático**

Frequentes	Leucopenia
Pouco frequentes	Trombocitopenia, anemia
Raros	Síndrome hemolítico urémico, 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

**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 musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos**

Frequentes	Mialgia, câibras musculares
Raros	Fraqueza muscular, miopatia

**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.

**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 fatores de confundimento, incluindo complicações infecciosas, e 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 Neoral. Casos de nefrotoxicidade aguda relataram distúrbios de homeostase iónica, tal como hipercaliemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Notificações de casos de alterações morfológicas crónicas incluíram hialinose arteriolar, atrofia tubular e fibrose intersticial (ver secção 4.4).

### 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.

## **4.9 Sobredosagem**

A DL50 da ciclosporina por via oral é de 2329 mg/kg no ratinho, 1480 mg/kg no rato e >1000 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 ciclosporina é limitada. Foram toleradas doses orais de ciclosporina até 10 g (cerca de 150 mg/kg) com consequências clínicas relativamente *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 acidental 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: Agentes imunossuppressores,, inibidores da calcineurina, código ATC: L04AD01

A ciclosporina (também conhecida como ciclosporina A) é um polipéptido cíclico, composto por 11 aminoácidos. É um potente agente imunossupressor que em animais prolonga a sobrevivência de transplantes alogénicos 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-contrá-hospedeiro e também a produção de anticorpos dependentes de células-T. Ao nível celular inibe a produção e libertação de linfoquinas, incluindo a interleucina 2 (fator de crescimento das células T, TCGF). A ciclosporina parece bloquear os linfócitos em repouso nas fases G<sub>0</sub> ou G<sub>1</sub> do ciclo celular e inibe a libertação de linfoquinas mediada por antigénios 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 hematopoiese nem exerce qualquer efeito sobre a função das células fagocitárias.

Têm sido realizadas com sucesso transplantações de medula e de órgãos no homem, 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 no síndrome nefrótico esteroide dependente.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Após a administração oral de Sandimmun Neoral, os picos de concentrações sanguíneas é atingido após 1-2 horas. A biodisponibilidade oral absoluta de ciclosporina após a administração de Sandimmun Neoral é 20 a 50%. Foi observado cerca de 13 a 33% de diminuição na AUC e  $C_{max}$  quando Sandimmun Neoral foi administrado juntamente com uma refeição com elevado teor de gordura. A relação entre a dose administrada e a exposição (AUC) de ciclosporina é linear dentro do intervalo terapêutico. A variabilidade inter-indivíduo e intra-indivíduo para a AUC e  $C_{max}$  é aproximadamente 10-20%. A solução e as cápsulas moles de Sandimmun Neoral são bioequivalentes.

A administração de Sandimmun Neoral origina uma  $C_{max}$  59% mais elevada e biodisponibilidade 29% mais elevada com que Sandimmun. Os dados disponíveis indicam que após uma transição com base na relação 1:1 de Sandimmun para Sandimmun Neoral cápsulas de gelatina mole, as concentrações mínimas no sangue total são comparáveis e permanecem no intervalo terapêutico desejado. A administração de Sandimmun Neoral melhora a linearidade da dose na exposição da ciclosporina ( $AUC_B$ ). Proporciona um perfil de absorção mais consistente menos influenciável pela ingestão concomitante de alimentos ou pelo ritmo diurno do que Sandimmun.

### 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 extensamente metabolizada 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-demetilação 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

A via de eliminação é principalmente biliar, até 6% da dose oral excretada na urina; apenas 0,1% é excretado na urina como composto original inalterado.

Existe uma grande variabilidade nos dados descritos para o tempo de semivida de eliminação terminal da ciclosporina dependendo do método de doseamento aplicado e da população em estudo. A semivida terminal variou de 6,3 horas em voluntários saudáveis a 20,4 horas em doentes com doença hepática grave (ver secções 4.2 e 4.4). O tempo de eliminação de semivida nos doentes transplantados renais foi de aproximadamente 11 h, com um intervalo entre 4 a 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 média sistémica média em doentes com rins que apresentam um funcionamento normal. Menos de 1% da dose administrada é eliminada através de diálise.

#### *Doentes com afeção hepática*

Pode ser observado um aumento de aproximadamente 2 a 3 vezes na exposição à ciclosporina em doentes com afeção hepática. 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 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 não evidenciou efeitos teratogénicos ou mutagénicos nos modelos de ensaios padrão (rato até 17 mg/kg/dia e coelho até 30 mg/kg/dia por via oral). Em doses tóxicas (30 mg/kg por dia no rato e 100 mg/kg/dia no coelho por via oral), a ciclosporina mostrou-se embrio- e feto-tóxica tal como indicado pelo aumento da mortalidade pré-natal e pós-natal e reduziu o peso fetal juntamente com atrasos do desenvolvimento do esqueleto.

Em dois estudos publicados, os coelhos expostos à ciclosporina *in útero* (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. Ratos fêmea grávidas que receberam 12 mg/kg/dia de ciclosporina por via intravenosa (o dobro da dose intravenosa recomendada para humanos) tiveram fetos com incidência aumentada de defeito do septo ventricular. Estes achados não foram demonstrados noutras espécies animais e a sua relevância para os humanos é desconhecida. Não foi demonstrada diminuição da fertilidade nos estudos efetuados no rato macho e fêmea.

A ciclosporina foi testada num número de 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/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 controle. Num estudo conduzido no rato com a duração de 24 meses com doses de 0,5; 2 e 8 mg/kg/dia, os adenomas dos ilhéus das células pancreáticas excederam significativamente os do grupo de controle 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**

#### Conteúdo da cápsula mole

Alfa-tocoferol

Etanol anidro  
Propilenoglicol  
Mono di e triglicéridos do óleo de milho  
Hidroxiestearato de macrogolglicerol / óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40.

Revestimento da cápsula

Dióxido de titânio (E 171)  
Glicerol a 85%  
Propilenoglicol  
Gelatina

Impressão

Ácido carmínico (E 120)

Conteúdo da cápsula mole

Alfa-tocoferol  
Etanol anidro  
Propilenoglicol  
Mono di e triglicéridos do óleo de milho  
Hidroxiestearato de macrogolglicerol / óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40

Revestimento da cápsula

Óxido de ferro negro (E172)  
Dióxido de titânio (E171)  
Glicerol a 85%  
Propilenoglicol  
Gelatina

Impressão

Ácido carmínico (E120)

Conteúdo da cápsula

Alfa-tocoferol  
Etanol anidro  
Propilenoglicol  
Mono di e triglicéridos do óleo de milho  
Hidroxiestearato de macrogolglicerol / óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40

Revestimento da cápsula

Dióxido de titânio (E171)  
Glicerol 85%  
Propilenoglicol  
Gelatina

Impressão

Ácido carmínico (E120)

Conteúdo da cápsula

Alfa-tocoferol  
Etanol anidro  
Propilenoglicol  
Mono di e triglicéridos do óleo de milho  
Hidroxiestearato de macrogolglicerol/óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40

Revestimento da cápsula

Óxido de ferro negro (E172)  
Dióxido de titânio (E 171)  
Glicerol 85%  
Propilenoglicol  
Gelatina

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

2 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

As cápsulas de Sandimmun Neoral podem ser conservadas à temperatura ambiente, não excedendo 25°C. Aumentos de temperatura até 30°C durante um máximo de 3 meses não afetam a qualidade do produto. As cápsulas de Sandimmun Neoral devem ser conservadas na embalagem blister até serem necessárias para a toma. Quando se abre um blister, nota-se um cheiro característico; isto é normal e não significa que exista algo de errado com a cápsula.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalagens blister de duplo alumínio, consistindo em folha de alumínio na parte inferior e folha de alumínio na parte superior.

[A ser completado nacionalmente]

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

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

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet do/da {nome do Estado Membro/Agência}.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Sandimmun Neoral e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg/ml solução oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém 100 mg de ciclosporina.

### Excipientes com efeito conhecido:

Etanol: 94,7 mg/ml. Sandimmun Neoral solução oral contém 12% v/v de etanol (9,5% m/v).

Propilenoglicol: 94,7 mg/ml

Óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40: 383,70 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral

Solução límpida, amarelo pálido a amarelo acastanhado.

A formulação de Sandimmun Neoral é uma microemulsão pré-concentrada.

## 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 celular 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).

#### Indicações não transplantação

*Uveíte endógena*

Tratamento da uveíte intermédia ou posterior, ameaçadora da visão, de etiologia não infecciosa, em doentes onde a terapêutica convencional não teve efeito ou causou efeitos secundários inaceitáveis.

Tratamento da uveíte de Behçet com crises inflamatórias repetidas envolvendo a retina em doentes sem manifestações neurológicas.

*Síndrome nefrótico*

Síndrome nefrótico esteroide-dependente e esteroide-resistente devido a doenças glomerulares primárias, tais como alteração nefropática mínima, glomerulo-esclerose focal e segmentar ou glomerulonefrite membranosa.

Sandimmun Neoral pode ser utilizado para indução e manutenção de remissões. Pode também ser utilizado para a manutenção da remissão induzida por esteroides, permitindo a suspensão dos esteroides.

#### *Artrite reumatoide*

Tratamento da artrite reumatoide ativa grave.

#### *Psoríase*

Tratamento da psoríase grave em doentes nos quais a terapêutica convencional se mostrou ineficaz ou inadequada.

#### *Dermatite atópica*

Sandimmun Neoral está indicado em doentes com dermatite atópica grave quando é necessária terapêutica sistémica.

## **4.2 Posologia e modo de administração**

### Posologia

Os intervalos de dose indicados para a administração oral têm como objetivo serem apenas uma orientação.

As doses diárias de Sandimmun Neoral devem ser divididas em 2 administrações distribuídas igualmente ao longo do dia. Recomenda-se que o Sandimmun Neoral seja administrado num horário consistente tendo em conta a altura do dia e relativamente às refeições.

Sandimmun Neoral 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*

O tratamento com Sandimmun Neoral deve iniciar-se no intervalo de 12 horas antes da cirurgia numa dose de 10 a 15 mg/kg dividida em duas administrações. Esta dose deverá ser mantida diariamente durante 1 ou 2 semanas do pós-operatório 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 dividida em 2 administrações.

Quando Sandimmun Neoral é administrado simultaneamente com outros imunossupressores (por ex. corticosteroides ou como parte de uma terapêutica imunossupressora tripla ou quádrupla), podem ser utilizadas doses menores (por ex. 3 a 6 mg/kg 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 o 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 continuamente nesta dose durante o período pós-transplante imediato até 2 semanas, previamente à alteração para terapêutica oral de manutenção com Sandimmun Neoral, numa dose 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 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 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 Neoral para tratar a doença enxerto-contra-hospedeiro (GVHD) crónica ligeira.

#### Indicações não transplantação

Quando se utiliza Sandimmun Neoral para qualquer uma das indicações não transplantação, devem ser seguidas as seguintes regras gerais:

Antes de iniciar o tratamento, deve-se estabelecer com segurança o nível inicial da função renal efetuando pelo menos duas determinações. A taxa de filtração glomerular estimada (e-TFG) dada pela fórmula MDRD pode ser usada para estimar a função renal em adultos e deve ser usada uma fórmula apropriada para determinar a e-TFG em doentes pediátricos. Dado que o Sandimmun Neoral pode comprometer a função renal, é necessário avaliar frequentemente a função renal. Se a e-TFG diminuir em mais que 25% abaixo do valor inicial em mais do que uma determinação, a dose de Sandimmun Neoral deve ser reduzida em 25-50%. Se a diminuição da e-TFG face ao valor inicial exceder os 35%, deve ser considerada uma redução adicional da dose de Sandimmun Neoral. Estas recomendações são aplicáveis mesmo se os valores dos doentes se mantiverem no intervalo normal dos valores laboratoriais. Se a redução posológica não for bem sucedida em melhorar a e-TFG ao fim de um mês, deverá interromper-se o tratamento com Sandimmun Neoral (ver secção 4.4).

É necessário monitorizar-se regularmente a pressão arterial.

É necessária a determinação da bilirrubina e de parâmetros para se avaliar a função hepática antes do início da terapêutica e é recomendada monitorização cuidadosa durante o tratamento. É aconselhável fazer-se a determinação dos níveis séricos dos lípidos, potássio, magnésio e ácido úrico antes e periodicamente durante o tratamento.

Pode ser relevante efetuar-se monitorização ocasional dos níveis sanguíneos da ciclosporina em indicações não transplantação, por ex. quando o Sandimmun Neoral é coadministrado com substâncias que podem interferir com a farmacocinética da ciclosporina, ou no caso de resposta clínica incomum (ex. falta de eficácia ou aumento da tolerância ao fármaco tal como disfunção renal).

A via de administração normal é a oral. Se o concentrado para solução para perfusão for usado, deve ter-se atenção de modo a se administrar uma dose intravenosa adequada que corresponda à dose oral. Recomenda-se que se seja consultado um médico que tenha experiência na utilização de ciclosporina.

A dose diária total não pode nunca exceder 5 mg/kg, exceto em doentes com uveíte endógena ameaçadora da visão e em crianças com síndrome nefrótica.

No tratamento de manutenção deve ser determinada individualmente a dose eficaz mais baixa e melhor tolerada.

O tratamento com Sandimmun Neoral deve ser descontinuado nos doentes em que durante um certo período de tempo (para informação específica ver abaixo) não se obtiver uma resposta adequada ou a dose eficaz não for compatível com as recomendações de segurança.

#### *Uveíte endógena*

De início, para indução da remissão, a dose diária recomendada é de 5 mg/kg/dia por via oral, dividida em 2 administrações, até se atingir a remissão da inflamação uveal ativa e a melhoria da acuidade visual. Em casos refratários pode aumentar-se a dose para 7 mg/kg/dia por um período limitado.

Para conseguir a remissão inicial, ou para combater as crises oculares inflamatórias, pode adicionar-se o tratamento sistémico com corticosteroides, com doses diárias de 0,2 a 0,6 mg/kg de prednisolona ou equivalente, caso não se consiga o controlo adequado da situação só com Sandimmun Neoral. Após 3 meses, a dose de corticosteroides pode ser ajustada para a dose mínima eficaz.

No tratamento de manutenção a dose deverá ser reduzida lentamente até ao nível mínimo eficaz que, durante as fases de remissão, não deve exceder os 5 mg/kg/dia.

Devem ser excluídas causas infecciosas de uveíte antes de se poderem utilizar imunossuppressores.

#### *Síndrome nefrótica*

Para indução da remissão, a dose diária recomendada é dividida em 2 administrações por via oral.

Se a função renal for normal (exceto para a proteinúria), a dose diária recomendada é a seguinte:

- adultos: 5 mg/kg
- crianças: 6 mg/kg

Em doentes com função renal comprometida a dose inicial não deve exceder 2,5 mg/kg/dia.

A associação de Sandimmun Neoral com doses baixas de corticosteroides orais é recomendada caso o efeito do Sandimmun Neoral isoladamente não seja satisfatório, especialmente em doentes resistentes ao tratamento com esteroides.

O tempo necessário para melhoria varia entre 3 a 6 meses dependendo do tipo de glomerulopatia. Na ausência de melhoria após este período para melhoria, deverá interromper-se a terapêutica com Sandimmun Neoral.

É necessário ajustar as doses individualmente de acordo com a eficácia (proteinúria) e segurança, mas estas não devem exceder os 5 mg/kg/dia em adultos e 6 mg/kg/dia em crianças.

No tratamento de manutenção a dose deve ser reduzida lentamente até à dose eficaz mais baixa.

#### *Artrite reumatoide*

Durante as primeiras 6 semanas de tratamento a dose recomendada é de 3 mg/kg/dia por via oral divididos em 2 administrações. Se o efeito for insuficiente, a dose diária pode então ser gradualmente aumentada de acordo com a tolerabilidade, mas não deve exceder os 5 mg/kg. Para alcançar o nível máximo de eficácia podem ser necessárias até 12 semanas de tratamento com Sandimmun Neoral.

Para o tratamento de manutenção, a dose deverá ser ajustada individualmente, até à dose mínima eficaz, de acordo com a tolerabilidade.

Sandimmun Neoral pode ser administrado concomitantemente com doses baixas de corticosteroides e/ou fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) (ver secção 4.4). Sandimmun Neoral pode ser igualmente associado ao metotrexato, administrado semanalmente em doses baixas, em doentes que têm uma resposta insuficiente ao metotrexato isoladamente, pela utilização inicial de 2,5 mg/kg/dia de Sandimmun Neoral, divididos em 2 administrações por dia, com a opção de aumentar a dose de acordo com a tolerabilidade.

#### *Psoríase*

O tratamento com Sandimmun Neoral deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da psoríase. Devido à variabilidade da doença, o tratamento deve ser individualizado. De início, para indução da remissão, recomendam-se 2,5 mg/kg por via oral, divididos em

2 administrações. Se não houver melhoria após 1 mês, a dose diária pode ser gradualmente aumentada não devendo exceder os 5 mg/kg. O tratamento deve ser interrompido nos doentes em que uma resposta satisfatória das lesões psoriáticas não tenha sido conseguida num prazo de 6 semanas com uma dose de 5 mg/kg/dia, ou quando a dose eficaz não é compatível com as recomendações de segurança estabelecidas (ver secção 4.4).

Doses iniciais de 5 mg/kg/dia justificam-se em doentes cuja situação exija uma melhoria rápida. Uma vez conseguida uma resposta satisfatória, a administração de Sandimmun Neoral pode ser interrompida e uma recaída subsequente tratada com a reintrodução de Sandimmun Neoral na dose eficaz anterior. Nalguns doentes pode ser necessária uma terapêutica contínua de manutenção.

No tratamento de manutenção a dose deverá ser tirulada individualmente até ao nível mínimo eficaz, e não deverá exceder os 5 mg/kg/dia.

#### *Dermatite atópica*

O tratamento com Sandimmun Neoral deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da dermatite atópica. Devido à variabilidade da doença o tratamento deve ser individualizado. A dose recomendada, dividida em 2 administrações por via oral, é de 2,5 a 5 mg/kg/dia. Se não se conseguir uma resposta satisfatória com uma dose inicial de 2,5 mg/kg/dia após duas semanas de tratamento, a dose diária pode aumentar-se rapidamente até um máximo de 5 mg/kg. Em casos muito graves, o controle rápido e adequado da doença é mais provável com uma dose inicial de 5 mg/kg/dia. Uma vez conseguida uma resposta satisfatória, pode reduzir-se gradualmente a dose e, se possível, deve interromper-se a administração de Sandimmun Neoral. Uma recaída subsequente pode ser tratada com um novo ciclo de tratamento com Sandimmun Neoral.

Embora um período de tratamento de 8 semanas possa ser suficiente para conseguir a remissão, tratamentos com a duração até 1 ano mostraram ser eficazes e bem tolerados, desde que sejam seguidas as regras de monitorização estabelecidas.

#### *Passagem de Sandimmun para Sandimmun Neoral*

Os dados disponíveis indicam que após passagem, na base de 1:1, de Sandimmun para Sandimmun Neoral, as concentrações mínimas no estado estacionário no sangue total são comparáveis. No entanto, em muitos doentes podem ocorrer concentrações máximas ( $C_{max}$ ) mais elevadas, bem como um aumento da exposição ao fármaco (AUC). Numa pequena percentagem de doentes estas alterações são mais acentuadas e podem revestir-se de significado clínico. Adicionalmente, a absorção da ciclosporina a partir de Sandimmun Neoral é menos variável e que a relação entre a concentração mínima no estado estacionário e a exposição (em termos de AUC) é mais forte que com Sandimmun.

Dado que a passagem de Sandimmun para Sandimmun Neoral pode resultar num aumento da exposição ao fármaco devem observar-se as seguintes regras:

Em doentes transplantados o tratamento com Sandimmun Neoral deve iniciar-se com a mesma dose diária que era usada com Sandimmun. Inicialmente devem ser monitorizadas as concentrações mínimas de ciclosporina no sangue total durante 4 a 7 dias após a passagem a Sandimmun Neoral. Adicionalmente, devem também ser monitorizados os parâmetros clínicos de segurança, tais como a função renal e a pressão sanguínea durante os primeiros 2 meses após a conversão. Se a concentração sanguínea mínima da ciclosporina no estado estacionário estiver para além do intervalo terapêutico e/ou ocorrer um agravamento nos parâmetros clínicos de segurança, deve ajustar-se a dose em conformidade.

Nos doentes tratados para indicação não transplantação, o tratamento com Sandimmun Neoral deve iniciar-se com a mesma dose diária que era utilizada com Sandimmun. Duas, 4 e 8 semanas após a conversão devem monitorizar-se a função renal e a pressão sanguínea. Se a pressão sanguínea exceder significativamente o nível anterior à conversão ou se creatinina TFG diminuir em mais de 25% abaixo do valor determinado anteriormente ao tratamento com em mais que uma determinação, a dose deve ser reduzida (ver igualmente “Precauções adicionais” na secção 4.4). No caso da ocorrência de

toxicidade ou ineficácia inesperadas da ciclosporina, devem também monitorizar-se as concentrações sanguíneas mínimas no estado estacionário.

#### Transição entre formulações orais de ciclosporina

A passagem de uma formulação oral de ciclosporina para outra deve ser feita e sob supervisão médica e incluir a monitorização dos níveis sanguíneos de ciclosporina em doentes transplantados.

#### Populações especiais

##### *Doentes com compromissorenal*

Todas as indicações

A ciclosporina sofre uma eliminação renal mínima e a sua farmacocinética não é extensivamente afetado 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).

##### Indicações não transplantação

Com a exceção dos doentes a serem tratados para o síndrome nefrótico, não deve ser administrada ciclosporina aos doentes com compromisso renal (ver subsecção sobre precauções adicionais em indicações não transplantação na secção 4.4). Nos doentes com síndrome nefrótico que têm compromisso renal, a dose inicial não deve exceder os 2,5 mg/kg/dia.

##### *Doentes com afecção hepática*

A ciclosporina é extensivamente metabolizada pelo fígado. Pode-se observar uma diminuição da depuração da ciclosporina de 2 a 3 vezes em doentes com afeção hepática. Pode ser necessário reduzir a dose em doentes com afeção hepática grave para se manterem os níveis sanguíneos no intervalo alvo recomendado (ver secções 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 Neoral em crianças para indicações não transplantação para além do síndrome nefrótico (ver secção 4.4).

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

A experiência com Sandimmun Neoral em idosos é limitada.

Nos ensaios clínicos com ciclosporina na artrite reumatoide, 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 infeções.

#### Modo de administração

##### Administração oral

A solução oral deve ser diluída preferencialmente com sumo de laranja ou sumo de maçã; contudo podem usar-se outras bebidas sem álcool de acordo com o gosto individual. A solução oral deve ser bem agitada imediatamente antes de ser bebida. Devido à possível interferência com o sistema enzimático do citocromo P-450 deve evitar-se o sumo de toranja para fazer a diluição (ver secção 4.5). A seringa doseadora não deve entrar em contacto com a solução de diluição. Se a seringa for limpa não enxaguar mas somente limpar o exterior com um tecido seco. (ver secção 6.6).

*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 dos excipientes 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 ou de proteínas transportadoras de aniões orgânicos (OATP) e para os quais níveis elevados de concentrações plasmáticas estão associados com acontecimentos graves ou que colocam a vida em risco, ex. bosentano, etexilato de dabigatrano e aliscireno (ver secção 4.5).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Supervisão médica

Sandimmun Neoral 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 informação completa para o seguimento do doente.

#### 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 neoplasias malignas cutâneas, os doentes tratados com Sandimmun Neoral, 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 infeções de origem bacteriana, fúngica, parasitária ou viral, frequentemente com patogénios oportunistas. Em doentes medicados com ciclosporina foi observada ativação de infeções lactentes por poliomavírus, que podem conduzir a nefropatia associada ao Poliomavírus (NAPV), especialmente nefropatia por vírus BK (NVBK) e 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 complicação frequente e potencialmente grave da terapêutica com Sandimmun Neoral. 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 Neoral pode também provocar um aumento da bilirrubina sérica, e das enzimas hepáticas; todavia estas alterações são também dependentes da dose e de carácter 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 factores, incluindo complicações infecciosas 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 Neoral é utilizado em doentes transplantados, a monitorização de rotina dos níveis sanguíneos de ciclosporina é uma medida de segurança importante. Para a 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 um protocolo padrão de separação (tempo e temperatura). Para a 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.

Nos doentes não transplantados, recomenda-se a monitorização ocasional dos níveis sanguíneos da ciclosporina, ex. quando Sandimmun Neoral é coadministrado com substâncias que podem interferir com a farmacocinética da ciclosporina, ou quando existe uma resposta clínica incomum (ex. falta de eficácia ou aumento da intolerância ao fármaco, tal como disfunção hepática).

De assinalar também que a concentração de ciclosporina no sangue, plasma ou soro é só um dos factores que contribuem para o estado clínico do doente. Assim, os resultados deverão servir unicamente como orientação para a posologia relativamente a outros parâmetros clínicos e laboratoriais.

#### Hipertensão

Deve efetuar-se regularmente a monitorização da pressão sanguínea durante o tratamento com Sandimmun Neoral. 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 Neoral, 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 hipercaliemia, especialmente em doentes com disfunção renal. É necessária precaução quando se coadministra ciclosporina com fármacos poupadores de potássio (por ex: diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), antagonistas dos recetores 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).

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

A ciclosporina é um inibidor do CYP3A4, da glicoproteína-P transportadora de efluxo de vários fármacos e de proteínas transportadoras de aniões 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 factores de risco que predisponham para lesão renal grave, incluindo insuficiência renal, secundária à rabdomiólise (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.

#### Excipientes especiais: Óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40

Este medicamento contém óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40. Pode causar distúrbios no estômago e diarreia.

#### Excipientes especiais: Etanol

Sandimmun Neoral contém aproximadamente 12% vol. de etanol. Uma dose de 500 mg de Sandimmun Neoral contém 500 mg de etanol, que é equivalente a aproximadamente 15 ml de cerveja ou 5 ml de vinho. Pode ser prejudicial para os indivíduos que sofrem de alcoolismo e tal também se deve ter em consideração quando utilizado em mulheres grávidas ou a amamentar, em doentes com problemas de fígado ou epilepsia ou em crianças.

#### Precauções adicionais em indicações não transplantação

Doentes com função renal comprometida (exceto doentes com síndrome nefrótica com um grau de compromisso renal permissível), hipertensão não controlada, infeções não controladas ou qualquer tipo de neoplasias malignas, não devem tomar ciclosporina.

Deve estabelecer-se com segurança uma avaliação inicial da função renal efetuando pelo menos duas determinações da e-TFG antes de iniciar o tratamento. A função renal deve ser determinada frequentemente ao longo do tratamento de modo a permitir ajustamento da dose (ver secção 4.2).

#### Precauções adicionais na uveíte endógena

Deve administrar-se Sandimmun Neoral com precaução em doentes com síndrome neurológico de Behçet. O estado neurológico destes doentes deve ser cuidadosamente monitorizado.

Existe apenas uma experiência limitada de utilização de Sandimmun Neoral em crianças com uveíte endógena.

#### Precauções adicionais no síndrome nefrótico

Doentes com função renal basal anormal devem inicialmente ser tratados com 2,5 mg/kg/dia e ser monitorizados muito cuidadosamente.

Em alguns doentes pode ser difícil detetar a disfunção renal induzida por Sandimmun Neoral devido às alterações da função renal relacionadas com o próprio síndrome nefrótico. Isto explica que em casos raros se tenham observado alterações estruturais do rim associadas ao uso do Sandimmun Neoral sem que se tenha observado aumento da creatinina sérica. Deve considerar-se a realização de biópsia renal no caso de doentes com alteração nefropática mínima esteroide-dependente em que o tratamento com Sandimmun Neoral tenha sido mantido por um período superior a 1 ano.

Em doentes com síndrome nefrótico tratados com imunossuppressores (incluindo a ciclosporina) foi ocasionalmente notificado o aparecimento de neoplasias malignas (incluindo linfoma de Hodgkin).

#### Precauções adicionais na artrite reumatoide

Após 6 meses de tratamento, a função renal tem de ser avaliada de 4 a 8 semanas, dependendo da estabilidade da doença, da medicação e de doenças concomitantes. São necessárias análises mais frequentes quando há aumento da dose de Sandimmun Neoral ou quando se inicia o tratamento com um fármaco anti-inflamatório não esteroide (AINE) ou a sua dose é aumentada.

A interrupção do tratamento pode também ser necessária caso se desenvolva hipertensão durante o tratamento com Sandimmun Neoral que não possa ser controlada com um tratamento anti-hipertensor adequado.

A exemplo do que se verifica com outros tratamentos imunossuppressores de longa duração (incluindo a ciclosporina), deve ter-se em mente um aumento do risco de doenças linfoproliferativas. Deve-se ter precaução especial se Sandimmun Neoral for tomado concomitantemente com metotrexato devido à sinergia nefrotóxica.

#### Precauções adicionais na psoríase

Recomenda-se a interrupção do tratamento com Sandimmun Neoral caso se desenvolva hipertensão durante o tratamento que não possa ser controlada com um tratamento anti-hipertensor adequado.

Os doentes idosos apenas devem ser tratados se apresentarem psoríase incapacitante, devendo a função renal ser monitorizada com particular cuidado.

Existe apenas uma experiência limitada de utilização de Sandimmun Neoral em crianças com psoríase.

Foi notificado em doentes com psoríase tratados quer com ciclosporina quer com tratamentos imunossuppressores convencionais, o desenvolvimento de neoplasias malignas (particularmente cutâneas). Lesões cutâneas não típicas da psoríase, mas que se suspeite serem malignas ou pré-malignas devem ser biopsadas antes de iniciar o tratamento com Sandimmun Neoral. Doentes com alterações cutâneas malignas ou pré-malignas apenas devem ser tratados com Sandimmun Neoral após o adequado tratamento das lesões e caso não exista outra opção terapêutica viável.

Em alguns doentes com psoríase tratados com Sandimmun Neoral surgiram perturbações linfoproliferativas que responderam prontamente à interrupção do tratamento.

Os doentes tratados com Sandimmun Neoral não devem receber concomitantemente irradiação ultravioleta B ou fotoquimioterapia com PUVA.

#### Precauções adicionais na dermatite atópica

A interrupção do tratamento com Sandimmun Neoral é recomendada caso se desenvolva hipertensão que não possa ser controlada adequadamente com o tratamento.

A experiência da utilização de Sandimmun Neoral em crianças com dermatite atópica é limitada.

Os doentes idosos devem apenas ser tratados se apresentarem dermatite atópica incapacitante devendo a função renal ser monitorizada com particular cuidado.

A linfadenopatia benigna está geralmente associada a surtos de dermatite atópica e invariavelmente desaparece espontaneamente com a melhoria geral da doença.

A linfadenopatia no tratamento com ciclosporina deve ser regularmente monitorizada.

A linfadenopatia que persiste apesar da ocorrência de melhorias na atividade da doença deve ser examinada por biópsia como medida cautelar de modo a garantir a ausência de linfoma.

Deve aguardar-se a resolução de infeções ativas por herpes simplex antes de iniciar o tratamento com Sandimmun Neoral; no entanto a ocorrência de infeções por herpes simplex não é necessariamente um motivo para suspender o tratamento se ocorrer durante o mesmo, a não ser quando a infeção é grave.

As infeções cutâneas com *Staphylococcus aureus* não representam uma contra-indicação absoluta para o tratamento com Sandimmun Neoral, mas devem ser controladas com agentes antibacterianos apropriados. A eritromicina oral, que se sabe ter o potencial para aumentar a concentração sanguínea de ciclosporina (ver secção 4.5), deve ser evitada ou, não havendo outra alternativa, recomenda-se uma monitorização rigorosa dos níveis sanguíneos de ciclosporina, da função renal e de possíveis efeitos secundários da ciclosporina.

Os doentes tratados com Sandimmun Neoral não devem receber concomitantemente irradiações ultravioleta B ou fotoquimioterapia com PUVA.

#### Uso pediátrico em indicações que não sejam transplante

Não existe experiência adequada disponível com Sandimmun Neoral, exceto no tratamento do síndrome nefrótico, por este motivo não pode ser recomendada a sua utilização em crianças com idade inferior a 16 anos em indicações que não sejam transplante.

## **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 envolvidos no metabolismo da ciclosporina, em particular CYP3A4.

A ciclosporina é igualmente um inibidor do CYP3A4, da glicoproteína P transportadora de efluxo de vários fármacos e da proteína transportadora de aniões 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 glicoproteína-P diminuam os níveis de ciclosporina. Exemplos de fármacos que diminuem os níveis de ciclosporina:

*Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, 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 Neoral devido ao risco de diminuição dos níveis sanguíneos da ciclosporina e conseqüentemente redução do efeito (ver secção 4.3).

A *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 glicoproteína P podem aumentar os níveis da ciclosporina. Exemplos:

*Nicardipina, metoclopramida, contraceptivos orais, metilprednisolona (dose elevada), alopurinol, 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. A *azitromicina* aumenta os níveis da ciclosporina em cerca de 20%.

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

O *verapamil* 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  $C_{max}$  em cerca de 20%.

#### 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: *aminoglicosídeos (incluindo gentamicina, tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprim (+ sulfametoxazol); derivados do ácido fibríco (bezafibrato, fenofibrato), AINEs (incluindo diclofenac, naproxeno, sulindac); melfalano; antagonistas dos recetores 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 tacrolimus deve ser evitado devido ao risco de nefrotoxicidade e de interação farmacocinética através do CYP3A4 e/ou gp-P (ver secção 4.4).

#### Efeitos da ciclosporina noutros medicamentos

A ciclosporina é um inibidor do CYP3A4, da glicoproteína-P transportadora de efluxo de vários fármacos (gp-P) e de proteínas transportadoras de aniões 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 etopósido. 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 ou 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 rabdomiólise.

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

<b>Estatina</b>	<b>Doses disponíveis</b>	<b>Alteração na exposição à ciclosporina (nº de vezes)</b>
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  $C_{max}$  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 acção 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 compromisso da função 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 *everolimus* ou *sirolimus* 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 everolimus e o sirolimus apenas têm uma influência menor na farmacocinética da ciclosporina. A coadministração de ciclosporina aumenta significativamente os níveis sanguíneos de everolimus e sirolimus.

É necessária precaução quando se coadministra ciclosporina com *fármacos poupadores de potássio* (por ex: *diuréticos poupadores de potássio*, *inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)*, *antagonistas dos recetores 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 antraciclínicos* (ex. doxorubicina, mitoxantrona, daunorubicina) foi observado em doentes oncológicos com a administração intravenosa concomitante de antibióticos antraciclínicos 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.

#### População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos.

Em mulheres grávidas, a experiência com Sandimmun Neoral é limitada. Mulheres grávidas sob terapêutica imunossupressora após transplante, incluindo a ciclosporina e regimes contendo ciclosporina, estão em risco de parto prematuro (<37 semanas).

Está disponível um número limitado de observações em crianças expostas à ciclosporina *in útero*, até uma idade de aproximadamente 7 anos. A função renal e a pressão sanguínea nestas crianças eram normais. Contudo, não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e, por esse motivo, Sandimmun Neoral não deve ser usado durante a gravidez exceto se os potenciais benefícios para a mãe justificarem o risco potencial para o feto. A quantidade de etanol nas formulações de Sandimmun Neoral também deve ser tida em consideração em mulheres grávidas (ver secção 4.4).

#### Amamentação

A ciclosporina é excretada no leite. A quantidade de etanol nas formulações de Sandimmun Neoral também deve ser tida em consideração em mulheres a amamentar (ver secção 4.4). As mães submetidas a tratamento com Sandimmun Neoral não devem amamentar devido ao potencial que Sandimmun Neoral 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 a importância do medicamento para a mãe.

#### Fertilidade

Existem dados limitados acerca do efeito de Sandimmun Neoral na fertilidade humana (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não existem dados sobre os efeitos de Sandimmun Neoral sobre a capacidade de conduzir ou 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, náusea 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 anafilatoídes 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 aumentado de infeções (virais, bacterianas, fúngicas, parasitárias) (ver secção 4.4). Podem ocorrer 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 1) 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 1: Reações adversas de ensaios clínicos**

#### **Doenças do sangue e do sistema linfático**

Frequentes	Leucopenia
Pouco frequentes	Trombocitopenia, anemia
Raros	Síndrome hemolítico urémico, 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

#### **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 Eruções cutâneas alérgicas

#### **Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos**

Frequentes Mialgia, câibras musculares

Raros Fraqueza muscular, miopatia

#### **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.

#### 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 fatores de confundimento, incluindo complicações infecciosas e 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 Neoral. Casos de nefrotoxicidade aguda relataram distúrbios de homeostase iónica, tal como hipercaliemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Notificações de casos de alterações morfológicas crónicas incluíram hialinose arteriolar, atrofia tubular e fibrose intersticial (ver secção 4.4).

#### 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.

## **4.9 Sobredosagem**

A DL50 da ciclosporina por via oral é de 2329 mg/kg no ratinho, 1480 mg/kg no rato e >1000 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 ciclosporina é limitada. Foram toleradas doses orais de ciclosporina até 10 g (cerca de 150 mg/kg) com consequências clínicas relativamente *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 acidental 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: Agentes imunossuppressores, inibidores da calcineurina, código ATC: L04AD01

A ciclosporina (também conhecida como ciclosporina A) é um polipéptido cíclico, composto por 11 aminoácidos. É um potente agente imunossupressor que em animais prolonga a sobrevivência de transplantes alogênicos 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 libertação de linfoquinas, incluindo a interleucina 2 (fator de crescimento das células T, TCGF). A ciclosporina parece bloquear os linfócitos em repouso nas fases  $G_0$  ou  $G_1$  do ciclo celular e inibe a libertação de linfoquinas mediada por antigénios 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 hematopoiese nem exerce qualquer efeito sobre a função das células fagocitárias.

Têm sido realizadas com sucesso transplantações de medula e de órgãos no homem, 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 nosíndrome nefrótico esteroide dependente.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

#### Absorção

Após a administração oral de Sandimmun Neoral, os picos de concentrações sanguíneas é atingido após 1-2 horas. A biodisponibilidade oral absoluta de ciclosporina após a administração de Sandimmun Neoral é 20 a 50%. Foi observado cerca de 13 a 33% de diminuição na AUC e  $C_{max}$  quando Sandimmun Neoral foi administrado juntamente com uma refeição com elevado teor de gordura. A relação entre a dose administrada e a exposição (AUC) de ciclosporina é linear dentro do intervalo terapêutico. A variabilidade inter-indivíduo e intra-indivíduo para a AUC e  $C_{max}$  é aproximadamente 10-20%. A solução e as cápsulas moles de Sandimmun Neoral são bioequivalentes.

A administração de Sandimmun Neoral origina uma  $C_{max}$  59% mais elevada e biodisponibilidade 29% mais elevada com que Sandimmun. Os dados disponíveis indicam que após uma transição com base na relação 1:1 de Sandimmun para Sandimmun Neoral cápsulas de gelatina mole, as concentrações mínimas no sangue total são comparáveis e permanecem no intervalo terapêutico desejado. A administração de Sandimmun Neoral melhora a linearidade da dose na exposição da ciclosporina ( $AUC_B$ ). Proporciona um perfil de absorção mais consistente menos influenciável pela ingestão concomitante de alimentos ou pelo ritmo diurno do que Sandimmun.

#### 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 extensamente metabolizada em cerca de 15 metabolitos. A metabolização ocorre maioritariamente no fígado via citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e as vias principais de metabolismo consiste, na mono- e dihidroxilação e N-demetilação 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

A via de eliminação é principalmente biliar, até 6% da dose oral excretada na urina; apenas 0,1% é excretado na urina como composto original inalterado.

Existe uma grande variabilidade nos dados descritos para o tempo de semivida de eliminação terminal da ciclosporina dependendo do método de doseamento aplicado e da população em estudo. A semivida terminal variou de 6,3 horas em voluntários saudáveis a 20,4 horas em doentes com doença hepática grave (ver secções 4.2 e 4.4). O tempo de eliminação de semivida nos doentes transplantados renais foi de aproximadamente 11 h, com um intervalo entre 4 a 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 afeção hepática*

Pode ser observado um aumento de aproximadamente 2 a 3 vezes na exposição à ciclosporina em doentes com afeção hepática. 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 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 não evidenciou efeitos teratogênicos ou mutagênicos nos modelos de ensaios padrão (rato até 17 mg/kg/dia e coelho até 30 mg/kg por via oral). Em doses tóxicas (30 mg/kg por dia no rato e 100 mg/kg/dia no coelho por via oral), a ciclosporina mostrou-se embrio- e fetotóxica tal como indicado pelo aumento da mortalidade pré-natal e pós-natal e reduziu o peso fetal juntamente com atrasos do desenvolvimento do esqueleto.

Em dois estudos publicados, os coelhos expostos à ciclosporina *in útero* (10 mg/kg/dia, por via subcutânea) demonstraram um número reduzido de nefrônios, hipertrofia renal, hipertensão sistêmica e insuficiência renal progressiva até às 35 semanas de idade. Ratos fêmea grávidas que receberam 12 mg/kg/dia de ciclosporina por via intravenosa (o dobro da dose intravenosa recomendada para humanos) tiveram fetos com incidência aumentada de defeito do septo ventricular. Estes achados não foram demonstrados noutras espécies animais e a sua relevância para os humanos é desconhecida. Não foi demonstrada diminuição da fertilidade nos estudos efetuados no rato macho e fêmea.

A ciclosporina foi testada num número de 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/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 controle. Num estudo conduzido no rato com a duração de 24 meses com doses de 0,5; 2 e 8 mg/kg/dia, os adenomas dos ilhéus das células pancreáticas excederam significativamente os do grupo de controle 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**

DL-alfa-tocoferol  
Etanol  
Propilenoglicol (E 1520)  
Mono di e triglicéridos do óleo de milho  
Óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Sandimmun Neoral solução oral deve ser armazenado entre 15 a 30 °C, mas preferencialmente não abaixo dos 20°C durante mais de 1 mês pois contém componentes oleosos de origem natural que tendem a solidificar a baixa temperatura. Pode ocorrer uma formação semelhante a uma gelificação abaixo dos 20°C, podendo observar-se pequenos flocos ou um ligeiro sedimento que são, porém, reversíveis a temperaturas até 30°C. Estes fenómenos não afetam a segurança ou eficácia do produto, e o doseamento empregando a pipeta doseadora mantém a sua exatidão. Após abertura, Sandimmun solução oral pode ser usado num espaço de 2 meses.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos de vidro âmbar de 50 ml, com rolha de borracha e cápsula de fecho de alumínio. É também fornecido um conjunto doseador.

[A ser completado nacionalmente]

## 6.6 Precauções especiais de eliminação

Sandimmun Neoral solução oral é fornecido com duas seringas para medir as doses. A seringa de 1 ml é usada para medir doses inferiores ou iguais a 1 ml (cada marca de 0,05 ml corresponde a 5 mg de ciclosporina). A seringa de 4 ml é usada para medir doses superiores a 1 ml e até 4 ml (cada marca de 0,1 ml corresponde a 10 mg de ciclosporina).

### Utilização inicial de Sandimmun Neoral 100 mg/ml solução oral

1. Levante a parte central da tampa colocada sobre o selo metálico.



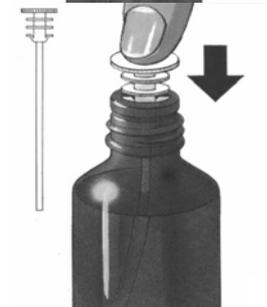
2. Retire completamente o selo metálico do gargalo do frasco.



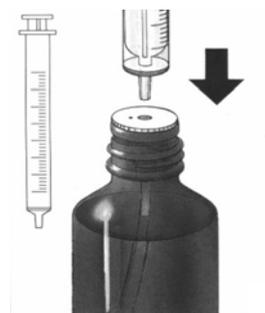
3. Retire a rolha preta de borracha do frasco e deite-a fora.



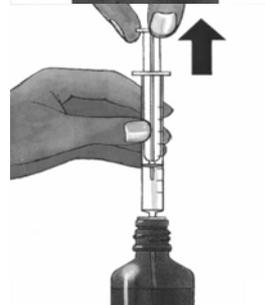
4. Introduza o tubo com a rolha branca no frasco e pressione firmemente até a rolha encaixar.



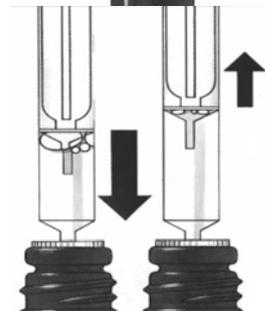
5. Escolha a seringa de acordo com o volume que foi prescrito. Para volumes inferiores ou iguais a 1 ml, use a seringa de 1 ml. Para volumes superiores a 1 ml, use a seringa de 4 ml. Introduza a ponta da seringa (doseador) na rolha branca.



6. Aspire o volume de solução que o seu médico prescreveu (posicione a extremidade do êmbolo na marca que corresponde ao volume prescrito).



7. No caso de haver grandes bolhas de ar na seringa, empurre o êmbolo para baixo e aspire várias vezes a solução para forçar a saída das bolhas. Logo que tiverem saído as bolhas de ar de grande dimensão, meça novamente o volume de solução prescrito. A presença de bolhas de ar de pequena dimensão não tem importância nem interfere com a eficácia da dose prescrita.



8. Retire a solução da seringa para um pequeno copo com alguma bebida, exceto sumo de toranja. Evite qualquer contacto entre a seringa e a bebida contida no copo. A solução pode ser misturada imediatamente antes de a tomar. Mexa e beba a totalidade da mistura de imediato. Por favor, tome o medicamento imediatamente após a preparação.



9. Após utilização, limpe o exterior da seringa apenas com um lenço de papel seco e coloque-a na caixa protetora. A rolha branca e o tubo devem permanecer no frasco. Feche o frasco com a cápsula de fecho fornecida.



### Utilizações subsequentes

Começar no ponto 5.

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

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[A ser completado nacionalmente]

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet do/da {nome do Estado Membro/Agência}.

## **ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**CARTONAGEM**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sandimmun Neoral e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg cápsulas moles  
Sandimmun Neoral e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg cápsulas moles  
Sandimmun Neoral e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg cápsulas moles  
Sandimmun Neoral e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg cápsulas moles

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Ciclosporina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Ciclosporina

[A ser completado nacionalmente]

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém etanol (para mais informação ver o folheto informativo)  
[A ser completado nacionalmente]

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula mole

[A ser completado nacionalmente]

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

[A ser completado nacionalmente]

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

[A ser completado nacionalmente]

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

[A ser completado nacionalmente]

**8. PRAZO DE VALIDADE**

[A ser completado nacionalmente]

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

[A ser completado nacionalmente]

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}  
{tel}  
{fax}  
{e-mail}

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

[A ser completado nacionalmente]

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS  
BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sandimmun Neoral e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg cápsulas moles  
Sandimmun Neoral e nomes associados (ver Anexo I) 25 mg cápsulas moles  
Sandimmun Neoral e nomes associados (ver Anexo I) 50 mg cápsulas moles  
Sandimmun Neoral e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg cápsulas moles

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Ciclosporina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome}

**3. PRAZO DE VALIDADE**

[A ser completado nacionalmente]

**4. NÚMERO DO LOTE**

[A ser completado nacionalmente]

**5. OUTRAS**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM E RÓTULO DO FRASCO**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sandimmun Neoral e nomes associados (ver Anexo I) 100 mg/ml solução oral  
[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Ciclosporina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)**

Cada ml contém 100 mg de ciclosporina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém etanol (para mais informação ver o folheto informativo).

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução oral contendo 100 mg de ciclosporina por ml.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via oral  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

[A ser completado nacionalmente]

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

[A ser completado nacionalmente]

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

[A ser completado nacionalmente]

**8. PRAZO DE VALIDADE**

[A ser completado nacionalmente]

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

[A ser completado nacionalmente]

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

[A ser completado nacionalmente]

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

[A ser completado nacionalmente]

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

## **FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

**Sandimmun Neoral 10 mg cápsulas moles**

**Sandimmun Neoral 25 mg cápsulas moles**

**Sandimmun Neoral 50 mg cápsulas moles**

**Sandimmun Neoral 100 mg cápsulas moles**

ciclosporina

### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Sandimmun Neoral e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Sandimmun Neoral
3. Como tomar Sandimmun Neoral
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Sandimmun Neoral
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

## **1. O que é Sandimmun Neoral e para que é utilizado**

### **O que é Sandimmun Neoral**

O nome do seu medicamento é Sandimmun Neoral. Ele contém a substância ativa ciclosporina que pertence a um grupo de medicamentos denominados agentes imunossupressores. Estes medicamentos são usados para reduzir as reações imunitárias do organismo.

### **Para que é utilizado e como atua Sandimmun Neoral**

- **Se foi sujeito a uma transplantação de um órgão, transplantação de medula óssea e célula estaminal**, a função de Sandimmun Neoral é controlar o seu sistema imunitário. Sandimmun Neoral previne a rejeição dos órgãos transplantados, bloqueando o desenvolvimento de algumas células que normalmente atacam o tecido transplantado.
- **Se tem uma doença autoimune**, na qual a resposta imunitária do seu organismo ataca as próprias células do seu organismo, Sandimmun Neoral pára esta reação imunitária. Tais doenças incluem problemas oculares que afetam a sua visão (uveíte endógena, incluindo uveíte de Behçet), casos graves de algumas doenças de pele (dermatite atópica ou eczema e psoríase), artrite reumatoide grave e uma doença renal denominada síndrome nefrótico.

## **2. O que precisa de saber antes de tomar Sandimmun Neoral**

Se estiver a tomar Sandimmun Neoral após um transplante, o medicamento ser-lhe-á apenas prescrito por um médico com experiência em transplantação e/ou doenças autoimunes.

A informação deste folheto pode variar, dependendo se está a tomar o medicamento para uma indicação de transplantação ou para uma doença autoimune.

Siga cuidadosamente todas as instruções dadas pelo seu médico. Estas podem diferir da informação geral contida neste folheto.

#### **Não tome Sandimmun Neoral:**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à ciclosporina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- com produtos contendo *Hypericum perforatum* (hipericão, erva de S. João).
- com produtos contendo *etexilato de dabigatrano* (usado para prevenir coágulos de sangue após cirurgia) ou *bosentano e aliscireno* (usados para reduzir a pressão sanguínea elevada).

Não tome Sandimmun Neoral e **informe o seu médico** se a situação acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de tomar Sandimmun Neoral.

#### **Advertências e precauções**

##### **Antes e durante o tratamento com Sandimmun Neoral, informe imediatamente o seu médico:**

- se tiver quaisquer sinais de infeção, tais como febre ou garganta inflamada. Sandimmun Neoral suprime o sistema imunitário e pode também afetar a capacidade do seu organismo combater infeções.
- se tem problemas de fígado.
- se tem problemas de rins. O seu médico pedir-lhe-á que faça análises sanguíneas regulares e pode ajustar a dose se necessário.
- se tiver pressão arterial elevada. O seu médico irá verificar a sua pressão arterial regularmente e poderá prescrever-lhe um medicamento para baixar a pressão arterial, se necessário.
- se tiver níveis baixos de magnésio no seu organismo. O seu médico pode prescrever-lhe suplementos de magnésio, principalmente logo após a sua cirurgia, se tiver sido submetido a um transplante.
- se tiver níveis sanguíneos de potássio elevados.
- se sofrer de gota.
- se necessitar de ser vacinado.

Se alguma das situações acima se aplicar a si antes e durante o tratamento com Sandimmun Neoral, informe o seu médico imediatamente.

#### **Luz solar e proteção do sol**

Sandimmun Neoral suprime o seu sistema imunitário. Isto aumenta o seu risco de desenvolver doenças malignas, particularmente cutâneas e do sistema linfático. Deve limitar a sua exposição ao sol e à luz ultravioleta:

- Usando roupa protetora apropriada.
- Aplicando frequentemente um protetor solar com fator de proteção elevado.

#### **Fale com o seu médico antes de tomar Sandimmun Neoral:**

- se tem ou teve problemas relacionados com álcool.
- se tem epilepsia.
- se tem quaisquer problemas de fígado.
- se está grávida.
- se está a amamentar.
- se este medicamento tiver sido prescrito para uma criança.

Se alguma das situações acima se aplicar (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico antes de tomar Sandimmun Neoral, uma vez que este medicamento contém álcool (ver secção abaixo “Sandimmun Neoral contém etanol”).

#### **Monitorização durante o seu tratamento com Sandimmun Neoral**

O seu médico irá verificar:

- os seus **níveis sanguíneos de ciclosporina**, especialmente se foi sujeito a um transplante,
- a sua **pressão arterial** antes do início do tratamento e regularmente durante o tratamento,
- o funcionamento do seu **fígado e rins**,

- os seus **níveis sanguíneos de lípidos (gorduras)**.

Se tiver qualquer questão sobre como atua Sandimmun Neoral ou porque lhe foi prescrito este medicamento, fale com o seu médico.

**Adicionalmente, se estiver a tomar Sandimmun Neoral para uma indicação que não de transplantação** (uveíte intermédia ou posterior e uveíte de Behçet, dermatite atópica, artrite reumatoide grave ou síndrome nefrótica), não tome Sandimmun Neoral:

- se tiver problemas renais (exceto para o síndrome nefrótico).
- se tem uma infeção que não esteja controlada com medicação.
- se tiver algum tipo de neoplasia.
- se tiver pressão arterial elevada (hipertensão) que não esteja controlada com medicação. Se tiver pressão arterial elevada durante o tratamento com e que não possa ser controlada, Sandimmun Neoral deve ser suspenso pelo seu médico.

Não tome Sandimmun Neoral se alguma das situações acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Sandimmun Neoral.

Se estiver a ser tratado para a uveíte de Behçet, o seu médico irá monitorizá-lo com particular cuidado se tiver sintomas neurológicos (por exemplo: esquecimento acentuado, alterações de personalidade notadas ao longo do tempo, perturbações psiquiátricas ou de comportamento, sensação de queimadura nos membros, sensibilidade diminuída nos membros, sensação de formigueiro nos membros, fraqueza dos membros, perturbações da marcha, dor de cabeça com ou sem náuseas e vômitos, perturbações visuais, incluindo movimento restrito da pupila).

O seu médico irá monitorizá-lo cuidadosamente se for idoso e estiver a ser tratado para psoríase ou dermatite atópica. Se lhe tiver sido prescrito Sandimmun Neoral para tratamento da psoríase ou dermatite atópica, não deve expor-se a quaisquer raios UVB ou fototerapia durante o tratamento.

### **Crianças e adolescentes**

Sandimmun Neoral não deve ser administrado a crianças para outra indicação que não de transplantação, exceto para o tratamento do síndrome nefrótico.

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

Existe uma experiência limitada com Sandimmun Neoral em doentes idosos. O seu médico irá monitorizar o funcionamento dos seus rins. Se tiver mais de 65 anos e tiver psoríase ou dermatite atópica, apenas deve ser tratado com Sandimmun Neoral se a sua condição for particularmente grave.

### **Outros medicamentos e Sandimmun Neoral**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos antes ou durante o tratamento com Sandimmun Neoral:

- Medicamentos que podem afetar os seus níveis de potássio. Estes incluem medicamentos que contêm potássio, suplementos de potássio, diuréticos designados diuréticos poupadores de potássio e alguns medicamentos usados para baixar a pressão sanguínea.
- Metotrexato; usado para tratar tumores, psoríase grave e artrite reumatoide grave.
- Medicamentos que podem aumentar ou diminuir os níveis de ciclosporina (a substância ativa de Sandimmun Neoral) no sangue. O seu médico poderá verificar os seus níveis sanguíneos de ciclosporina quando iniciar ou parar o tratamento com outros medicamentos.
  - Medicamentos que podem aumentar os seus níveis sanguíneos de ciclosporina incluem: antibióticos (tais como eritromicina ou azitromicina), antifúngicos (voriconazol, itraconazol), medicamentos usados para problemas cardíacos ou pressão arterial elevada (diltiazem, nicardipina, verapamilo, amiodarona), metoclopramida (usado para parar o enjoo), contraceptivos orais, danazol (usado para tratar problemas menstruais), medicamentos usados no tratamento da gota (alopurinol), ácido cólico e derivados (usados para tratar cálculos biliares), inibidores da protease usados no tratamento do VIH,

imatinib (usado para tratar leucemia ou tumores), colquicina, telaprevir (usado para tratar a hepatite C).

- Medicamentos que podem diminuir os seus níveis sanguíneos de ciclosporina incluem: barbitúricos (usados para o ajudar a dormir), alguns medicamentos anti-convulsivantes (tais como carbamazepina ou fenitoína), octreotido (usado para tratar a acromegalia ou tumores neuroendócrinos no intestino), medicamentos antibacterianos usados para tratar a tuberculose, orlistato (usado para ajudar à perda de peso), medicamentos à base de plantas contendo erva de S. João, ticlopidina (usado após um AVC), alguns medicamentos que baixam a pressão arterial (bosentano) e terbinafina (um medicamento antifúngico usado para tratar infeções dos dedos dos pés e unhas).
- Medicamentos que podem afetar os seus rins. Estes incluem: medicamentos antibacterianos (gentamicina, tobramicina, ciprofloxacina), medicamentos antifúngicos que contenham anfotericina B, medicamentos usados para infeções do trato urinário que contenham trimetoprim, medicamentos para neoplasias que contenham melfalan, medicamentos usados para diminuir a acidez no estômago (inibidores da secreção ácida do tipo antagonistas dos recetores H<sub>2</sub>), tacrolímus, analgésicos (anti-inflamatórios não esteroides, tais como diclofenac), fibratos (usados para reduzir a quantidade de gordura no sangue).
- Nifedipina; usada para tratar a pressão arterial elevada e dor cardíaca. Pode ter inchaço das gengivas, cobrindo os dentes (hiperplasia gengival) se estiver a tomar nifedipina durante o seu tratamento com ciclosporina.
- Digoxina (usada para tratar problemas cardíacos), medicamentos que reduzem o colesterol (inibidores da HMG-CoA redutase, também chamadas estatinas), prednisolona, etoposido (usado no tratamento do cancro), repaglinida (um medicamento antidiabético oral), imunossuppressores (everolímus, sirolímus), ambrisentano e medicamentos anti-neoplásicos específicos denominados antraciclina (tais como doxorrubicina).

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Sandimmun Neoral.

### **Sandimmun Neoral com alimentos e bebidas**

Não tome Sandimmun Neoral com toranja ou sumo de toranja, pois podem afetar a ação de Sandimmun Neoral.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O seu médico discutirá consigo os potenciais riscos de tomar Sandimmun Neoral durante a gravidez.

- **Informe o seu médico se estiver grávida ou se planeia engravidar.** A experiência com Sandimmun Neoral na gravidez é limitada. Em geral, Sandimmun Neoral não deve ser tomado durante a gravidez. Se for necessário que tome este medicamento, o seu médico discutirá consigo os benefícios e potenciais riscos de o tomar durante a gravidez.
- **Informe o seu médico se estiver a amamentar.** A amamentação não é recomendada durante o tratamento com Sandimmun Neoral. A ciclosporina, a substância ativa, passa para o leite materno o que pode afetar o seu bebé.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Sandimmun Neoral contém álcool. Isto pode afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **Sandimmun Neoral contém etanol**

Sandimmun Neoral contém aproximadamente 12,0 vol. % de etanol (álcool). Isto significa que, nas indicações de transplantação, uma dose de 500 mg é equivalente a aproximadamente 15 ml de cerveja ou 5 ml de vinho por dose.

O álcool pode ser prejudicial se tiver problemas de alcoolismo, epilepsia, doenças cerebrais, doenças do fígado ou se estiver grávida ou a amamentar. Pode também ser prejudicial se este medicamento for administrado a crianças.

### **Sandimmun Neoral contém óleo de rícino**

Sandimmun Neoral contém óleo de rícino, que pode causar distúrbios no estômago e diarreia.

### **3. Como tomar Sandimmun Neoral**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Não tome mais do que a dose recomendada.

A dose deste medicamento será cuidadosamente ajustada às suas necessidades individuais pelo seu médico. Demasiada quantidade de medicamento pode afetar os seus rins. Irá fazer testes sanguíneos regulares e consultas no hospital, especialmente após um transplante. Isto dar-lhe-á oportunidade de falar com o seu médico sobre o seu tratamento e sobre quaisquer problemas que possa estar a ter.

#### **Que quantidade tomar de Sandimmun Neoral**

O seu médico irá determinar a dose correta de Sandimmun Neoral para si. Esta irá depender do seu peso corporal e da razão pela qual está a tomar este medicamento. O seu médico irá também determinar a frequência com que deve tomar o seu medicamento.

- **Em adultos:**

- **Transplantação de órgãos, medula óssea ou célula estaminal**

- A dose diária total é habitualmente entre 2 mg e 15 mg por quilograma de peso corporal, divididos em duas doses.
- Habitualmente são utilizadas doses superiores antes e imediatamente após a transplantação. São utilizadas doses mais baixas logo que o seu órgão ou medula óssea transplantados tenham estabilizado.
- O seu médico irá ajustar a sua dose para a dose ideal para si. Para tal, o seu médico pode necessitar de lhe efetuar alguns testes sanguíneos.

- **Uveíte endógena**

- A dose diária total é habitualmente entre 5 mg e 7 mg por quilograma de peso corporal, dividida em duas doses.

- **Síndrome nefrótico**

- A dose diária total para adultos é habitualmente 5 mg por quilograma de peso corporal, divididos em duas doses. Em doentes com problemas renais, a primeira dose tomada em cada dia não deve exceder 2,5 mg por quilograma de peso corporal.

- **Artrite reumatoide grave**

- A dose diária total é habitualmente entre 3 mg por quilograma de peso corporal e 5 mg por quilograma de peso corporal, divididos em duas doses.

- **Psoríase e dermatite atópica**

- A dose diária total é habitualmente entre 2,5 mg por quilograma de peso corporal e 5 mg por quilograma de peso corporal, divididos em duas doses.

- **Em crianças:**

- **Síndrome nefrótico**

- A dose diária total para crianças é habitualmente 6 mg por quilograma de peso corporal, divididos em duas doses. Em doentes com problemas renais, a primeira dose tomada em cada dia não deve exceder 2,5 mg por quilograma de peso corporal.

Siga exatamente as instruções do seu médico e nunca altere a dose por sua iniciativa, mesmo que se sinta bem.

#### **Mudar de Sandimmun para Sandimmun Neoral**

Pode já estar a tomar um outro medicamento chamado Sandimmun cápsulas moles ou Sandimmun solução oral. O seu médico pode decidir mudar para este medicamento, Sandimmun Neoral solução oral.

- Todos estes medicamentos contêm ciclosporina como substância ativa.
- Sandimmun Neoral é uma formulação diferente, melhorada de ciclosporina, comparativamente com Sandimmun. A ciclosporina é melhor absorvida para o seu organismo com Sandimmun

Neoral e é menos provável que a absorção seja afetada pela toma do medicamento conjuntamente com alimentos. Isto significa que os níveis de ciclosporina no sangue são mais constantes com Sandimmun Neoral do que com Sandimmun.

Se o seu médico mudar a sua terapêutica de Sandimmun para Sandimmun Neoral:

- Não volte a tomar Sandimmun, a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer.
- Após a sua mudança de Sandimmun para Sandimmun Neoral, o seu médico irá monitorizá-lo mais cuidadosamente durante um curto período de tempo, devido à diferença na absorção da ciclosporina para o seu organismo. O seu médico irá assegurar que está a receber a dose certa para as suas necessidades individuais.
- Pode sentir alguns efeitos secundários. Se tal acontecer, informe o seu médico ou farmacêutico. Pode ser necessário reduzir a sua dose. Nunca reduza a sua dose por sua iniciativa, a não ser que o seu médico lhe tenha dito para o fazer.

### **Se o seu médico alterar a sua formulação oral de ciclosporina para uma outra**

Após mudar de uma formulação oral de ciclosporina para outras:

- O seu médico irá monitorizá-lo mais cuidadosamente durante um curto período de tempo.
- Pode sentir alguns efeitos secundários. Se tal acontecer, informe o seu médico ou farmacêutico. Pode ser necessário alterar a sua dose. Nunca altere a sua dose por sua iniciativa, a não ser que o seu médico lhe tenha dito para o fazer.

### **Quando tomar Sandimmun Neoral**

Tome Sandimmun Neoral **à mesma hora todos os dias**. Isto é muito importante se tiver feito um transplante.

### **Como tomar Sandimmun Neoral**

As suas doses diárias devem ser sempre tomadas em 2 doses divididas.

Retire as cápsulas do blister. Engula as cápsulas inteiras com água.

### **Durante quanto tempo tomar Sandimmun Neoral**

O seu médico dir-lhe-á durante quanto tempo necessitará de tomar Sandimmun Neoral. A duração irá depender se estiver a tomar o medicamento após um transplante ou para o tratamento de uma doença de pele grave, artrite reumatoide, uveíte ou síndrome nefrótico. Para a erupção cutânea grave, a duração do tratamento é habitualmente de 8 semanas.

Continue a tomar Sandimmun Neoral durante o tempo que o seu médico indicar.

Se tiver dúvidas sobre quanto tempo deverá tomar Sandimmun Neoral, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **Se tomar mais Sandimmun Neoral do que deveria**

Se, acidentalmente, tiver tomado demasiada quantidade do seu medicamento, contacte imediatamente o seu médico ou dirija-se ao hospital mais próximo. Pode necessitar de assistência médica.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Sandimmun Neoral**

- Se se tiver esquecido de tomar uma dose, tome-a logo que se lembre. No entanto, se estiver quase na altura de tomar a próxima dose, não tome a dose esquecida. Depois, continue o esquema habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Sandimmun Neoral**

Não pare de tomar Sandimmun Neoral a não ser que o seu médico lhe diga para tal.

Continue a tomar Sandimmun Neoral mesmo que se sintam bem. Parar o seu tratamento com Sandimmun Neoral pode aumentar o risco de rejeição do seu órgão transplantado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, ou farmacêutico.

#### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Alguns efeitos secundários podem ser graves**

**Informe o seu médico imediatamente** se notar algum dos seguintes efeitos secundários:

- Tal como outros medicamentos que atuam no sistema imunitário, a ciclosporina pode influenciar a capacidade do seu organismo combater infeções e pode causar tumores ou outras doenças malignas, particularmente na pele. Febre e garganta inflamada podem ser sinais de infeção.
- Alterações da visão, perda de coordenação motora, sentir-se desajeitado, perda de memória, dificuldade em falar ou perceber o que as pessoas dizem e fraqueza muscular. Estes podem ser sinais e sintomas de uma infeção no cérebro chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva.
- Problemas cerebrais com sinais tais como convulsões, confusão, desorientação, diminuição da capacidade de resposta, alterações de personalidade, agitação, insónia, alterações da visão, cegueira, coma, paralisia de parte ou da totalidade do corpo, rigidez do pescoço, perda de coordenação com ou sem discurso ou movimentos oculares involuntários.
- Inchaço da parte de trás do olho que pode estar associado com visão turva e pode também afetar a sua visão devido ao aumento da pressão no interior da sua cabeça (hipertensão intracranial benigna).
- Problemas hepáticos e lesão hepática, com ou sem amarelecimento da pele e olhos, náuseas, perda de apetite e urina escura.
- Problemas de rins que podem fazer com que a quantidade de urina que produz se reduza substancialmente.
- Baixos níveis sanguíneos de glóbulos vermelhos ou plaquetas. Os sinais incluem palidez, sensação de cansaço, falta de ar, urina escura (este é um sinal de colapso dos glóbulos vermelhos sanguíneos), hematomas ou hemorragias sem razão evidente, confusão, desorientação, estar menos alerta e problemas renais.

##### **Outros efeitos secundários incluem:**

**Efeitos secundários muito frequentes:** *Estes efeitos secundários podem afetar mais de 1 em 10 pessoas.*

- Problemas de rins.
- Pressão arterial elevada.
- Dor de cabeça.
- Tremor do corpo que não consegue controlar.
- Crescimento excessivo dos pelos do corpo e face.
- Níveis sanguíneos elevados de lípidos.

Se alguma destas situações o afetar gravemente, **informe o seu médico**.

**Efeitos secundários frequentes:** *Estes efeitos secundários podem afetar entre 1 e 10 em cada 100 pessoas.*

- Convulsões
- Problemas de fígado.
- Níveis elevados de açúcar no sangue.
- Cansaço.
- Perda de apetite.
- Náuseas (sentir-se indisposto), vômitos, dor abdominal, obstipação, diarreia.
- Crescimento de cabelo excessivo.

- Acne, afrontamentos.
  - Febre.
  - Baixos níveis de glóbulos brancos sanguíneos.
  - Sensação de dormência ou formiguelo.
  - Dores musculares, espasmos musculares.
  - Úlcera de estômago.
  - Inchaço excessivo das gengivas cobrindo os seus dentes.
  - Níveis elevados de ácido úrico ou potássio no sangue, baixos níveis de magnésio no sangue.
- Se alguma destas situações o afetar gravemente, **informe o seu médico**.

**Efeitos secundários pouco frequentes:** *Estes efeitos secundários podem afetar entre 1 e 10 em cada 1.000 pessoas.*

- Sintomas de distúrbios cerebrais, incluindo convulsões súbitas, confusão mental, insónia, desorientação, perturbações visuais, inconsciência, sensação de fraqueza nos membros, perda de coordenação dos movimentos.
- Erupção na pele.
- Inchaço geral.
- Aumento de peso.
- Baixos níveis de glóbulos vermelhos sanguíneos, baixos níveis de plaquetas no sangue, o que pode aumentar o risco de hemorragia.

Se alguma destas situações o afetar gravemente, **informe o seu médico**.

**Efeitos secundários raros:** *Estes efeitos secundários podem afetar entre 1 e 10 em cada 10.000 pessoas.*

- Problemas nos nervos com dormência ou formiguelo dos dedos das mãos e dos pés.
- Inflamação do pâncreas com dor grave na parte superior do estômago.
- Fraqueza muscular, perda de força muscular, dor nos músculos das pernas ou mãos ou em qualquer parte do corpo.
- Destruição dos glóbulos vermelhos sanguíneos, envolvendo problemas renais com sintomas tais como inchaço da face, estômago, mãos e/ou pés, diminuição da quantidade de urina, dificuldade em respirar, dor no peito, convulsões, inconsciência.
- Alterações no ciclo menstrual, inchaço do tecido mamário em homens.

Se alguma destas situações o afetar gravemente, **informe o seu médico**.

**Efeitos secundários muito raros:** *Estes efeitos secundários podem afetar entre 1 e 10 em cada 100.000 pessoas.*

- Inchaço na parte detrás do olho que pode estar associada a um aumento da pressão dentro da cabeça e perturbações visuais.

Se esta situação o afetar gravemente, **informe o seu médico**.

**Outros efeitos secundários com frequência desconhecida:** A frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

- Problemas de fígado graves com e sem coloração amarelada dos olhos ou pele, náuseas (sentir-se indisposto), perda de apetite, coloração escura da urina, inchaço da face, pés, mãos e/ou da totalidade do corpo.
- Sangramento sob a pele ou pele com manchas púrpura, sangramento súbito sem causa aparente.
- Enxaqueca ou dor de cabeça grave frequentemente com indisposição (náuseas, vómitos) ou sensação de indisposição e sensibilidade à luz.

Se alguma destas situações o afetar gravemente, **informe o seu médico**.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

**Efeitos secundários adicionais em crianças e adolescentes**

Não são expectáveis efeitos secundários adicionais em crianças e adolescentes comparativamente com os adultos.

## 5. Como conservar Sandimmun Neoral

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem.
- Não conserve as cápsulas num local quente (temperatura máxima de 25°C).
- Mantenha as suas cápsulas no blister. Retire-as apenas quando for altura de tomar o seu medicamento.
- Quando se abre um blister, nota-se um cheiro característico. Isto é normal e não significa que exista algo de errado com as cápsulas.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de Sandimmun Neoral

- A substância ativa é a ciclosporina. Cada cápsula contém 10 mg de ciclosporina.
- Os outros componentes são:
  - Conteúdo da cápsula: alfa-tocoferol, etanol anidro, propilenoglicol, mono di e triglicéridos do óleo de milho, hidroxistearato de macroglicol/óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40.
  - Revestimento da cápsula: Dióxido de titânio (E 171), glicerol 85%, propilenoglicol, gelatina.
  - Impressão: ácido carmínico (E 120).
- A substância ativa é a ciclosporina. Cada cápsula contém 25 mg de ciclosporina.
- Os outros ingredientes são:
  - Conteúdo da cápsula: alfa-tocoferol, etanol anidro, propilenoglicol, mono di e triglicéridos do óleo de milho, hidroxistearato de macroglicol/óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40.
  - Revestimento da cápsula: Óxido de ferro negro (E172), dióxido de titânio (E171), glicerol 85%, propilenoglicol, gelatina.
  - Impressão: ácido carmínico (E 120).
- A substância ativa é a ciclosporina. Cada cápsula contém 50 mg de ciclosporina.
- Os outros ingredientes são:
  - Conteúdo da cápsula: alfa-tocoferol, etanol anidro, propilenoglicol, mono di e triglicéridos do óleo de milho, hidroxistearato de macroglicol/óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40.
  - Revestimento da cápsula: Dióxido de titânio (E 171), glicerol 85%, propilenoglicol, gelatina.
  - Impressão: ácido carmínico (E 120).
- A substância ativa é a ciclosporina. Cada cápsula contém 100 mg de ciclosporina.
- Os outros ingredientes são:
  - Conteúdo da cápsula: alfa-tocoferol, etanol anidro, propilenoglicol, mono di e triglicéridos do óleo de milho, hidroxistearato de macroglicol/óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40.
  - Revestimento da cápsula: Óxido de ferro negro (E172), dióxido de titânio (E171), glicerol 85%, propilenoglicol, gelatina.
  - Impressão: ácido carmínico (E 120).

### Qual o aspeto de Sandimmun Neoral e conteúdo da embalagem

As cápsulas moles de Sandimmun Neoral 10 mg são ovais, de cor amarelo esbranquiçado, com as letras “NVR 10mg” impressas a vermelho

As cápsulas moles de Sandimmun Neoral 25 mg são ovais, de cor azul acinzentado, com as letras “NVR 25mg” impressas a vermelho.

As cápsulas moles de Sandimmun Neoral 50 mg são oblongas, de cor amarelo claro, com as letras “NVR 50mg” impressas a vermelho.

As cápsulas moles de Sandimmun Neoral 100 mg são oblongas, de cor azul cinza, com as letras “NVR 100mg” impressas a vermelho.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

{tel}

{fax}

{e-mail}

**Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

{Nome do Estado Membro}><{Nome do Medicamento}

{Nome do Estado Membro}><{Nome do Medicamento}

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA } {mês de AAAA}.**

[A ser completado nacionalmente]

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Sandimmun Neoral 100 mg/ml solução oral

ciclosporina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Sandimmun Neoral e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Sandimmun Neoral
3. Como tomar Sandimmun Neoral
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Sandimmun Neoral
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Sandimmun Neoral e para que é utilizado**

##### **O que é Sandimmun Neoral**

O nome do seu medicamento é Sandimmun Neoral 100 mg/ml solução oral. Ele contém a substância ativa ciclosporina que pertence a um grupo de medicamentos denominados agentes imunossuppressores. Estes medicamentos são usados para reduzir as reações imunitárias do organismo.

##### **Para que é utilizado e como atua Sandimmun Neoral**

- **Se foi sujeito a uma transplantação de um órgão, transplantação de medula óssea e célula estaminal**, a função de Sandimmun Neoral é controlar o seu sistema imunitário. Sandimmun Neoral previne a rejeição dos órgãos transplantados, bloqueando o desenvolvimento de algumas células que normalmente atacam o tecido transplantado.
- **Se tem uma doença autoimune**, na qual a resposta imunitária do seu organismo ataca as próprias células do seu organismo, Sandimmun Neoral pára esta reação imunitária. Tais doenças incluem problemas oculares que afetam a sua visão (uveíte endógena, incluindo uveíte de Behçet), casos graves de algumas doenças de pele (dermatite atópica ou eczema e psoríase), artrite reumatoide grave e uma doença renal denominada síndrome nefrótico.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Sandimmun Neoral**

Se estiver a tomar Sandimmun Neoral após um transplante, o medicamento ser-lhe-á apenas prescrito por um médico com experiência em transplantação e/ou doenças autoimunes.

A informação deste folheto pode variar, dependendo se está a tomar o medicamento para uma indicação de transplantação ou para uma doença autoimune.

Siga cuidadosamente todas as instruções dadas pelo seu médico. Estas podem diferir da informação geral contida neste folheto.

#### **Não tome Sandimmun Neoral:**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à ciclosporina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- com produtos contendo *Hypericum perforatum* (hipericão, erva de S. João).
- com produtos contendo *etexilato de dabigatrano* (usado para prevenir coágulos de sangue após cirurgia) ou *bosentano e aliscireno* (usados para reduzir a pressão sanguínea elevada).

Não tome Sandimmun Neoral e **informe o seu médico** se a situação acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico antes de tomar Sandimmun Neoral.

### **Advertências e precauções**

#### **Antes e durante o tratamento com Sandimmun Neoral, informe imediatamente o seu médico:**

- se tiver quaisquer sinais de infeção, tais como febre ou garganta inflamada. Sandimmun Neoral suprime o sistema imunitário e pode também afetar a capacidade do seu organismo combater infeções.
- se tem problemas de fígado.
- se tem problemas de rins. O seu médico pedir-lhe-á que faça análises sanguíneas regulares e pode ajustar a dose se necessário.
- se tiver pressão arterial elevada. O seu médico irá verificar a sua pressão arterial regularmente e poderá prescrever-lhe um medicamento para baixar a pressão arterial, se necessário.
- se tiver níveis baixos de magnésio no seu organismo. O seu médico pode prescrever-lhe suplementos de magnésio, principalmente logo após a sua cirurgia, se tiver sido submetido a um transplante.
- se tiver níveis sanguíneos de potássio elevados.
- se sofrer de gota.
- se necessitar de ser vacinado.

Se alguma das situações acima se aplicar a si antes e durante o tratamento com Sandimmun Neoral, informe o seu médico imediatamente.

### **Luz solar e proteção do sol**

Sandimmun Neoral suprime o seu sistema imunitário. Isto aumenta o seu risco de desenvolver doenças malignas, particularmente cutâneas e do sistema linfático. Deve limitar a sua exposição ao sol e à luz ultravioleta:

- Usando roupa protetora apropriada.
- Aplicando frequentemente um protetor solar com fator de proteção elevado.

### **Fale com o seu médico antes de tomar Sandimmun Neoral:**

- se tem ou teve problemas relacionados com álcool.
- se tem epilepsia.
- se tem quaisquer problemas de fígado.
- se está grávida.
- se está a amamentar.
- se este medicamento tiver sido prescrito para uma criança.

Se alguma das situações acima se aplicar (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico antes de tomar Sandimmun Neoral, uma vez que este medicamento contém álcool (ver secção abaixo “Sandimmun Neoral contém etanol”).

### **Monitorização durante o seu tratamento com Sandimmun Neoral**

O seu médico irá verificar:

- os seus **níveis sanguíneos de ciclosporina**, especialmente se foi sujeito a um transplante,
- a sua **pressão arterial** antes do início do tratamento e regularmente durante o tratamento,
- o funcionamento do seu **fígado e rins**,
- os seus **níveis sanguíneos de lípidos (gorduras)**.

Se tiver qualquer questão sobre como atua Sandimmun Neoral ou porque lhe foi prescrito este medicamento, fale com o seu médico.

**Adicionalmente, se estiver a tomar Sandimmun Neoral para uma indicação que não de transplantação** (uveíte intermédia ou posterior e uveíte de Behçet, dermatite atópica, artrite reumatoide grave ou síndrome nefrótico), não tome Sandimmun Neoral:

- se tiver problemas renais (exceto para o síndrome nefrótico).
- se tem uma infeção que não esteja controlada com medicação.
- se tiver algum tipo de neoplasia.
- se tiver pressão arterial elevada (hipertensão) que não esteja controlada com medicação. Se tiver pressão arterial elevada durante o tratamento com e que não possa ser controlada, Sandimmun Neoral deve ser suspenso pelo seu médico.

Não tome Sandimmun Neoral se alguma das situações acima se aplicar a si. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Sandimmun Neoral.

Se estiver a ser tratado para a uveíte de Behçet, o seu médico irá monitorizá-lo com particular cuidado se tiver sintomas neurológicos (por exemplo: esquecimento acentuado, alterações de personalidade notadas ao longo do tempo, perturbações psiquiátricas ou de comportamento, sensação de queimadura nos membros, sensibilidade diminuída nos membros, sensação de formigueiro nos membros, fraqueza dos membros, perturbações da marcha, dor de cabeça com ou sem náuseas e vômitos, perturbações visuais, incluindo movimento restrito da pupila).

O seu médico irá monitorizá-lo cuidadosamente se for idoso e estiver a ser tratado para psoríase ou dermatite atópica. Se lhe tiver sido prescrito Sandimmun Neoral para tratamento da psoríase ou dermatite atópica, não deve expor-se a quaisquer raios UVB ou fototerapia durante o tratamento.

### **Crianças e adolescentes**

Sandimmun Neoral não deve ser administrado a crianças para outra indicação que não de transplantação, exceto para o tratamento do síndrome nefrótico.

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

Existe uma experiência limitada com Sandimmun Neoral em doentes idosos. O seu médico irá monitorizar o funcionamento dos seus rins. Se tiver mais de 65 anos e tiver psoríase ou dermatite atópica, apenas deve ser tratado com Sandimmun Neoral se a sua condição for particularmente grave.

### **Outros medicamentos e Sandimmun Neoral**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos antes ou durante o tratamento com Sandimmun Neoral:

- Medicamentos que podem afetar os seus níveis de potássio. Estes incluem medicamentos que contêm potássio, suplementos de potássio, diuréticos designados diuréticos poupadores de potássio e alguns medicamentos usados para baixar a pressão sanguínea.
- Metotrexato; usado para tratar tumores, psoríase grave e artrite reumatoide grave.
- Medicamentos que podem aumentar ou diminuir os níveis de ciclosporina (a substância ativa de Sandimmun Neoral) no sangue. O seu médico poderá verificar os seus níveis sanguíneos de ciclosporina quando iniciar ou parar o tratamento com outros medicamentos.
  - Medicamentos que podem aumentar os seus níveis sanguíneos de ciclosporina incluem: antibióticos (tais como eritromicina ou azitromicina), antifúngicos (voriconazol, itraconazol), medicamentos usados para problemas cardíacos ou pressão arterial elevada (diltiazem, nicardipina, verapamil, amiodarona), metoclopramida (usado para parar o enjoo), contraceptivos orais, danazol (usado para tratar problemas menstruais), medicamentos usados no tratamento da gota (alopurinol), ácido cólico e derivados (usados para tratar cálculos biliares), inibidores da protease usados no tratamento do VIH, imatinib (usado para tratar leucemia ou tumores), colquicina, telaprevir (usado para tratar a hepatite C).
  - Medicamentos que podem diminuir os seus níveis sanguíneos de ciclosporina incluem: barbitúricos (usados para o ajudar a dormir), alguns medicamentos anti-convulsivantes

(tais como carbamazepina ou fenitoína), octreotido (usado para tratar a acromegalia ou tumores neuroendócrinos no intestino), medicamentos antibacterianos usados para tratar a tuberculose, orlistato (usado para ajudar à perda de peso), medicamentos à base de plantas contendo erva de S. João, ticlopidina (usado após um AVC), alguns medicamentos que baixam a pressão arterial (bosentano) e terbinafina (um medicamento antifúngico usado para tratar infecções dos dedos dos pés e unhas).

- Medicamentos que podem afetar os seus rins. Estes incluem: medicamentos antibacterianos (gentamicina, tobramicina, ciprofloxacina), medicamentos antifúngicos que contenham anfotericina B, medicamentos usados para infecções do trato urinário que contenham trimetoprim, medicamentos para neoplasias que contenham melfalan, medicamentos usados para diminuir a acidez no estômago (inibidores da secreção ácida do tipo antagonistas dos recetores H<sub>2</sub>), tacrolimus, analgésicos (anti-inflamatórios não esteroides, tais como diclofenac), fibratos (usados para reduzir a quantidade de gordura no sangue).
- Nifedipina; usada para tratar a pressão arterial elevada e dor cardíaca. Pode ter inchaço das gengivas, cobrindo os dentes (hiperplasia gengival) se estiver a tomar nifedipina durante o seu tratamento com ciclosporina.
- Digoxina (usada para tratar problemas cardíacos), medicamentos que reduzem o colesterol (inibidores da HMG-CoA redutase, também chamadas estatinas), prednisolona, etoposido (usado no tratamento do cancro), repaglinida (um medicamento antidiabético oral), imunossuppressores (everolimus, sirolimus), ambrisentano e medicamentos anti-neoplásicos específicos denominados antraciclina (tais como doxorubicina).

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Sandimmun Neoral.

#### **Sandimmun Neoral com alimentos e bebidas**

Não tome Sandimmun Neoral com toranja ou sumo de toranja, pois podem afetar a ação de Sandimmun Neoral.

#### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. O seu médico discutirá consigo os potenciais riscos de tomar Sandimmun Neoral durante a gravidez.

- **Informe o seu médico se estiver grávida ou se planeia engravidar.** A experiência com Sandimmun Neoral na gravidez é limitada. Em geral, Sandimmun Neoral não deve ser tomado durante a gravidez. Se for necessário que tome este medicamento, o seu médico discutirá consigo os benefícios e potenciais riscos de o tomar durante a gravidez.
- **Informe o seu médico se estiver a amamentar.** A amamentação não é recomendada durante o tratamento com Sandimmun Neoral. A ciclosporina, a substância ativa, passa para o leite materno o que pode afetar o seu bebé.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Sandimmun Neoral contém álcool. Isto pode afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **Sandimmun Neoral contém etanol**

Sandimmun Neoral contém aproximadamente 12,0 vol. % de etanol (álcool). Isto significa que, nas indicações de transplantação, uma dose de 500 mg é equivalente a aproximadamente 15 ml de cerveja ou 5 ml de vinho por dose.

O álcool pode ser prejudicial se tiver problemas de alcoolismo, epilepsia, doenças cerebrais, doenças do fígado ou se estiver grávida ou a amamentar. Pode também ser prejudicial se este medicamento for administrado a crianças.

#### **Sandimmun Neoral contém óleo de rícino**

Sandimmun Neoral contém óleo de rícino, que pode causar distúrbios no estômago.

### 3. Como tomar Sandimmun Neoral

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Não tome mais do que a dose recomendada.

A dose deste medicamento será cuidadosamente ajustada às suas necessidades individuais pelo seu médico. Demasiada quantidade de medicamento pode afetar os seus rins. Irá fazer testes sanguíneos regulares e consultas no hospital, especialmente após um transplante. Isto dar-lhe-á oportunidade de falar com o seu médico sobre o seu tratamento e sobre quaisquer problemas que possa estar a ter.

#### Que quantidade tomar de Sandimmun Neoral

O seu médico irá determinar a dose correta de Sandimmun Neoral para si. Esta irá depender do seu peso corporal e da razão pela qual está a tomar este medicamento. O seu médico irá também determinar a frequência com que deve tomar o seu medicamento.

- **Em adultos:**

- **Transplantação de órgãos, medula óssea ou célula estaminal**

- A dose diária total é habitualmente entre 2 mg e 15 mg por quilograma de peso corporal, divididos em duas doses.
- Habitualmente são utilizadas doses superiores antes e imediatamente após a transplantação. São utilizadas doses mais baixas logo que o seu órgão ou medula óssea transplantados tenham estabilizado.
- O seu médico irá ajustar a sua dose para a dose ideal para si. Para tal, o seu médico pode necessitar de lhe efetuar alguns testes sanguíneos.

- **Uveíte endógena**

- A dose diária total é habitualmente entre 5 mg e 7 mg por quilograma de peso corporal, dividida em duas doses.

- **Síndrome nefrótica**

- A dose diária total para adultos é habitualmente 5 mg por quilograma de peso corporal, divididos em duas doses. Em doentes com problemas renais, a primeira dose tomada em cada dia não deve exceder 2,5 mg por quilograma de peso corporal.

- **Artrite reumatoide grave**

- A dose diária total é habitualmente entre 3 mg por quilograma de peso corporal e 5 mg por quilograma de peso corporal, divididos em duas doses.

- **Psoríase e dermatite atópica**

- A dose diária total é habitualmente entre 2,5 mg por quilograma de peso corporal e 5 mg por quilograma de peso corporal, divididos em duas doses.

- **Em crianças:**

- **Síndrome nefrótica**

- A dose diária total para crianças é habitualmente 6 mg por quilograma de peso corporal, divididos em duas doses. Em doentes com problemas renais, a primeira dose tomada em cada dia não deve exceder 2,5 mg por quilograma de peso corporal.

Siga exatamente as instruções do seu médico e nunca altere a dose por sua iniciativa, mesmo que se sintam bem.

#### Mudar de Sandimmun para Sandimmun Neoral

Pode já estar a tomar um outro medicamento chamado Sandimmun cápsulas moles ou Sandimmun solução oral. O seu médico pode decidir mudar para este medicamento, Sandimmun Neoral solução oral.

- Todos estes medicamentos contêm ciclosporina como substância ativa.
- Sandimmun Neoral é uma formulação diferente, melhorada de ciclosporina, comparativamente com Sandimmun. A ciclosporina é melhor absorvida para o seu organismo com Sandimmun Neoral e é menos provável que a absorção seja afetada pela toma do medicamento conjuntamente com alimentos. Isto significa que os níveis de ciclosporina no sangue são mais constantes com Sandimmun Neoral do que com Sandimmun.

Se o seu médico mudar a sua terapêutica de Sandimmun para Sandimmun Neoral:

- Não volte a tomar Sandimmun, a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer.
- Após a sua mudança de Sandimmun para Sandimmun Neoral, o seu médico irá monitorizá-lo mais cuidadosamente durante um curto período de tempo, devido à diferença na absorção da ciclosporina para o seu organismo. O seu médico irá assegurar que está a receber a dose certa para as suas necessidades individuais.
- Pode sentir alguns efeitos secundários. Se tal acontecer, informe o seu médico ou farmacêutico. Pode ser necessário reduzir a sua dose. Nunca reduza a sua dose por sua iniciativa, a não ser que o seu médico lhe tenha dito para o fazer.

### Se o seu médico alterar a sua formulação oral de ciclosporina para uma outra

Após mudar de uma formulação oral de ciclosporina para outras:

- O seu médico irá monitorizá-lo mais cuidadosamente durante um curto período de tempo.
- Pode sentir alguns efeitos secundários. Se tal acontecer, informe o seu médico ou farmacêutico. Pode ser necessário alterar a sua dose. Nunca altere a sua dose por sua iniciativa, a não ser que o seu médico lhe tenha dito para o fazer.

### Quando tomar Sandimmun Neoral

Tome Sandimmun Neoral **à mesma hora todos os dias**. Isto é muito importante se tiver feito um transplante.

### Como tomar Sandimmun Neoral

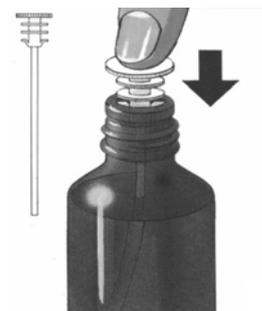
As suas doses diárias devem ser sempre tomadas em 2 doses divididas.

- Para a utilização inicial, siga os passos 1 a 9.
- Para utilizações subsequentes, siga os passos 5 a 9.

### Iniciar um novo frasco de Sandimmun Neoral solução oral

1.	Levante a parte central da tampa colocada sobre o selo metálico.	
2.	Retire completamente o selo metálico do gargalo do frasco.	
3.	Retire a tampa preta de borracha do frasco e deite-a fora.	

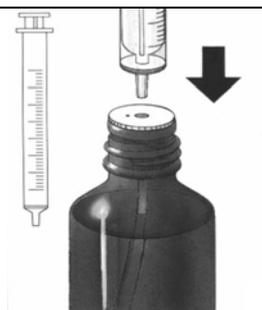
4. Introduza o tubo com a tampa branca no frasco e pressione firmemente até a tampa encaixar.



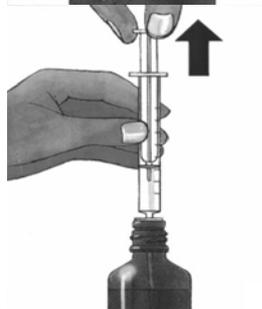
### Medir a sua dose

5. Escolha a seringa dependendo da quantidade de medicamento que necessita medir:
- Para 1 ml ou menos de medicamento, use a seringa de 1 ml.
  - Para mais de 1 ml de medicamento, use a seringa de 4 ml.

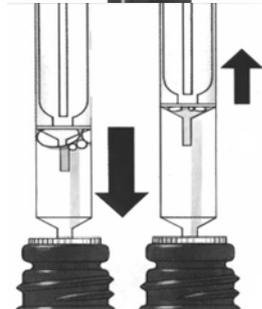
Introduza a ponta da seringa (doseador) na tampa branca.



6. Puxe o êmbolo até que tenha aspirado a quantidade correta de medicamento.
- A parte inferior do anel do êmbolo deve estar em frente da marca da seringa que mostra a quantidade de medicamento.



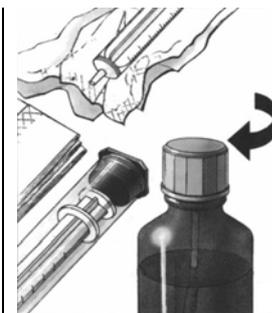
7. Empurre e puxe o êmbolo várias vezes.
- Isto irá eliminar quaisquer bolhas de ar grandes. Não tem importância se ficarem umas bolhas de ar pequenas na seringa. Isto não irá afetar a dose de nenhum modo.
- Assegure-se que a quantidade correta de medicamento está na seringa.  
Depois, retire a seringa do frasco.



8. Esvazie o medicamento da seringa para um pequeno copo de vidro contendo líquido, preferencialmente sumo de laranja ou maçã.
- Assegure-se que a seringa não toca no líquido no copo.
  - Mexa e beba a totalidade do conteúdo do copo imediatamente.



9. Após utilização, limpe o exterior da seringa apenas com um lenço de papel seco.
- Depois, coloque a seringa de novo na caixa protetora.
  - A rolha branca e o tubo devem permanecer no frasco.
  - Feche o frasco com a tampa de enroscar.



### **Durante quanto tempo tomar Sandimmun Neoral**

O seu médico dir-lhe-á durante quanto tempo necessitará de tomar Sandimmun Neoral. A duração irá depender se estiver a tomar o medicamento após um transplante ou para o tratamento de uma doença de pele grave, artrite reumatoide, uveíte ou síndrome nefrótica. Para a erupção cutânea grave, a duração do tratamento é habitualmente de 8 semanas.

Continue a tomar Sandimmun Neoral durante o tempo que o seu médico indicar.

Se tiver dúvidas sobre quanto tempo deverá tomar Sandimmun Neoral, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **Se tomar mais Sandimmun Neoral do que deveria**

Se, acidentalmente, tiver tomado demasiada quantidade do seu medicamento, contacte imediatamente o seu médico ou dirija-se ao hospital mais próximo. Pode necessitar de assistência médica.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Sandimmun Neoral**

- Se se tiver esquecido de tomar uma dose, tome-a logo que se lembre. No entanto, se estiver quase na altura de tomar a próxima dose, não tome a dose esquecida. Depois, continue o esquema habitual.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Sandimmun Neoral**

Não pare de tomar Sandimmun Neoral a não ser que o seu médico lhe diga para tal.

Continue a tomar Sandimmun Neoral mesmo que se sintam bem. Parar o seu tratamento com Sandimmun Neoral pode aumentar o risco de rejeição do seu órgão transplantado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Alguns efeitos secundários podem ser graves**

**Informe o seu médico imediatamente** se notar algum dos seguintes efeitos secundários:

- Tal como outros medicamentos que atuam no sistema imunitário, a ciclosporina pode influenciar a capacidade do seu organismo combater infeções e pode causar tumores ou outras doenças malignas, particularmente na pele. Febre e garganta inflamada podem ser sinais de infeção.
- Alterações da visão, perda de coordenação motora, sentir-se desajeitado, perda de memória, dificuldade em falar ou perceber o que as pessoas dizem e fraqueza muscular. Estes podem ser sinais e sintomas de uma infeção no cérebro chamada leucoencefalopatia multifocal progressiva.

- Problemas cerebrais com sinais tais como convulsões, confusão, desorientação, diminuição da capacidade de resposta, alterações de personalidade, agitação, insónia, alterações da visão, cegueira, coma, paralisia de parte ou da totalidade do corpo, rigidez do pescoço, perda de coordenação com ou sem discurso ou movimentos oculares involuntários.
- Inchaço da parte de trás do olho que pode estar associado com visão turva e pode também afetar a sua visão devido ao aumento da pressão no interior da sua cabeça (hipertensão intracranial benigna).
- Problemas hepáticos e lesão hepática, com ou sem amarelecimento da pele e olhos, náuseas, perda de apetite e urina escura.
- Problemas de rins que podem fazer com que a quantidade de urina que produz se reduza substancialmente.
- Baixos níveis sanguíneos de glóbulos vermelhos ou plaquetas. Os sinais incluem palidez, sensação de cansaço, falta de ar, urina escura (este é um sinal de colapso dos glóbulos vermelhos sanguíneos), hematomas ou hemorragias sem razão evidente, confusão, desorientação, estar menos alerta e problemas renais.

### **Outros efeitos secundários incluem:**

**Efeitos secundários muito frequentes:** *Estes efeitos secundários podem afetar mais de 1 em 10 pessoas.*

- Problemas de rins.
- Pressão arterial elevada.
- Dor de cabeça.
- Tremor do corpo que não consegue controlar.
- Crescimento excessivo dos pelos do corpo e face.
- Níveis sanguíneos elevados de lípidos.

Se alguma destas situações o afetar gravemente, **informe o seu médico.**

**Efeitos secundários frequentes:** *Estes efeitos secundários podem afetar entre 1 e 10 em cada 100 pessoas.*

- Convulsões
- Problemas de fígado.
- Níveis elevados de açúcar no sangue.
- Cansaço.
- Perda de apetite.
- Náuseas (sentir-se indisposto), vômitos, dor abdominal, obstipação, diarreia.
- Crescimento de cabelo excessivo.
- Acne, afrontamentos.
- Febre.
- Baixos níveis de glóbulos brancos sanguíneos.
- Sensação de dormência ou formigueiro.
- Dores musculares, espasmos musculares.
- Úlcera de estômago.
- Inchaço excessivo das gengivas cobrindo os seus dentes.
- Níveis elevados de ácido úrico ou potássio no sangue, baixos níveis de magnésio no sangue.

Se alguma destas situações o afetar gravemente, **informe o seu médico.**

**Efeitos secundários pouco frequentes:** *Estes efeitos secundários podem afetar entre 1 e 10 em cada 1.000 pessoas.*

- Sintomas de distúrbios cerebrais, incluindo convulsões súbitas, confusão mental, insónia, desorientação, perturbações visuais, inconsciência, sensação de fraqueza nos membros, perda de coordenação dos movimentos.
- Erupção na pele.
- Inchaço geral.
- Aumento de peso.

- Baixos níveis de glóbulos vermelhos sanguíneos, baixos níveis de plaquetas no sangue, o que pode aumentar o risco de hemorragia.

Se alguma destas situações o afetar gravemente, **informe o seu médico**.

**Efeitos secundários raros:** *Estes efeitos secundários podem afetar entre 1 e 10 em cada 10.000 pessoas.*

- Problemas nos nervos com dormência ou formigamento dos dedos das mãos e dos pés.
- Inflamação do pâncreas com dor grave na parte superior do estômago.
- Fraqueza muscular, perda de força muscular, dor nos músculos das pernas ou mãos ou em qualquer parte do corpo.
- Destruição dos glóbulos vermelhos sanguíneos, envolvendo problemas renais com sintomas tais como inchaço da face, estômago, mãos e/ou pés, diminuição da quantidade de urina, dificuldade em respirar, dor no peito, convulsões, inconsciência.
- Alterações no ciclo menstrual, inchaço do tecido mamário em homens.

Se alguma destas situações o afetar gravemente, **informe o seu médico**.

**Efeitos secundários muito raros:** *Estes efeitos secundários podem afetar entre 1 e 10 em cada 100.000 pessoas.*

- Inchaço na parte detrás do olho que pode estar associada a um aumento da pressão dentro da cabeça e perturbações visuais.

Se esta situação o afetar gravemente, **informe o seu médico**.

**Outros efeitos secundários com frequência desconhecida:** A frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

- Problemas de fígado graves com e sem coloração amarelada dos olhos ou pele, náuseas (sentir-se indisposto), perda de apetite, coloração escura da urina, inchaço da face, pés, mãos e/ou da totalidade do corpo.
- Sangramento sob a pele ou pele com manchas púrpura, sangramento súbito sem causa aparente.
- Enxaqueca ou dor de cabeça grave frequentemente com indisposição (náuseas, vômitos) ou sensação de indisposição e sensibilidade à luz.

Se alguma destas situações o afetar gravemente, **informe o seu médico**.

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **Efeitos secundários adicionais em crianças e adolescentes**

Não são expectáveis efeitos secundários adicionais em crianças e adolescentes comparativamente com os adultos.

## **5. Como conservar Sandimmun Neoral**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem.
- Conservar à temperatura ambiente (15°C a 30°C).
- Não conservar no frigorífico. Não conservar a temperatura inferior a 20°C durante mais de 1 mês, pois o medicamento contém componentes oleosos que tendem a solidificar a baixa temperatura.
- Se o medicamento for colocado por engano no frigorífico, deixe-o atingir a temperatura ambiente antes de o utilizar novamente. Pequenos flocos ou sedimento não afetam a eficácia ou segurança do medicamento. A dose continua a ser medida corretamente com a seringa.
- O conteúdo do frasco é estável durante 2 meses após a abertura. Após 2 meses, deve usar um novo frasco.

- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Sandimmun Neoral**

- A substância ativa é a ciclosporina. Um ml de solução oral contém 100 mg de ciclosporina.
- Os outros componentes são DL-alfa-tocoferol, etanol anidro, propilenoglicol, mono di e triglicéridos do óleo de milho, hidroxistearato de macroglicérol (Ph.Eur.)/óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40 (USP).

### **Qual o aspeto de Sandimmun Neoral e conteúdo da embalagem**

Sandimmun Neoral apresenta-se na forma de uma solução oral. É um líquido límpido, ligeiramente amarelo a acastanhado.

Está disponível em frascos de vidro de 50 ml, com duas seringas para medição da dose.

- A seringa de 1 ml é usada para medir doses inferiores ou iguais a 1 ml. Cada marca na seringa é 0,05 ml e corresponde a 5 mg de ciclosporina.
- A seringa de 4 ml é usada para medir doses superiores a 1 ml e até 4 ml. Cada marca na seringa é 0,1 ml e corresponde a 10 mg de ciclosporina.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

{tel}

{fax}

{e-mail}

### **Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:**

{Nome do Estado Membro}><{Nome do Medicamento}

{Nome do Estado Membro}><{Nome do Medicamento}

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**Este folheto foi revisto pela última vez em { MM/AAAA } {mês de AAAA}.**

[A ser completado nacionalmente]