CICLOSPORINA

EMS S/A

cápsula gelatinosa mole

25, 50 ou 100 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO
Ciclosporina para microemulsão.

"Medicamento Genérico, Lei n°. 9.787, de 1999".

APRESENTAÇÕES
Ciclosporina 25, 50 ou 100 mg. Embalagens contendo 50 cápsulas.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula gelatinosa mole de 25 mg contém:
ciclosporina ..... 25 mg
excipiente q.s.p* ..... 1 cáp
*álcool etílico, éter dietilenoglicol monoetílico, macrogol 6 ésteres, acetato de dextroalfatocoferol, óleo de rícino hidrogenado, gelatina, óxido de ferro preto, propilenoglicol, glicerol, dióxido de titânio, água purificada.

Cada cápsula gelatinosa mole de 50 mg contém:
ciclosporina ..... 50 mg
excipiente q.s.p* ..... 1 cáp
***** álcool etílico, éter dietilenoglicol monoetílico, macrogol 6 ésteres, acetato de dextroalfatocoferol, óleo de rícino hidrogenado, gelatina, propilenoglicol, glicerol, dióxido de titânio, água purificada.

Cada cápsula gelatinosa mole de 100 mg contém:
ciclosporina ..... 100 mg
excipiente q.s.p* ..... 1 cáp
*****álcool etílico, éter dietilenoglicol monoetílico, macrogol 6 ésteres, acetato de dextroalfatocoferol, óleo de rícino hidrogenado, gelatina, óxido de ferro preto, propilenoglicol, glicerol, dióxido de titânio, água purificada.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE
1. INDICAÇÕES
Indicações de transplantes
- Transplantes de órgãos sólidos
Prevenção da rejeição do enxerto após transplantes alogênicos de rim, fígado, coração, coração-pulmão, pulmão ou pâncreas;
Tratamento da rejeição de transplantes em pacientes que receberam anteriormente outros agentes imunossupressores.
- Transplantes de medula óssea
Prevenção da rejeição do enxerto após transplantes de medula óssea;
Prevenção ou tratamento da doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD).
Indicações que não sejam relacionadas à transplante
- Uveíte endógena
Uveíte intermediária ou posterior ativa que ameace a visão, de etiologia não infecciosa, quando a terapia convencional não der resultado ou causar efeitos colaterais inaceitáveis.
Tratamento de uveíte de Behçet com crises inflamatórias repetidas envolvendo a retina.
- Síndrome nefrótica
Síndrome nefrótica esteroide-dependente e esteroide-resistente, em adultos e crianças, causada por doenças glomerulares como nefropatia de lesões mínimas, glomeruloesclerose focal e segmentar ou glomerulonefrite membranosa.
A ciclosporina pode ser utilizada para induzir e manter remissões. Também pode ser usado para manter remissão induzida por esteroide, permitindo a retirada dos esteroides.
- Artrite reumatoide
Tratamento da artrite reumatoide ativa grave.

- Psoríase
Tratamento de pacientes com psoríase grave, nos quais a terapia convencional é ineficaz ou inadequada.
- Dermatite atópica
A ciclosporina é indicada a pacientes com dermatite atópica grave, quando for necessária terapia sistêmica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Indicações no caso de transplante
- Transplante de órgãos sólidos [1]
Foi demonstrada a eficácia em 13 estudos globais que avaliaram o sucesso na taxa de transplantes utilizando ciclosporina em comparação a outros agentes imunossupressores. Foram realizados estudos clínicos em diversas regiões (Europa, Austrália e América do Norte). Alguns destes estudos incluíram uma avaliação de diferentes órgãos sólidos, incluindo transplante alogênico de rins, fígado, coração, coração-pulmão combinados, pulmão ou de pâncreas. Nos estudos clínicos realizados, a dose de ciclosporina utilizada nos pacientes submetidos a transplante variou de 10 a 25 mg/kg ao dia como dose inicial do tratamento e variou de 6 a 8 mg/kg ao dia como dose de manutenção (vide "Posologia e modo de usar").
Os estudos clínicos são apresentados nas Tabelas 1 a 4 a seguir.
- Transplante de rins e pâncreas
A Tabela 1 apresenta os estudos clínicos realizados principalmente em pacientes submetidos a transplante renal e a Tabela 2 apresenta os estudos clínicos realizados apenas em pacientes submetidos a transplante renal. A Tabela 1 também inclui os pacientes submetidos a transplante de pâncreas. Os estudos inclusos nestas tabelas confirmam que a ciclosporina administrada em combinação com esteroides é um tratamento eficaz no transplante renal. A sobrevida em um ano após enxerto aumentou significativamente nos pacientes tratados com ciclosporina em comparação à terapia controle.

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

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

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

Tabela 2 Transplante de órgãos sólidos – Estudos clínicos norte-americanos

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

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

- Transplante hepático

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

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

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

Tabela 3 Transplante de órgãos sólidos – Estudos hepáticos

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

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

- Transplante cardíaco e cardíaco-pulmonar

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

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

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

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

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

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

- Transplante de medula óssea [2]

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

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

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

demonstrou que a ciclosporina reverteu a GVHD aguda e severa (Grau III-IV) estabelecida nos pacientes que não receberam tratamento anterior com ciclosporina e resistentes a outras terapias.

Indicações não relacionadas a transplante
- Uveíte endógena, incluindo uveíte de Behçet [3]
A eficácia da ciclosporina foi demonstrada em 11 estudos não controlados abertos da Europa, dos EUA, do Japão, da África e da Ásia, incluindo 242 pacientes com uveíte endógena, sendo que na maioria destes pacientes a terapia convencional falhou ou causou eventos adversos inaceitáveis. Em 4 estudos controlados mascarados de Israel, do Japão, dos Países Baixos e dos EUA, 202 pacientes foram designados randomicamente para receber ciclosporina (97 pacientes) ou terapia convencional – prednisolona, clorambucil, colchicina – (92 pacientes) ou placebo (13 pacientes). Dos 339 pacientes tratados com ciclosporina, 161 receberam o diagnóstico de uveíte de Behçet e os outros 178 receberam, predominantemente, o diagnóstico de uveíte intermediária ou posterior de etiologia não infecciosa. Havia 201 pacientes do sexo masculino e 138 do sexo feminino; a idade média foi de 35,8 anos. A maioria dos pacientes que recebiam ciclosporina receberam uma dose de reforço inicial de 5 a 10 mg/kg/dia, seguida por uma redução da dose de acordo com a atividade inflamatória ocular e com a tolerabilidade. Melhora da acuidade visual desde o basal foi o desfecho primário utilizado mais comumente no programa clínico, e a incidência de ataques oculares foi utilizada para a uveíte de Behçet. Mais de 60% dos pacientes tratados com ciclosporina apresentaram melhora na acuidade visual desde o basal em comparação à melhora em 3 e 6 meses após o início da terapia com ciclosporina. O fator limitante inicial para a melhora na acuidade na maioria dos outros 40% foram as alterações irreversíveis que ocorreram durante o processo da doença antes do início da terapia com ciclosporina. A incidência de ataques oculares em pacientes com uveíte de Behçet foi significativamente reduzida (p=0,001) nos pacientes tratados com ciclosporina em comparação aos pacientes tratados com colchicina.

- Síndrome nefrótica [4]
A eficácia de ciclosporina (na forma farmacêutica convencional) foi demonstrada em quatro estudos randomizados controlados e 5 estudos não controlados. Os resultados clínicos desses nove estudos clínicos foram analisados ao se reunir dados de todos os estudos (controlados e não controlados).
Dois estudos multicêntricos, duplo-cegos e controlados por placebo (9515 e 9516) e um estudo multicêntrico para comparar a ciclosporina e a ciclofosfamida em pacientes com resistência a esteroides (9508) tiveram de ser interrompidos prematuramente devido à falta de pacientes adequados que concordaram em receber placebo ou um agente citostático.
Uma coleta retrospectiva dos dados de pacientes tratados com ciclosporina foi realizada em um estudo intitulado OL 03. Os pacientes adultos e pediátricos incluídos nestes estudos eram predominantemente resistentes ou dependentes de esteroides ou pacientes com sinais de toxicidade de esteroides que necessitavam de tratamento alternativo. Os estudos controlados incluíram 47 pacientes dos quais 43 eram crianças (definidos como pacientes com até 16 anos de idade). Estes pacientes apresentavam glomeruloesclerose segmentar focal (GESF), nefropatia com alteração mínima (LGM) e glomerulonefrite membranosa (GM) e eram dependentes ou resistentes a esteroides. Outros 24 pacientes adultos com nefropatia por IgA (uma entidade que pode apresentar síndrome nefrótica, muito comum em pacientes de origem asiática) também foram estudados. Os estudos compararam a ciclosporina com ciclofosfamida (OL9511), clorambucil (OL9505), placebo (OL9509) ou "nenhum tratamento" ou tratamento paliativo (OL9510). Os estudos não controlados estudaram 361 pacientes adultos e 178 pacientes pediátricos (1-17 anos) com GESF, LGM e síndrome nefrótica com GM e que eram dependentes ou resistentes a esteroides. Outros 9 pacientes adultos e 27 pediátricos com formas de GESF que apresentavam recidiva com frequência e síndrome nefrótica com LGM foram estudados.
Dos 9 estudos descritos neste documento, sete incluíram pacientes pediátricos com 1 a 17 anos de idade. Um estudo controlado (OL9505) e um estudo não controlado (OL9504) foram realizados exclusivamente na população pediátrica.
No total, 398 crianças (319 tratadas com ciclosporina) foram incluídas nestes estudos.
Os resultados de eficácia e segurança dos estudos realizados com crianças foram semelhantes aos da população adulta.
A maioria dos pacientes dependentes de esteroides atingiu remissão completa. A eliminação da ciclosporina é afetada pela idade dos pacientes. Os pacientes pediátricos eliminam o medicamento mais rapidamente do que os adultos com base no peso corporal. Assim, os pacientes pediátricos precisam de doses mais altas de ciclosporina por quilograma do peso corporal para atingir concentrações séricas do medicamento semelhantes às observadas em adultos (vide "Posologia e modo de usar").

- Artrite reumatoide [5]

A eficácia de ciclosporina no tratamento da artrite reumatoide grave foi avaliada em 5 estudos clínicos que envolveram 728 pacientes tratados com ciclosporina e 273 pacientes tratados com placebo.

Um resumo dos resultados é apresentado para as taxas de "responsivos" por grupo de tratamento, sendo que um responsivo é definido como um paciente que concluiu o estudo com uma melhora de 20% nas contagens de articulações sensíveis e inchadas e uma melhora de 20% em 2 de 4 taxas globais do investigador, globais do paciente, incapacidade e velocidade de hemossedimentação (VHS) para os Estudos 651 e 652 e em 3 de 5 taxas globais do investigador, global do paciente, incapacidade, escala analógica visual de dor e VHS para os Estudos 2008, 654 e 302.

O estudo 651 incluiu 264 pacientes com artrite reumatoide ativa com, no mínimo, 20 articulações envolvidas, os quais apresentaram falha em pelo menos um importante medicamento para AR, utilizando uma randomização em uma proporção 3:3:2 para um dos três grupos a seguir: (1) ciclosporina a uma dose de 2,5-5 mg/kg/dia, (2) metotrexato a uma dose de 7,5-15 mg/semana, ou (3) placebo. A duração do tratamento era de 24 semanas. A dose média de ciclosporina na última visita era de 3,1 mg/kg/dia. Vide Figura 1.

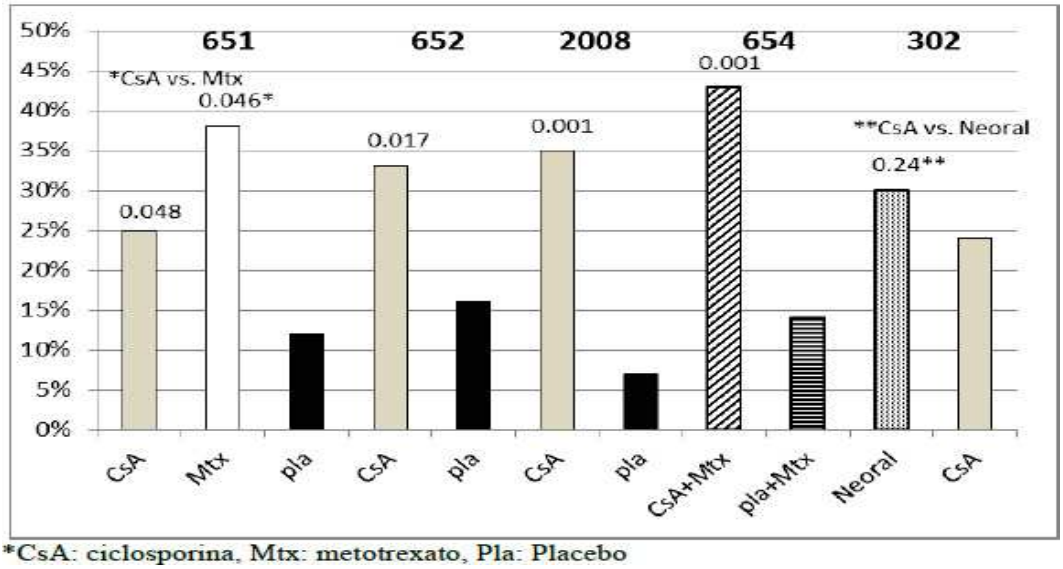
O estudo 652 incluiu 250 pacientes com AR ativa com > 6 articulações dolorosas ou inchadas ativas e que apresentaram falha em pelo menos um importante medicamento para AR. Os pacientes foram randomizados utilizando uma randomização em uma proporção 3:3:2 para 1 dos 3 braços de tratamento a seguir: (1) 1,5-5 mg/kg/dia de ciclosporina, (2) 2,5-5 mg/kg/dia de ciclosporina, e (3) placebo. A duração do tratamento era de 16 semanas. A dose média de ciclosporina para o grupo 2 na última visita era de 2,92 mg/kg/dia. Vide Figura 1.

O estudo 2008 incluiu 144 pacientes com AR ativa com > 6 articulações ativas e que apresentaram falha no tratamento com aspirina e sais de ouro ou penicilina. Os pacientes foram randomizados para 1 de 2 grupos de tratamento: (1) 2,5-5 mg/kg/dia de ciclosporina com ajustes após o primeiro mês para atingir um nível alvo mínimo e (2) placebo. A duração do tratamento era de 24 semanas. A dose média de ciclosporina na última visita era de 3,63 mg/kg/dia. Vide Figura 1.

O estudo 654 incluiu 148 pacientes que permaneceram com contagens de 6 ou mais articulações ativas apesar do tratamento com as doses máximas toleradas de metotrexato por, no mínimo, três meses. Os pacientes continuaram a utilizar sua dose atual de metotrexato e foram randomizados para receber, adicionalmente, um dos medicamentos a seguir: (1) 2,5 mg/kg/dia de ciclosporina com aumentos de dose de 0,5 mg/kg/dia nas semanas 2 e 4, caso não houvesse evidência de toxicidade, e aumentos de 0,5 mg/kg/dia nas semanas 8 e 16 caso ocorresse uma redução < 30% na contagem de articulações ativas sem nenhuma toxicidade significativa; reduções da dose podiam ser realizadas a qualquer momento no caso de toxicidade ou (2) placebo. A duração do tratamento era de 24 semanas. A dose média de ciclosporina na última visita era de 2,8 mg/kg/dia (faixa: 1.3-4.1). Vide Figura 1.

O estudo 302 incluiu 299 pacientes com AR ativa severa, sendo que 99% destes apresentavam intolerância ou não eram responsivos a no mínimo um importante medicamento para AR utilizado anteriormente. Os pacientes foram randomizados para 1 de 2 grupos de tratamento: (1) ciclosporina microemulsão e (2) ciclosporina (na forma farmacêutica convencional). Os dois grupos iniciavam com uma dose de 2,5 mg/kg/dia, a qual era aumentada após 4 semanas no caso de ineficácia, sendo que os aumentos eram de 0,5 mg/kg/dia a no máximo 5 mg/kg/dia. A dose era reduzida a qualquer momento no caso de toxicidade. A duração do tratamento era de 24 semanas. A dose média de ciclosporina na última visita era de 2,91 mg/kg/dia (faixa: 0,72-5,17) para ciclosporina microemulsão e 3,27 mg/kg/dia (faixa: 0,73-5,68) para ciclosporina (na forma farmacêutica convencional). Vide Figura 1.

Figura 1 Eficácia da ciclosporina no tratamento de artrite reumatoide severa em 5 estudos clínicos (651, 652, 2008, 654 e 302)



*CsA: ciclosporina, Mtx: metotrexato, Pla: Placebo

- Psoríase [6]

A eficácia da ciclosporina foi demonstrada em 1.270 pacientes com psoríase grave em 13 estudos clínicos. Três principais estudos duplo-cegos, controlados por placebo e que incluíram um total de 296 pacientes, dentre os quais 199 foram tratados com ciclosporina e 97 com placebo, foram realizados durante um período de tratamento de 12-16 semanas (Estudos US299, US501 e US502); estudos menores controlados por placebo (Estudos OL8002, OL8003, OL8006 e CyA40) e que incluíram 105 pacientes, dos quais 53 foram tratados com ciclosporina e 52 com placebo, apoiaram o uso a curto prazo. Dois estudos amplos (Estudos OL8013 e OL8014) e que incluíram 405 pacientes, dos quais 192 foram tratados com ciclosporina e 38 com etretinato, forneceram informações sobre a eficácia, a segurança e a tolerabilidade a longo prazo de diferentes doses de ciclosporina. As duas formulações de ciclosporina foram comparadas diretamente em um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego que incluiu 309 pacientes (Estudo OLP302), corroborado por um estudo menor de PK que incluiu 39 pacientes (estudo N101) e por um estudo de investigação (Estudo OL8095) em que a formulação de microemulsão foi administrada intermitentemente a 41 pacientes.

Os pacientes tratados no programa clínico eram adultos com psoríase grave, nos quais a terapia convencional foi ineficaz ou inapropriada. Diversas medições primárias de eficácia foram utilizadas nos estudos clínicos, ou seja, as pontuações de avaliação geral e global avaliadas pelos investigadores, o tempo até a recidiva, a avaliação da área de superfície corporal (ASC), a avaliação do índice da área e severidade da psoríase (pontuação PASI).

Os resultados de uma análise agrupada dos 3 principais estudos duplo-cegos e controlados por placebo (Estudos US299, US501 e US502) apresentaram uma redução de, no mínimo, 75% no PASI numa faixa que variou de 76% dos pacientes tratados com uma dose inicial de 3 mg/kg/dia a 100% dos pacientes tratados com uma dose inicial de 7,5 mg/kg/dia, sendo que 83% dos pacientes foram tratados com 5 mg/kg/dia. O maior percentual de pacientes no grupo que recebeu placebo foi de 4%. Os resultados da análise agrupada de outros estudos (Estudos 8002, 8003, 8006, CyA-40, 8013 e 8014) revelaram uma redução de, no mínimo, 75% no PASI em 55% dos pacientes tratados com uma dose inicial de 2,5 mg/kg/dia a 87% dos pacientes tratados com uma dose inicial de 5 mg/kg/dia. Foi observada uma redução de, no mínimo, 75% no PASI em 72% dos 152 pacientes tratados com ciclosporina para microemulsão e em 62% dos 156 pacientes tratados com ciclosporina (Estudo OLP302); nos dois braços de tratamento, a dose inicial foi de 2,5 mg/kg/dia.

- Dermatite atópica [7]

A eficácia da ciclosporina sobre a dermatite atópica grave foi demonstrada em 2 estudos cruzados prospectivos, duplocegos e controlados por placebo realizados durante um período de tratamento de 8 semanas (SIM 79 e SIM 80) e em um estudo duplo-cego e controlado por placebo durante um período de tratamento de 6 semanas (SIM 24). Uma dose de 5 mg/kg ao dia foi utilizada no decorrer destes três estudos. Três outros estudos abertos não controlados (SIM AD01, SIM AD02 e OL10085), um estudo

randomizado e controlado para a determinação da dose (SIM AD 5-4-3/3-4-5) e um estudo de centro único (SIM SF04) foram realizados para examinar as taxas de recidiva após a retirada da ciclosporina ou para avaliar os efeitos da terapia a longo prazo e de diferente estratégias de dose.
Em um destes estudos (SIM SF04) foram administrados 5 mg/kg ao dia do medicamento durante 6 semanas e, então, as taxas de recidiva foram observadas durante outras 6 semanas; os pacientes que apresentaram recidiva receberam um segundo ciclo de ciclosporina e foram monitorados novamente quanto à ocorrência de recidiva. Nos estudos a longo prazo (SIM AD02, OL 10085, SIM AD 5-4-3/3-4-5), a dose de ciclosporina foi ajustada de acordo com a resposta e com os efeitos colaterais. Em diversos estudos abertos, os pacientes iniciaram sob uma baixa dose de ciclosporina (2,5-3,0 mg/kg/dia), a qual era ajustada caso fosse necessário. Em todos os estudos clínicos, com exceção do OL 10901 em que foi utilizada microemulsão de ciclosporina, foi utilizada a formulação de ciclosporina baseada em óleo. No total, 376 pacientes foram incluídos nestes 9 estudos; 296 pacientes foram tratados com ciclosporina, 23 com placebo e 57 com ciclosporina e placebo nos dois estudos cruzados (SIM 79, SIM 80). No total, 259 pacientes foram tratados com ciclosporina a curto prazo (89 durante 6 semanas e 170 durante 8 semanas); 117 pacientes foram envolvidos em estudos a longo prazo, sendo que 100 deles foram tratados por no mínimo 12 meses. Os pacientes tratados no programa clínico eram adultos com dermatite atópica grave e em quem a terapia convencional foi ineficaz ou inapropriada. Nos estudos controlados e na maioria dos estudos abertos, as medições primárias de eficácia foram sobre a área de envolvimento cutâneo e a gravidade da doença cutânea. Outras medições incluíram as pontuações de coceira e de perda de sono.
Os resultados dos estudos controlados por placebo (SIM 79, SIM 80 e SIM 24) demonstraram que a ciclosporina foi eficaz na maioria dos pacientes com dermatite atópica grave; apenas 5 dos 80 pacientes tratados com ciclosporina nestes estudos não responderam à terapia. Os resultados dos estudos a longo prazo mostraram que a eficácia podia ser mantida utilizando-se doses menores que 5 mg/kg ao dia ao longo destes estudos, embora seja difícil avaliar os efeitos da evolução natural da doença nos resultados a longo prazo. No estudo SIM SF04, 43% e 52% dos pacientes apresentaram recidiva 2 semanas após a interrupção do primeiro e do segundo ciclo da terapia com ciclosporina, respectivamente; a taxa de recidiva aumentou para 71 e 87% após 6 semanas, respectivamente.

Referências Bibliográficas

1. Sandimmun / Sandimmun Neoral (ciclosporin). 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Solid organ transplantation, section 3 Indication, section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical studies. Novartis. 22-Nov-11 (dados em arquivo).
2. Sandimmun / Sandimmun Neoral (ciclosporin). 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Bone Marrow transplantation, section 3 Indication, section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical studies. Novartis. 22-Nov-11 (dados em arquivo).
3. Sandimmun / Sandimmun Neoral (ciclosporin). 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Endogenous uveitis. Novartis. 22-Nov-11 (dados em arquivo).
4. Sandimmun / Sandimmun Neoral (ciclosporin). 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Nephrotic syndrome, section 3 Indication, section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical studies. Novartis. 22-Nov-11 (dados em arquivo).
5. Sandimmun / Sandimmun Neoral (ciclosporin). 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Rheumatoid arthritis, section 12 Clinical studies. Novartis. 22-Nov-11 (dados em arquivo).
6. Sandimmun / Sandimmun Neoral (ciclosporin). 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Psoriasis, section 3 Indication, section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical studies. Novartis. 22-Nov-11 (dados em arquivo).
7. Sandimmun / Sandimmun Neoral (ciclosporin). 2.5 Clinical Overview - Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) / Product Information – Atopic dermatitis, section 3 Indication, section 4 Dosage and administration and section 12 Clinical studies. Novartis. 22-Nov-11 (dados em arquivo).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Princípio ativo

A ciclosporina, baseada no princípio de microemulsão, reduz a variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos e proporciona linearidade entre a dose e a exposição à ciclosporina, com um perfil de absorção mais consistente e menor influência da ingestão concomitante de alimentos. A formulação é um pré-concentrado para microemulsão com a qual se observou, em estudos farmacocinéticos e clínicos, que a correlação entre a concentração e a exposição à ciclosporina é muito maior quando a ciclosporina é administrada como ciclosporina para microemulsão do que como ciclosporina (na forma farmacêutica

convencional). A formação da microemulsão ocorre na presença de água, tanto na forma de bebida como na de fluido gástrico.
Grupo farmacoterapêutico: agente imunossupressor, inibidor de calcineurina (código ATC L04A D01).

Mecanismo de ação / farmacodinâmica
A ciclosporina (também conhecida como ciclosporina A) é um polipeptídio cíclico que contém 11 aminoácidos. É um potente agente imunossupressor que prolonga a sobrevida de transplantes alogênicos de pele, coração, rins, pâncreas, medula óssea, intestino delgado ou pulmão em animais. Diversos estudos sugerem que a ciclosporina inibe o desenvolvimento das reações de células mediadoras, incluindo-se imunidade a aloenxertos, hipersensibilidade cutânea tardia, encefalomielite alérgica experimental, artrite por adjuvante de Freund, doença enxerto-versus-hospedeiro (GVHD) e também produção de anticorpos dependentes de célula T. No nível celular, inibe a produção e a liberação de linfocinas, inclusive a interleucina-2 (fator de crescimento de células T, TCGF). Ao que parece, a ciclosporina bloqueia os linfócitos durante a fase G0 ou fase G1 do ciclo celular e inibe a liberação de linfocinas, desencadeada por antígenos, pelas células T ativadas.
Todas as evidências sugerem que a ciclosporina atua especificamente e de maneira reversível nos linfócitos. Ao contrário dos agentes citostáticos, a ciclosporina não deprime a hematopoiese e não tem efeito algum sobre a função das células fagocitárias. Os pacientes tratados com ciclospórina são menos propensos a infecções do que aqueles tratados com outro tipo de terapia imunossupressora.
Realizaram-se com sucesso, no ser humano, transplantes de medula óssea e de órgãos sólidos, usando-se ciclosporina para prevenir e tratar a rejeição e a GVHD. A ciclosporina foi usada com sucesso em ambos os casos de vírus positivo ou negativo para a Hepatite C em receptores de transplante de fígado. Foram também constatados efeitos benéficos da terapia com ciclosporina em diversas afecções consideradas ou reconhecidas como de origem autoimune.
Farmacocinética
Quando se administra ciclosporina, proporciona-se melhoria da linearidade da dose na exposição à ciclosporina (AUCB), perfil de absorção mais consistente e menos influência da ingestão concomitante de alimentos e do ritmo diurno, em comparação com ciclosporina (na forma farmacêutica convencional). Essas propriedades combinadas produziram variabilidade intrapaciente mais baixa na farmacocinética da ciclosporina e correlação mais forte entre a concentração mínima e a exposição total (AUCB). Como consequência dessas vantagens adicionais, o horário de administração da ciclosporina e precisa mais levar em consideração o horário das refeições. Além disso, ciclosporina para microemulsão produz uma exposição mais uniforme à ciclosporina durante todo o dia e de um dia para outro, no esquema de manutenção. Os dados disponíveis indicam que após uma conversão 1:1 de ciclosporina (na forma farmacêutica convencional) para ciclosporina para microemulsão, as concentrações mínimas no sangue total são comparáveis, permanecendo, portanto, na margem do nível terapêutico mínimo desejado. Em comparação com ciclosporina na forma farmacêutica convencional (com um pico de concentração plasmática atingido entre 1 a 6 horas), ciclosporina para microemulsão é absorvida mais rapidamente (produzindo um tmáx médio 1 hora antes e uma Cmáx média 59% mais elevada) e apresenta, em média, biodisponibilidade 29% superior.
A ciclosporina distribui-se amplamente fora do volume sanguíneo. No sangue, 33% a 47% estão presentes no plasma, 4% a 9% nos linfócitos, 5% a 12% nos granulócitos e 41% a 58% nos eritrócitos. No plasma, aproximadamente 90% estão ligados às proteínas, principalmente lipoproteínas.
A ciclosporina é extensivamente biotransformada em aproximadamente 15 metabólitos, não havendo uma via metabólica principal única. A eliminação é principalmente biliar e somente 6% da dose oral é excretada na urina; somente 0,1% é excretada na urina, na forma não alterada.
Existe uma alta variabilidade de dados registrados sobre a meia-vida terminal da ciclosporina, conforme o método de ensaio aplicado e a população-alvo. A meia-vida terminal oscilou entre 6,3 horas em voluntários sadios e 20,4 horas em pacientes com doença hepática grave (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).

População especial
- Insuficiência renal
Em um estudo realizado em pacientes com insuficiência renal terminal, após uma infusão intravenosa de 3,5 mg/kg durante 4 horas, resultou em nível sanguíneo médio do pico de 1.800 ng/mL (intervalo de 1.536 a 2.331 ng/mL). O volume médio de distribuição (Vdss) foi de 3,49 L/kg e o clearance (depuração) sistêmico foi 0,369 L/h/kg. Este clearance sistêmico (0,369 L/h/kg) foi de aproximadamente dois terços

do clearance sistêmico médio (0,56 L/h/kg) em pacientes com rins funcionando normalmente. A insuficiência renal não teve efeito significativo na eliminação da ciclosporina.

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

Dados de segurança pré-clínicos
A ciclosporina não apresentou evidências de efeitos mutagênicos e teratogênicos em teste padrão de sistemas com aplicação oral (doses orais diárias de até 17 mg/kg em ratos e até 30 mg/kg em coelhos). Em doses tóxicas (doses orais diárias em ratos de 30 mg/kg e em coelhos de 100 mg/kg), a ciclosporina se mostrou embriotóxica e fetotóxica conforme indicado pelo aumento pré-natal e pós-natal de mortalidade e pela redução do peso fetal, juntamente com relatos de retardo do desenvolvimento esquelético.
Em dois estudos publicados, coelhos expostos a ciclosporina in utero (10 mg/kg/dia subcutâneo) demonstraram redução no número de néfrons, hipertrofia renal, hipertensão sistêmica e progressiva insuficiência renal até 35 semanas de idade.
Ratas grávidas que receberam 12 mg/kg/dia de ciclosporina intravenosa (duas vezes a dose intravenosa humana recomendada) tiveram fetos com incidência aumentada de defeito no septo ventricular.
Estes achados não foram demonstrados em outras espécies e a relevância destes para humanos é desconhecida. Estudos carcinogênicos foram feitos em machos e fêmeas de ratos e camundongos. No estudo de 78 semanas, em camundongos, com doses de 1, 4 e 16 mg/kg/dia, a evidência estatisticamente significativa foi a tendência de linfomas linfocíticos em fêmeas e a incidência de carcinomas hepatocelulares em machos, com a dose intermediária, excedeu significativamente o valor do grupo controle. No estudo de 24 meses conduzido em ratos, com doses diárias de 0,5, 2 e 8 mg/kg, a incidência de adenomas de células das ilhotas pancreáticas, com dose baixa, excedeu significativamente a do grupo controle. Os carcinomas hepatocelulares e adenomas das ilhotas pancreáticas não apresentaram relação com a dose.
Em estudos com ratos machos e fêmeas, não se observaram efeitos adversos na fertilidade.
A ciclosporina não pareceu ser mutagênica/genotóxica no teste de Ames, no teste V79-HGPRT, nos testes de micronúcleos em camundongos e hamsters chineses, aberrações cromossômicas na medula óssea de hamsters chineses, dominância letal em camundongos e no teste de reparação de DNA em esperma de camundongos tratados. Um estudo que analisou a troca de cromátides-irmãs (SCE - sister cromatide exchange) induzidas pela ciclosporina, usando-se linfócitos humanos in vitro, indicou efeitos positivos (isto é indução de SCE) com concentrações altas neste sistema.
O aumento da incidência de neoplasia é umas das complicações reconhecidas da imunossupressão em receptores de órgãos transplantados. As formas mais comuns de neoplasmas são os linfomas não-Hodgkin e o carcinoma de pele. O risco de neoplasia durante o tratamento com ciclosporina é mais alto do que o normal na população saudável, mas similar à dos pacientes que recebem outras terapias imunossupressoras. Também foi demonstrado que a redução ou descontinuação da terapia imunossupressora pode ocasionar a regressão das lesões.

4. CONTRAINDICAÇÕES
A ciclosporina é contraindicada em pacientes com hipersensibilidade à ciclosporina ou a qualquer outro excipiente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Todas as indicações
Supervisão médica
A ciclosporina deve ser prescrita somente por médicos com experiência em terapia imunossupressora e que possam proporcionar acompanhamento adequado, inclusive exame físico completo regular, aferição da pressão arterial e controle dos parâmetros de segurança laboratoriais. Os receptores de transplante que estão recebendo o medicamento devem ser monitorados em locais com laboratório adequado e recursos médicos de apoio. O médico responsável pela terapia de manutenção deve receber informação completa para o acompanhamento do paciente.

Linfomas e outras malignidades
Como outros imunossupressores, a ciclosporina aumenta o risco de desenvolvimento de linfomas e outras neoplasias, particularmente as da pele. O aumento do risco parece estar mais relacionado com o grau e a duração da imunossupressão do que com o uso de agentes específicos. Assim, um esquema terapêutico contendo múltiplos imunossupressores (inclusive ciclosporina) deve ser utilizado com cuidado uma vez que pode levar a distúrbios linfoproliferativos e tumores de órgãos sólidos, alguns com relatos de evolução fatal (vide "Reações adversas").
Em virtude do risco potencial de malignidade cutânea, pacientes em tratamento com ciclosporina devem ser alertados para evitar a exposição excessiva à luz ultravioleta.

Infecções
Assim como outros imunossupressores, a ciclosporina predispõe o paciente ao desenvolvimento de uma variedade de infecções bacterianas, fúngicas, parasitárias e virais, frequentemente com patógenos oportunistas. A ativação de infecções de poliomavírus latentes que podem causar nefropatia associada a poliomavírus (PVAN), principalmente nefropatia de vírus BK (BKVN) ou leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) associada ao vírus JC foi observada em pacientes que receberam ciclosporina. Essas condições são geralmente relacionadas a uma carga total alta de imunossupressores e devem ser consideradas em um diagnóstico diferencial em pacientes imunossuprimidos com função renal deteriorada ou sintomas neurológicos. Casos graves e/ou fatais foram relatados. Estratégias preventivas e terapêuticas efetivas devem ser utilizadas particularmente em pacientes em terapia imunossupressora múltipla por período prolongado (vide "Reações adversas").

Nefrotoxicidade aguda e crônica
Como complicação frequente e potencialmente séria, pode ocorrer aumento de creatinina e ureia séricas durante as primeiras semanas de tratamento com ciclosporina. Essas alterações funcionais são dose-dependentes e reversíveis, respondendo em geral à redução da dose. Durante o tratamento prolongado, alguns pacientes podem desenvolver alterações estruturais nos rins (por exemplo, hialinose arteriolar, atrofia tubular e fibrose intersticial) que, em pacientes de transplante renal, devem ser diferenciadas das alterações causadas por rejeição crônica (vide "Reações adversas").
O monitoramento cuidadoso dos parâmetros adequados para se avaliar a função renal é necessário. Valores anormais podem necessitar de redução da dose (vide "Posologia e modo de usar" e "Características farmacológicas").

Hepatotoxicidade e lesões no fígado
A ciclosporina também pode causar aumentos dose-dependentes e reversíveis da bilirrubina sérica e das enzimas hepáticas (vide "Reações adversas"). Há relatos pós-comercialização solicitados e espontâneos de hepatotoxicidade e lesão hepática, incluindo colestase, icterícia, hepatite e insuficiência hepática em pacientes tratados com ciclosporina. A maioria dos relatos incluíram pacientes com comorbidades significativas, condições subjacentes e outros fatores de confusão incluindo complicações infecciosas e medicações concomitantes com potencial hepatotóxico. Em alguns casos, principalmente em pacientes transplantados, resultados fatais têm sido relatados (vide "Reações adversas").
O monitoramento cuidadoso dos parâmetros adequados para avaliar a função hepática é necessário. Valores anormais podem necessitar de redução da dose (vide "Posologia e modo de usar" e "Características farmacológicas").

Idosos
A função renal dos pacientes idosos deve ser monitorada com atenção especial.
Monitoramento dos níveis de ciclosporina em pacientes transplantados
Quando ciclosporina é utilizada em pacientes transplantados, o monitoramento de rotina dos níveis sanguíneos é uma importante medida de segurança (vide "Posologia e modo de usar"). Para monitorar os níveis de ciclosporina no sangue total, dá-se preferência ao uso do anticorpo monoclonal específico (medida do fármaco inalterado), embora se possa igualmente usar o método HPLC que também mede o fármaco inalterado. Quando se usar plasma ou soro, deve-se seguir um protocolo de separação padrão (tempo e temperatura).
Para a monitoração inicial dos pacientes de transplante hepático deve-se usar o anticorpo monoclonal específico ou fazer determinações paralelas, usando-se o anticorpo monoclonal específico e o anticorpo monoclonal não específico para garantir-se uma posologia que proporcione imunossupressão adequada.

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

Hipertensão
É necessário o controle regular da pressão arterial durante o tratamento com ciclosporina; no caso de desenvolvimento de hipertensão, deve-se instituir tratamento anti-hipertensivo adequado (vide "Reações adversas"). Deve-se dar preferência a um agente anti-hipertensivo que não interfira na farmacocinética da ciclosporina, por exemplo o isradipino (vide "Interações medicamentosas").

Aumento de lipídios sanguíneos
Como observou-se que a ciclosporina induz a um leve aumento reversível dos lipídios sanguíneos, aconselha-se a realização de determinações de lipídios antes do tratamento e após o primeiro mês de terapia. Caso se observe aumento dos lipídios, deve-se considerar redução da dose e/ou restrição de gorduras na dieta (vide "Reações adversas").

Hipercalemia
A ciclosporina aumenta o risco de hipercalemia, especialmente em pacientes com disfunção renal (vide "Reações adversas"). Também é necessário cautela quando ciclosporina é coadministrada com fármacos poupadores de potássio (por exemplo, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas do receptor de angiotensina II) e fármacos contendo potássio bem como em pacientes com dieta rica em potássio (vide "Interações medicamentosas"). O controle dos níveis de potássio nestas situações é recomendável.

Hipomagnesemia
A ciclosporina aumenta o clearance (depuração) do magnésio. Isso pode levar a hipomagnesemia sintomática, especialmente no período peri-transplante (vide "Reações adversas"). O controle dos níveis séricos de magnésio é, portanto, recomendado no período peri-transplante, particularmente na presença de sintomas/sinais neurológicos. Se necessário, deve ser administrada uma suplementação de magnésio.
Hiperuricemia
É necessário cuidado ao se tratar pacientes com hiperuricemia (vide "Reações adversas").

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

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

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

Precauções adicionais em indicações que não sejam relacionadas a transplante
Pacientes com prejuízo da função renal (exceto em pacientes com síndrome nefrótica com um grau de disfunção renal permissível), hipertensão não controlada, infecções não controladas ou algum tipo de neoplasia não devem receber ciclosporina.

Precauções adicionais em uveítes endógenas
Como a ciclosporina pode prejudicar a função renal, é necessário avaliar frequentemente a função renal e reduzir a dose em 25% a 50%, quando a creatinina sérica aumentar mais de 30% em relação ao valor inicial, em mais de uma medição. Se o aumento exceder 50% em relação ao inicial, deve-se considerar uma redução adicional. Essas recomendações se aplicam mesmo que os valores do paciente ainda estejam dentro dos limites normais de laboratório.
A ciclosporina deve ser administrada com cautela em pacientes com síndrome neurológica de Behçet. O status neurológico dos pacientes com síndrome neurológica de Behçet deve ser monitorado cuidadosamente. Há experiência limitada com o uso de ciclosporina em crianças com uveítes endógenas.

Precauções adicionais em síndrome nefrótica
Como a ciclosporina pode prejudicar a função renal, é necessário avaliar frequentemente a função renal e reduzir a dose em 25% a 50%, quando a creatinina sérica aumentar mais de 30% em relação ao valor inicial, em mais de uma medição. Se o aumento exceder 50% em relação ao inicial, deve-se considerar uma redução adicional. Pacientes com função renal inicial anormal devem ser inicialmente tratados com 2,5 mg/kg/dia e devem ser monitorados cuidadosamente.
Em alguns pacientes, pode ser difícil detectar a disfunção renal induzida por ciclosporina, em virtude das alterações da função renal relacionadas com a própria síndrome nefrótica. Isso explica porque, em raras ocasiões, foram observadas alterações renais estruturais associadas a ciclosporina, sem aumentos da creatinina sérica. Portanto, deve-se considerar a realização de biópsia renal em pacientes com nefropatia de lesões mínimas esteroide-dependente, se o tratamento com ciclosporina for mantido por mais de um ano.
Em pacientes com síndrome nefrótica tratados com imunossupressores (inclusive ciclosporina), tem sido relatada ocasionalmente a ocorrência de processos malignos (inclusive linfomas de Hodgkin).

Precauções adicionais em artrite reumatoide
Como a ciclosporina pode prejudicar a função renal, deve-se estabelecer um nível inicial confiável de creatinina sérica, realizando-se pelo menos duas determinações antes do tratamento. A creatinina sérica deve ser monitorada a intervalos de 2 semanas durante os 3 primeiros meses de tratamento e, a partir daí, uma vez ao mês. Após 6 meses de terapia, é necessário fazer medicação da creatinina sérica a cada 4 a 8 semanas, dependendo da estabilidade da doença, de sua comedicação e doenças concomitantes. São necessários testes mais frequentes quando a dose de ciclosporina for aumentada ou o tratamento concomitante com anti-inflamatórios não esteroidais for iniciado ou sua posologia for aumentada (vide "Interações medicamentosas").
Se a creatinina sérica permanecer aumentada em mais de 30% acima do valor inicial, em mais de uma determinação, a posologia de ciclosporina deve ser reduzida. Se a creatinina sérica aumentar mais de 50%, é obrigatória a redução da posologia em 50%. Essas recomendações se aplicam mesmo que os valores do paciente estejam dentro dos limites normais de laboratório. Se a redução da dose não tiver sucesso na redução dos níveis em um mês, o tratamento com ciclosporina deve ser interrompido.
A interrupção do tratamento pode também se tornar necessária se a hipertensão desenvolvida durante o tratamento com ciclosporina não puder ser controlada por terapia anti-hipertensiva adequada (vide "Interações medicamentosas").
Como ocorre com outros tratamentos imunossupressores prolongados (inclusive com ciclosporina), deve-se ter em mente o aumento do risco de doenças linfoproliferativas. Deve-se ter cuidado especial quando ciclosporina for usado em combinação com metotrexato (vide "Interações medicamentosas").

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

Recomenda-se igualmente a descontinuação da terapia com ciclosporina caso se desenvolva hipertensão durante o tratamento que não possa ser controlada com terapia adequada (vide "Interações medicamentosas").
Pacientes idosos devem ser tratados somente em presença de psoríase incapacitante e a função renal deve ser monitorada com cuidado especial.
Há experiência limitada com o uso de ciclosporina em crianças com psoríase.
Tem-se relatado o desenvolvimento de processos malignos (em particular na pele) em pacientes psoriáticos em tratamento com ciclosporina, assim como com outros tratamentos imunossupressores convencionais. As lesões cutâneas não típicas da psoríase, mas suspeitas de serem malignas ou pré-malignas, devem ser submetidas a biópsia, antes de se iniciar o tratamento com ciclosporina. Pacientes com alterações malignas ou pré-malignas de pele devem ser tratados com ciclosporina somente após tratamento adequado dessas lesões e se não houver outra opção adequada de terapia.
Em alguns pacientes psoriáticos tratados com ciclosporina ocorreram distúrbios linfoproliferativos. Esses responderam à imediata descontinuação do medicamento.
Pacientes tratados com ciclosporina não devem receber simultaneamente irradiação ultravioleta B ou fotoquimioterapia PUVA.

Precauções adicionais em dermatite atópica
Como a ciclosporinapode prejudicar a função renal, deve-se estabelecer um nível básico confiável de creatinina sérica através de pelo menos duas determinações antes do tratamento e deve-se monitorar a creatinina sérica em intervalos de duas semanas, durante os três primeiros meses da terapia. A partir daí, se a creatinina permanecer estável, as determinações deverão ser realizadas a intervalos mensais. Se a creatinina sérica aumentar e permanecer aumentada em mais de 30% acima do valor inicial em mais do que uma determinação, a posologia de ciclosporina deve ser reduzida em 25% a 50%. Se o aumento exceder 50% em relação ao inicial, deve-se considerar uma redução adicional.
Estas recomendações se aplicam mesmo que os valores da creatinina do paciente ainda estejam dentro dos níveis laboratoriais normais. Se a redução da dose não tiver sucesso na redução dos níveis de creatinina dentro de um mês, o tratamento com ciclosporina deve ser descontinuado.
Recomenda-se também a interrupção do tratamento com ciclosporina caso se desenvolva hipertensão durante o tratamento e que não pode ser controlada com terapia apropriada (vide "Reações adversas").
A experiência com ciclosporina em crianças com dermatite atópica é limitada.
Pacientes idosos somente devem ser tratados na presença de dermatite atópica incapacitante e a função renal deve ser monitorada com cuidado especial.
A linfadenopatia benigna está comumente associada com rubores na dermatite atópica e invariavelmente desaparece de maneira espontânea ou com a melhora geral da doença. A linfadenopatia observada durante o tratamento com ciclosporina deve ser regularmente monitorada. A linfadenopatia que persiste, apesar da melhora da atividade da doença, deve ser examinada por biópsia, como medida de precaução para se assegurar a ausência de linfoma.
Deve-se esperar que as infecções por *Herpes simplex* ativo desapareçam antes de iniciar-se o tratamento com ciclosporina; mas, se ocorrerem durante o tratamento, não são necessariamente razão para se descontinuar o medicamento, a menos que a infecção seja grave.
As infecções cutâneas com *Staphilococcus aureus* não são contraindicação absoluta para a terapia com ciclosporina, mas devem ser controladas com antibacterianos adequados. A eritromicina oral, que tem o potencial de elevar a concentração plasmática da ciclosporina (vide "Interações medicamentosas"), deve ser evitada ou, se não houver alternativa, recomenda-se monitorar atentamente os níveis plasmáticos da ciclosporina, a função renal e os efeitos colaterais da ciclosporina.
Os pacientes tratados com ciclosporina não devem receber simultaneamente irradiação ultravioleta B ou fotoquimioterapia PUVA.

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

Gravidez e lactação
- Mulheres com potencial para engravidar
Não há recomendações especiais para mulheres com potencial para engravidar.

- Gravidez
Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos (vide "Dados de segurança pré-clínicos").
Há uma quantidade moderada de dados sobre o uso de ciclosporina em mulheres grávidas. Mulheres grávidas que estão sendo tratadas com imunossupressores após transplante, inclusive ciclosporina, e regimes que contêm ciclosporina, apresentam um risco de terem parto prematuro (< 37 semanas). Um número limitado de observações em crianças expostas a ciclosporina no útero está disponível até uma idade de aproximadamente 7 anos. A função renal e a pressão sanguínea nessas crianças foram normais. Entretanto, não há estudos adequados em mulheres grávidas e, portanto, ciclosporina não deve ser usado na gravidez a menos que o benefício esperado para a mãe supere o risco potencial para o feto. O conteúdo de álcool etílico também deve ser levado em consideração em mulheres grávidas (vide "Advertências e precauções").

Este medicamento enquadra-se na categoria C de risco às mulheres grávidas, portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

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

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

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

Uso concomitante não recomendado devido à interação
Durante o tratamento com ciclosporina, a vacinação pode ser menos eficaz, o uso de vacinas vivas atenuadas deve ser evitado (vide "Advertências e precauções").

Interações a serem consideradas
Recomenda-se cautela para o uso concomitante com fármacos poupadores de potássio (por exemplo, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas do receptor de angiotensina II) e fármacos contendo potássio uma vez que eles podem levar a um aumento significativo do potássio sérico (vide "Advertências e precauções").
Após a administração concomitante da ciclosporina com o lercanidipino, a AUC do lercanidipino aumentou três vezes e a AUC da ciclosporina aumentou 21%. Dessa forma, recomenda-se precaução quando da coadministração de ciclosporina com lercanidipino (vide "Advertências e precauções").
Deve-se ter cautela ao usar ciclosporina junto com metotrexato em pacientes com artrite reumatoide, devido ao risco de sinergia nefrotóxica (vide "Advertências e precauções").

Interações a serem consideradas que aumentam ou diminuem os níveis de ciclosporina
Vários agentes são conhecidos por aumentar ou diminuir os níveis plasmáticos ou sanguíneos da ciclosporina, geralmente por inibição ou indução de enzimas envolvidas no metabolismo da ciclosporina, especialmente da CYP3A4.
Se o uso concomitante de fármacos que interagem com a ciclosporina não pode ser evitado, as seguintes recomendações básicas devem ser observadas:
- Em pacientes transplantados: medição frequente dos níveis de ciclosporina e, se necessário, ajuste de dose da ciclosporina, particularmente durante a introdução ou retirada do fármaco coadministrado;
- Em pacientes não-transplantados: o valor do monitoramento do nível sanguíneo da ciclosporina é questionável, já que nestes pacientes a relação entre o nível sanguíneo e os efeitos clínicos não estão bem estabelecidos. Se fármacos que aumentam os níveis de ciclosporina foram administrados

concomitantemente, a avaliação frequente da função renal e o monitoramento cuidadoso de efeitos adversos relacionados à ciclosporina pode ser mais apropriada do que a avaliação dos níveis sanguíneos.

Interações que diminuem os níveis de ciclosporina
Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina i.v.; rifampicina; octreotida; probucol; orlistate; *Hypericum perforatum (*Erva de São João*)*; ticlopidina, sulfimpirazona, terbinafina, bosentana.

Interações que aumentam os níveis de ciclosporina
Antibióticos macrolídeos (por exemplo, eritromicina – vide "Advertências e precauções – precauções adicionais em dermatite atópica" - azitromicina e claritromicina), cetoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol; diltiazem, nicardipina, verapamil; metoclopramida; anticoncepcionais orais; danazol; metilprednisolona (doses elevadas), alopurinol, amiodarona, ácido cólico e derivados; inibidores de protease, imatinibe; colchicina; nefazodona.

Outras interações relevantes
- Interação com alimentos / bebidas
Foi relatado que a ingestão concomitante de suco de toranja (grapefruit) aumenta a biodisponibilidade da ciclosporina (vide "Posologia e modo de usar").

- Interações que resultam em aumento do potencial de nefrotoxicidade
Durante o uso concomitante de um fármaco que pode exibir sinergismo de nefrotoxicidade*,* deve-se fazer um monitoramento cuidadoso da função renal (em particular a creatinina sérica). Se ocorrer prejuízo significativo da função renal, a dose do fármaco coadministrado deve ser reduzida ou um tratamento alternativo deve ser considerado.
Deve-se tomar cuidado ao se administrar ciclosporina juntamente com fármacos que possuem sinergismo de nefrotoxicidade como: aminoglicosídeos (incluindo gentamicina e tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, trimetoprima (mais sulfametoxazol), anti-inflamatórios não-esteroidais (incluindo diclofenaco, naproxeno, sulindaco), melfalana, antagonistas de receptores histamínicos H2 (por exemplo, cimetidina, ranitidina), metotrexato (vide acima o subitem "Uso concomitante não recomendado devido à interação").
O uso concomitante com tacrolimo deve ser evitado devido ao aumento potencial de nefrotoxicidade.
A administração concomitante de diclofenaco com ciclosporina resulta em aumento significante da biodisponibilidade do diclofenaco, com a possível consequência de diminuição reversível da função renal. O aumento da biodisponibilidade do diclofenaco parece estar mais relacionado com uma redução no seu elevado efeito de primeira passagem. Portanto, se for administrado juntamente com a ciclosporina um anti-inflamatório não-esteroidal com reduzido efeito de primeira passagem (como o ácido acetilsalicílico), este aumento da biodisponibilidade não é esperado.
Fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais que possuem efeito de primeira passagem pronunciado (como o diclofenaco) devem ser administrados em doses menores do que aquelas que seriam utilizadas em pacientes que não estão recebendo ciclosporina.
Em receptores de enxertos foram relatados casos isolados de considerável, porém reversível diminuição da função renal (com aumento correspondente na creatinina sérica) após administração concomitante de derivados de ácido fíbrico (por exemplo, bezafibrato, fenofibrato). A função renal deve, entretanto, ser cuidadosamente monitorada nestes pacientes.
Nos eventos de significativa diminuição da função renal a comedicação deve ser retirada.

Interações que resultam no aumento da taxa de hiperplasia gengival
A administração concomitante de ciclosporina com nifedipino pode resultar em aumento da frequência de hiperplasia gengival comparada com a administração isolada de ciclosporina.
O uso concomitante de nifedipino deve ser evitado em pacientes em que se observou desenvolvimento de hiperplasia gengival como efeito adverso da ciclosporina (vide "Reações adversas").

Interações que resultam no aumento de outros fármacos
A ciclosporina também é um inibidor da CYP3A4 e do transportador de efluxo multifármaco glicoproteína-P, e pode aumentar os níveis plasmáticos das comedicações que são substratos desta enzima e/ou transportador.

A ciclosporina pode reduzir o clearance (depuração) da digoxina, colchicina, prednisolona, de inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) e do etoposídeo.
Em muitos pacientes que tomam digoxina, foi observada toxicidade digitálica severa após poucos dias do início da ciclosporina. Também há relatos que a ciclosporina aumenta os efeitos tóxicos da colchicina tais como miopatia e neuropatia, especialmente em pacientes com disfunção renal. Se a digoxina ou colchicina forem usadas concomitantemente com ciclosporina é necessária observação clínica para possibilitar a detecção antecipada de manifestações tóxicas de digoxina ou colchicina, seguida pela redução da dosagem ou pela sua retirada.
Foram relatados casos na literatura e pós-comercialização de miotoxicidade, incluindo dor muscular e fraqueza, miosite e rabdomiólise, com a administração concomitante de ciclosporina com lovastatina, sinvastatina, atorvastatina, pravastatina e raramente fluvastatina. Quando concorrentemente administrado com ciclosporina, a dose destas estatinas deve ser reduzida de acordo com as recomendações na bula. A terapia com estatina necessita ser temporariamente suspensa ou descontinuada em pacientes com sinais e sintomas de miopatia ou daqueles com fatores de risco de prédisposição para dano renal severo, incluindo falência renal, secundariamente para rabdomiólise.
Se digoxina, colchicina ou os inibidores da enzima HMG-CoA redutase (estatinas) forem administrados concomitantemente com ciclosporina, é necessário a observação clínica rigorosa a fim de se permitir a detecção precoce de manifestações tóxicas dos fármacos, seguida de redução de sua dose ou sua retirada.
Elevações na creatinina sérica foram observadas em estudos usando everolimo e sirolimo em combinação com ciclosporina dose-completa para microemulsão. Este efeito é frequentemente reversível com a redução da dose de ciclosporina. O everolimo e sirolimo têm pouca influência na farmacocinética da ciclosporina. A coadministração de ciclosporina significativamente aumenta os níveis no sangue de everolimo e sirolimo.
A ciclosporina pode aumentar as concentrações plasmáticas de repaglinida e, desta forma, aumentar o risco de hipoglicemia.
A coadministração de bosentana e ciclosporina em voluntários sadios resultou em um aumento de aproximadamente 2 vezes na exposição da bosentana e um decréscimo de 35% na exposição da ciclosporina (vide acima o subitem "Interações que diminuem os níveis de ciclosporina").
Seguindo a administração concomitante de ciclosporina e alisquireno, o C_{max} do alisquireno foi aumentado aproximadamente 2,5 vezes e a AUC em aproximadamente 5 vezes. No entanto, o perfil farmacocinético da ciclosporina não teve alteração significativa (vide "Advertências e precauções").
A administração concomitante de dabigatran e ciclosporina leva ao aumento do nível plasmático de dabigatran devido à inibição da atividade da PgP de ciclosporina (vide "Advertências e precauções"). O dabigatran tem um índice terapêutico estreito e um aumento no nível plasmático que pode ser associado com um risco aumentado de hemorragia.
A administração de doses múltiplas de ambrisentana e ciclosporina em voluntários sadios resultou em um aumento de aproximadamente 2 vezes na exposição de ambrisentana, enquanto a exposição de ciclosporina aumentou levemente (aproximadamente 10%).
Um aumento significativo na exposição de antibióticos antraciclínicos (por exemplo, doxorrubicina, mitoxantrona, daunorrubicina) foi observado em pacientes oncológicos com coadministração intravenosa de antibiótico antraciclínico e doses elevadas de ciclosporina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Manter em temperatura ambiente (15ºC a 30ºC). Proteger da luz e manter em lugar seco.

Cuidados de conservação depois de aberto
Ciclosporina cápsulas deve ser mantido no blíster até o momento do uso. Quando o blíster é aberto, nota-se um odor característico. Isso é normal e não significa que existe algo errado com a cápsula.

O prazo de validade das cápsulas é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico
Cápsula gelatinosa mole
25 mg: cápsula gelatinosa mole, na cor cinza, oblonga, contendo líquido límpido amarelo.
50 mg: cápsula gelatinosa mole, na cor branca, oblonga, contendo líquido límpido amarelo.

100 mg: cápsula gelatinosa mole, na cor cinza, oblonga, contendo líquido límpido amarelo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administração oral

As cápsulas devem ser deglutidas inteiras.

Posologia

As doses diárias de ciclosporina devem ser sempre administradas em duas doses divididas.
Devido à variação considerável inter e intraindividual na absorção e eliminação e pela possibilidade de interações farmacocinéticas do fármaco (vide "Interações medicamentosas"), a dose deve ser titulada individualmente de acordo com a resposta clínica e tolerabilidade.
Em pacientes transplantados é necessário uma rotina de monitoramento dos níveis de ciclosporina no sangue para evitar efeitos adversos devido a altos níveis e prevenir a rejeição do órgão devido a baixos níveis (vide "Advertências e precauções").
Em pacientes tratados para indicações que não sejam de transplante de órgãos, o monitoramento dos níveis sanguíneos de ciclosporina é limitado, exceto no caso de falha do tratamento ou recaída inesperada, onde ele pode ser apropriado para verificar a possibilidade de níveis muito baixos causados pelo descumprimento, absorção gastrintestinal prejudicada, ou interações farmacocinéticas (vide "Advertências e precauções").

População-alvo geral

Transplantes

- Transplante de órgão sólido

O tratamento com ciclosporina deve ser iniciado dentro de 12 horas antes da cirurgia, a uma dose de 10 a 15 mg/kg, divididas em duas ingestões. Essa dose diária deve ser mantida durante uma a duas semanas após a cirurgia e, em seguida, reduzida gradativamente, de acordo com os níveis sanguíneos, até que se atinja uma dose de manutenção de cerca de 2 a 6 mg/kg divididas em duas doses. Quando ciclosporina é dada com outros imunossupressores (por exemplo, com corticosteroides ou como parte de uma terapia medicamentosa tripla ou quádrupla), doses menores (por exemplo, 3 a 6 mg/kg em duas ingestões para o tratamento inicial) podem ser utilizadas.

- Transplante de medula óssea

A dose inicial deve ser dada na véspera do transplante. Na maioria das vezes, prefere-se a infusão i.v. de ciclosporina para essa finalidade; recomenda-se a dose i.v. de 3 a 5 mg/kg/dia. Continua-se com infusão nessa dose durante o período imediato pós-transplante de até 2 semanas, antes de se mudar para a terapia oral de manutenção com ciclosporina, em dose de cerca de 12,5 mg/kg/dia, dividida em duas ingestões. A terapia de manutenção deve continuar durante pelo menos 3 meses (de preferência por 6 meses) antes de se diminuir a dose gradativamente até zero, por volta de um ano após o transplante. Se a ciclosporina for usada para iniciar a terapia, a dose recomendada é de 12,5 a 15 mg/kg/dia, dividida em duas ingestões, iniciando-se na véspera do transplante.
Doses mais elevadas de ciclosporina ou administração de tratamento i.v. podem ser necessárias na presença de distúrbios gastrintestinais que possam diminuir a absorção do fármaco.
Em alguns pacientes, ocorre GVHD após a interrupção do tratamento com ciclosporina. Esses casos geralmente respondem favoravelmente à reintrodução da terapia. Nestes casos, uma dose inicial de 10 a 12,5 mg/kg deve ser administrada, seguida pela administração diária da dose oral de manutenção considerada satisfatória. Devem-se usar doses baixas de ciclosporina para tratar GVHD crônica de natureza leve.

Indicações quando não há transplante

Ao utilizar ciclosporina para as indicações estabelecidas nos casos em que não houver transplante, as regras gerais a seguir devem ser seguidas:
• Antes de iniciar o tratamento, um nível basal confiável da creatinina sérica deve ser estabelecido por, no mínimo, duas medições; além disso a função renal deve ser avaliada regularmente durante a terapia para permitir um ajuste da dose (vide "Advertências e precauções");

• A única via de administração aceita é a oral (o concentrado para infusão intravenosa não deve ser utilizado) e a dose diária deve ser administrada em duas doses;
• Exceto nos casos de pacientes com uveíte endógena que representa ameaça à visão e em crianças com síndrome nefrótica, a dose diária total nunca deve exceder 5 mg/kg;
• A dose eficaz mais baixa e bem tolerada deve ser determinada individualmente para o tratamento de manutenção;
• No caso de pacientes em que uma resposta adequada não seja atingida em um determinado momento (informações específicas a seguir) ou em que a dose eficaz não seja compatível com as diretrizes de segurança estabelecidas, o tratamento com ciclosporina deve ser descontinuado.

- Uveíte endógena
Para induzir a remissão recomenda-se a dose inicial de 5 mg/kg/dia administrada por via oral dividida em duas ingestões, até que se obtenha remissão da inflamação e melhora da acuidade visual. Pode-se aumentar a dose para 7 mg/kg/dia nos casos refratários, por um período de tempo limitado.
Para alcançar remissão inicial ou neutralizar crises inflamatórias oculares pode-se acrescentar tratamento com corticosteroide sistêmico, com doses diárias de 0,2 mg/kg a 0,6 mg/kg de prednisona ou equivalente pode ser adicionado, caso ciclosporina apenas não controle suficientemente a situação.
No tratamento de manutenção, deve-se reduzir a dose lentamente, até o nível eficaz mais baixo que, durante a fase de remissão, não deve exceder a 5 mg/kg/dia.

- Síndrome nefrótica
Para induzir a remissão, a dose diária recomendada deve ser dividida em 2 doses orais.
Se a função renal (exceto proteinúria) for normal, a dose diária recomendada é a seguinte:
- 5 mg/kg para adultos e
- 6 mg/kg para crianças.
Em pacientes com função renal prejudicada, a dose inicial não deve exceder 2,5 mg/kg/dia.
A combinação de ciclosporina com baixas doses de corticosteroides orais é recomendada, se o efeito somente da ciclosporinanão for satisfatório, especialmente em pacientes resistentes aos esteroides.
Na ausência de eficácia após 3 meses de terapia, o tratamento com ciclosporina deve ser interrompido.
As doses devem ser ajustadas individualmente, de acordo com a eficácia (proteinúria) e a segurança (principalmente a creatinina sérica), mas não devem exceder 5 mg/kg/dia em adultos e 6 mg/kg/dia em crianças.
Para tratamento de manutenção, a dose deve ser reduzida devagar, até a menor dose eficaz.

- Artrite reumatoide
Durante as 6 primeiras semanas de tratamento, a dose recomendada é de 3 mg/kg/dia administrada por via oral dividida em duas ingestões. Se o efeito for insuficiente, a dose diária pode então ser aumentada gradativamente, conforme a tolerabilidade permitir, mas não deve exceder 5 mg/kg. Para atingir-se eficácia plena são necessárias até 12 semanas de terapia com ciclosporina.
Para tratamento de manutenção a dose deve ser ajustada individualmente no nível mais baixo eficaz de acordo com a tolerabilidade.
A ciclosporina pode ser dada em combinação com corticosteroides em baixas doses e/ou com anti-inflamatórios não-esteroidais (vide "Advertências e precauções"). A ciclosporinatambém pode ser combinada com baixa dose semanal de metotrexato em pacientes que apresentem resposta insuficiente ao metotrexato isoladamente, usando-se inicialmente 2,5 mg/kg de ciclosporina dividida em duas doses diárias, com a opção de aumentar-se a dose, conforme a tolerabilidade o permitir.

- Psoríase
Em virtude da variabilidade desta condição, o tratamento deve ser individualizado. Para induzir a remissão, a dose inicial recomendada é de 2,5 mg/kg/dia dividida em duas doses orais. Se não houver melhora após um mês, a dose diária pode ser aumentada gradativamente, mas não deve exceder 5 mg/kg.
O tratamento deve ser interrompido em pacientes que não obtenham resposta suficiente das lesões psoriáticas no prazo de 6 semanas, na posologia de 5 mg/kg/dia ou quando a dose eficaz não for compatível com as normas de segurança estabelecidas (vide "Advertências e precauções").
Doses iniciais de 5 mg/kg/dia são justificadas em pacientes cuja afecção requer melhora rápida. Uma vez obtida resposta satisfatória, pode-se descontinuar ciclosporina e as recidivas subsequentes devem ser controladas com a reintrodução de ciclosporina na dose eficaz anterior. Em alguns pacientes, pode ser necessária terapia de manutenção contínua.

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

- Dermatite atópica
Em virtude da grande variabilidade dessa afecção, o tratamento deve ser individualizado. A variação de dose recomendada é de 2,5 a 5 mg/kg/dia dividida em duas doses orais. Se uma dose inicial de 2,5 mg/kg/dia não alcançar resposta satisfatória em duas semanas de terapia, a dose diária pode ser rapidamente aumentada para 5 mg/kg, no máximo. Em casos muito graves, é mais provável que ocorra controle adequado da doença com dose inicial de 5 mg/kg/dia. Uma vez obtida resposta satisfatória, a dose deve ser gradativamente reduzida e, se possível, ciclosporina deve ser descontinuada. Recaída subsequente pode ser controlada com tratamento adicional com ciclosporina.
Embora 8 semanas de tratamento possam ser suficientes para se obter a remissão, demonstraram-se a eficácia e a boa tolerabilidade da terapia por até um ano, desde que sejam seguidas as normas de monitoração.

População especial
- Insuficiência renal
Todas as indicações - A ciclosporina sofre eliminação renal mínima e sua farmacocinética não é afetada na insuficiência renal (vide "Características farmacológicas"). No entanto, devido ao seu potencial nefrotóxico (vide "Reações adversas"), recomenda-se monitoramento cuidadoso da função renal (vide "Advertências e precauções – todas as indicações").
Indicações que não sejam relacionadas a transplante – pacientes com insuficiência renal prejudicada, com exceção dos pacientes com síndrome nefrótica, não devem receber ciclosporina (vide "Advertências e precauções – precauções adicionais em indicações que não sejam transplante"). Em pacientes com síndrome nefrótica com prejuízo da função renal, a dose inicial não deve exceder 2,5 mg/kg por dia.

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

- Crianças
A experiência com ciclosporina em crianças ainda é limitada. Estudos clínicos incluíram crianças a partir de 1 ano de idade que receberam ciclosporina na posologia padrão, sem problemas particulares. Em diversos estudos, pacientes pediátricos necessitaram e toleraram doses mais altas de ciclosporina por kg de peso, do que as utilizadas em adultos.
A ciclosporina não pode ser recomendada a crianças para indicações que não sejam relacionadas a transplantes, a não ser para a síndrome nefrótica (vide "Advertências e precauções").

- Idosos (65 anos ou mais)
A experiência com ciclosporina em idosos é limitada, mas nenhum problema particular foi relatado quando se usa o medicamento nas doses recomendadas.
Em testes clínicos com ciclosporina em pacientes com artrite reumatoide, 17,5% dos pacientes tinham 65 anos ou mais. Estes pacientes apresentaram maior propensão para desenvolvimento de hipertensão sistólica na terapia, assim como aumento de creatinina sérica ≥ 50% acima do nível basal após 3 a 4 meses de terapia. Estudos clínicos com ciclosporina em pacientes transplantados e psoríase não incluíram um número suficiente de pessoas com 65 anos ou mais para determinar se a respostas destes é diferente da resposta de pacientes jovens. Outros relatos clínicos não identificaram diferenças entre a resposta em pacientes idosos e jovens. Em geral, a escolha da dose para pacientes idosos deve ser cautelosa. Geralmente inicia-se com a menor dose do intervalo terapêutico, que reflete maior frequência na diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doenças concomitantes ou terapia com outros medicamentos.

Transferência entre formulações de ciclosporina oral

A troca de uma formulação oral de ciclosporina por outra deve ser feita com precaução e sob supervisão médica. A introdução da nova formulação deve ser realizada com o monitoramento dos níveis sanguíneos de ciclosporina para assegurar que os níveis de pré-transferência foram alcançados.

A cápsula não deve ser partida, aberta ou mastigada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As principais reações adversas observadas em estudos clínicos e associadas com a administração de ciclosporina incluem disfunção renal, tremor, hirsutismo, hipertensão, diarreia, anorexia, náusea e vômito. Muitos efeitos adversos associados com a terapia com ciclosporina são dose-dependentes e responsivos à redução de dose. Em várias indicações o espectro total de efeitos adversos é essencialmente o mesmo; há, porém, diferenças na incidência e gravidade. Como consequência das doses iniciais maiores e da terapia de manutenção mais prolongada necessárias após transplantes, efeitos adversos são mais frequentes e geralmente mais severos em pacientes transplantados do que naqueles tratados para outras indicações.
Pacientes em tratamento com imunossupressores, inclusive com ciclosporina e regimes que contêm ciclosporina, apresentam um maior risco de infecções (viral, bacteriana, fúngica, por parasita) (vide "Advertências e precauções"). Podem ocorrer tanto infecções generalizadas como locais. As infecções pré-existentes podem ser agravadas e a reativação de infecções de poliomavírus pode conduzir à nefropatia associada à poliomavírus (PVAN) ou à leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML) associada ao vírus JC. Casos graves e/ou fatais foram relatados.
Pacientes em tratamento com imunossupressores, inclusive com ciclosporina e regimes que contêm ciclosporina, apresentam um maior risco de desenvolver linfomas ou distúrbios linfoproliferativos e outras neoplasias, principalmente de pele. A frequência das neoplasias aumenta com a intensidade e duração do tratamento (vide "Advertências e precauções"). Algumas neoplasias podem ser fatais.

Resumo tabulado das reações adversas ao fármaco de estudos clínicos

As reações adversas ao fármaco de estudos clínicos (Tabela 5) estão listadas pela classe do sistema de órgão MedDRA.
Dentro de cada classe de sistema de órgão, as reações adversas ao fármaco foram classificadas pela frequência, sendo a mais frequente listada primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas em ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente para cada reação adversa ao fármaco é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100 a < 1/10); incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100); rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000), incluindo relatos isolados.

Tabela 5 Reações adversas a partir de estudos clínicos

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

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

Tabela 6 Reações adversas ao medicamento a partir de relatos espontâneos e literatura (frequência desconhecida)

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

Descrição das reações adversas selecionadas
- Hepatotoxicidade e distúrbios hepáticos
Há relatos pós-comercialização solicitados e espontâneos de hepatotoxicidade e lesão hepática, incluindo colestase, icterícia, hepatite e insuficiência hepática em pacientes tratados com ciclosporina. A maioria dos relatos incluíram pacientes com comorbidades significativas, condições subjacentes e outros fatores de confusão incluindo as complicações infecciosas e medicações concomitantes com potencial hepatotóxico. Em alguns casos, principalmente em pacientes transplantados, resultados fatais foram relatados (vide "Advertências e precauções").
- Nefrotoxicidade aguda e crônica.
Os pacientes que recebem medicamentos inibidores da calcineurina, incluindo ciclosporina e regimes contendo ciclosporina, estão em maior risco de nefrotoxicidade aguda ou crônica. Houve relatos de estudos clínicos e da experiência pós-comercialização associado ao uso de ciclosporina. Casos de nefrotoxicidade aguda, distúrbios da homeostase de íons, como hipercalemia, hipomagnesemia, hiperuricemia. Casos relataram alterações morfológicas crônicas, incluído hialinose arteriolar, atrofia tubular e fibrose intersticial (vide "Advertências e precauções").
- Dor nos membros inferiores
Casos isolados de dor nos membros inferiores foram relatados em associação com a ciclosporina. Dor nos membros inferiores também foi observada como parte da Síndrome da Dor Induzida por Inibidor de Calcineurina (SDIIC), conforme descrito na literatura.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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

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

Tratamento
Em todos os casos de superdose, devem ser adotadas medidas gerais de suporte e tratamento sintomático deve ser realizado. Indução de vômito ou lavagem gástrica podem ser de grande valia dentro das primeiras horas após ingestão oral. A ciclosporina não é dialisável em quantidade significativa e não é bem eliminada por hemoperfusão com carvão
ativado.
Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS: nº 1.0235.0693
Farm. Resp.: Dr Ronoel Caza de Dio
CRF-SP nº 19.710

Registrado por: EMS S/A
Rod. Jornalista F. A. Proença, km 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia – SP/ CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado por: GERMED FARMACÊUTICA LTDA
Hortolândia – SP

SAC: 0800-191914

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº. expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
14/03/2014	0187094/14-7	(10459) – GENÉRICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Atualização de texto de bula conforme bula padrão publicada no bulário. Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VPS1	- 25 MG CAP GEL MOLE C/ MCEMU CT BL AL/AL X 50 -50 MG CAP GEL MOLE C/ MCEMU CT BL AL/AL X 50 -100 MG CAP GEL MOLE C/ MCEMU CT BL AL/AL X 50
05/12/2014		10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	- Contraindicações - Interações Medicamentosas - Reações Adversas	VPS2	- 25 MG CAP GEL MOLE C/ MCEMU CT BL AL/AL X 50 -50 MG CAP GEL MOLE C/ MCEMU CT BL AL/AL X 50 -100 MG CAP GEL MOLE C/ MCEMU CT BL

									AL/AL X 50