"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1504

BUENOS AIRES, 23 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-021916-09-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto SANDIMMUN - SANDIMMUN NEORAL / CICLOSPORINA forma farmacéutica y concentración: Inyectable 50mg / ml, cápsulas 10, 25, 50 y 100mg, solución oral 100mg / ml autorizado por el Certificado Nº 38.362.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº:5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 393 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1504

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 165 a 242 para la Especialidad Medicinal denominada SANDIMMUN – SANDIMMUN NEORAL / CICLOSPORINA forma farmacéutica y concentración: Inyectable 50mg / ml, cápsulas 10mg, 25mg, 50mg y 100mg, solución oral 100mg / ml propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 38.362 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-021916-09-1

DISPOSICION Nº

gg 1504

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

DUPLICADO

1504

FOLIO 191 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

SANDIMMUN®
SANDIMMUN NEORAL®
Ciclosporina
Venta bajo receta archivada

FORMULA

Cada cápsula de gelatina blanda contiene:

SANDIMMUN® NEORAL 10 mg de ciclosporina* para microemulsión. Excipientes: DL-alfa-tocoferol, etanol anhidro, propilenglicol, mono-di-triglicéridos de aceite de maíz, aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado. **Industria Alemana**

SANDIMMUN® NEORAL 25 mg de ciclosporina* para microemulsión. Excipientes: DL-alfa-tocoferol, etanol anhidro, propilenglicol, mono-di-triglicéridos de aceite de maíz, aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado. **Industria Alemana**

SANDIMMUN® NEORAL 50 mg de ciclosporina* para microemulsión. Excipientes: DL-alfa-tocoferol, etanol anhidro, propilenglicol, mono-di-triglicéridos de aceite de maíz, aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado. **Industria Alemana**

SANDIMMUN® NEORAL 100 mg de ciclosporina* para microemulsión. Excipientes: DL-alfa-tocoferol, etanol anhidro, propilenglicol, mono-di-triglicéridos de aceite de maíz, aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado. **Industria Alemana**

La solución contiene:

SANDIMMUN® NEORAL 100 mg de ciclosporina* para microemulsión/mL, contiene como excipientes: DL-alfa-tocoferol, etanol anhidro, propilenglicol, mono-di-triglicéridos de aceite de maíz, aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado. **Industria Francesa**

SANDIMMUN® CONCENTRADO para perfusión conteniendo 50 mg/mL de ciclosporina*, aceite de ricino hidrogenado polioxilado y etanol anhidro. **Industria Suiza**

* DCI rec.

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: agente inmunosupresor, inhibidor de la calcineurina (código ATC L04A D01).

INDICACIONES

SANDIMMUN®/ SANDIMMUN® NEORAL está indicado en:

1. Trasplante

1.1. Trasplante de órganos sólidos
- Prevención del rechazo del injerto luego del trasplante alogénico de riñón, hígado, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados o de páncreas.
- Tratamiento del rechazo del trasplante en pacientes previamente tratados con otros inmunosupresores.

1.2. Trasplante de médula ósea
- Prevención del rechazo del injerto en los trasplantes de médula ósea
- Prevención o tratamiento de la enfermedad del injerto contra huésped establecida (GVHD).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

DUPLICADO
5104
M.S.A.T. FOLIO 192 MESA DE ENTRADAS

2. Indicaciones no-trasplante

Uveítis endógena:

SANDIMMUN® NEORAL está indicado en el tratamiento de la uveítis intermedia o posterior activa de etiología no infecciosa con riesgo de ceguera, cuando el tratamiento convencional resulta ineficaz o cuando causa efectos colaterales inaceptables.

El tratamiento de la uveítis de Behçet con procesos inflamatorios a repetición que comprometen la retina.

Síndrome nefrótico:

SANDIMMUN® NEORAL está indicado para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con síndrome nefrótico dependiente de los esteroides y esteroides resistente, en adultos y niños, causado por enfermedades glomerulares tales como nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal o segmentaria, o glomerulonefritis membranosa.

También puede usarse para mantenimiento de la remisión inducida por los esteroides que permite la discontinuación de los esteroides.

Psoriasis:

SANDIMMUN® NEORAL está indicado en pacientes que padecen psoriasis severa, en quienes los tratamientos convencionales resultan ineficaces o inapropiados.

Dermatitis atópica:

SANDIMMUN® NEORAL está indicado en pacientes que presentan dermatitis atópica severa, cuando requieran tratamientos sistémicos.

Artritis reumatoide:

SANDIMMUN® NEORAL está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa y severa.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

La ciclosporina (también conocida como ciclosporina A) es un polipéptido cíclico formado por 11 aminoácidos. Es un inmunosupresor eficaz que en los animales prolonga la sobrevida de los alotrasplantes de piel, córnea, corazón, riñón, hígado, páncreas, médula ósea, intestino delgado y pulmón. Diversos estudios sugieren que la ciclosporina inhibe el desarrollo de las reacciones mediadas por células involucradas en la hipersensibilidad cutánea retardada, la encefalomielitis alérgica experimental, la artritis provocada por el adyuvante de Freund, la enfermedad del injerto contra el huésped y la producción de anticuerpos dependiente de las células T. A nivel celular inhibe la producción y la liberación de linfoquinas incluyendo la interleuquina 2 (IL2, factor de crecimiento de las células T). La ciclosporina parece bloquear los linfocitos en la fase G_0 o G_1 del ciclo celular e inhibe por parte de los linfocitos T activados, la liberación de linfoquinas estimulada por los antígenos.

Toda la evidencia disponible sugiere que la ciclosporina actúa específicamente y en forma reversible sobre linfocitos. A diferencia de los agentes citostáticos, no deprime la hematopoyesis y no altera la función de las células fagocíticas. Los pacientes tratados con SANDIMMUN® son menos proclives a las infecciones que aquellos que reciben otras terapias inmunosupresoras.

En el hombre se han efectuado con éxito trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea usando SANDIMMUN® para prevenir y tratar el rechazo y la GVHD. La ciclosporina ha sido utilizada en forma exitosa en trasplante hepático tanto en pacientes con serología positiva como negativa para virus C. Asimismo, se han demostrado los efectos beneficiosos del tratamiento con SANDIMMUN® en una variedad de enfermedades conocidas como autoinmunes o que pueden considerarse de origen autoinmune.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Grosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

DUPLICADO 7504
M.S.M.A.T. FOLIO 193 RESPONSABLE ENTRADAS

Farmacocinética

Según los estudios farmacocinéticos y clínicos, la correlación entre la concentración mínima y la exposición a la ciclosporina es mucho más estrecha cuando se administra la ciclosporina en forma de SANDIMMUN® NEORAL en lugar de SANDIMMUN®. La microemulsión en sí se forma en presencia de agua (en una bebida o jugo gástrico).

La administración de SANDIMMUN® NEORAL proporciona una mejoría en la linealidad de la dosis de exposición a la ciclosporina (ABC_B), un perfil de absorción más constante y con una influencia menor de la ingestión concomitante de alimentos y del ritmo diurno, que con la fórmula anterior de SANDIMMUN® para uso oral. Estas propiedades combinadas producen menor variabilidad intra-paciente en las farmacocinéticas de la ciclosporina y una mayor correlación entre la concentración en el valle y la exposición total (ABC_B). Como consecuencia de estas ventajas adicionales, ya no se necesita tomar en cuenta el horario de las comidas para la administración de SANDIMMUN® NEORAL. Además, en un régimen de mantenimiento SANDIMMUN® NEORAL produce una exposición a la ciclosporina más uniforme durante todo el día y de un día al otro.

SANDIMMUN® NEORAL cápsulas de gelatina blanda y SANDIMMUN® NEORAL solución oral son bioequivalentes. Los datos disponibles indican que tras un cambio 1:1 de SANDIMMUN® a SANDIMMUN® NEORAL, las concentraciones en sangre en el valle son comparables y permanecen dentro del rango terapéutico deseado. En comparación con SANDIMMUN® (con el cual el pico de concentración en sangre se alcanza entre 1-6 horas), SANDIMMUN® NEORAL se absorbe más rápidamente (alcanza el $t_{máx}$ medio 1 hora antes y la $C_{máx}$ media es 59% más elevada) y presenta, en término medio una biodisponibilidad un 29% mayor.

La ciclosporina se distribuye ampliamente fuera del volumen sanguíneo. En sangre el 33-47% está presente en el plasma, 4-9% en los linfocitos, 5-12% en los granulocitos y 41-58% en los eritrocitos. En el plasma, aproximadamente 90% está unida a las proteínas, principalmente a las lipoproteínas.

La ciclosporina es metabolizada extensamente a más de 15 metabolitos. No existe una vía metabólica mayor única. La eliminación es en primer lugar por vía biliar y sólo 6% de la dosis oral es excretada por la orina, y menos de 1% como droga sin cambios.

Existe gran variabilidad en los datos registrados acerca de la vida media de eliminación terminal de la ciclosporina que depende del ensayo aplicado y de la población estudiada. La vida media terminal osciló entre 6,3 horas en los voluntarios sanos y 20,4 horas en pacientes con enfermedad hepática severa.

POSOLOGIA / DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Las dosis diarias de SANDIMMUN® NEORAL deben administrarse siempre en 2 tomas.

Posología en trasplantes

Trasplantes de órganos sólidos

Se iniciará el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL administrando una dosis de 10-15 mg/Kg en dos tomas dentro de las 12 horas antes de la cirugía. Esta dosis se mantendrá como dosis diaria durante 1 a 2 semanas después de la cirugía antes de reducirla en forma gradual en función de los niveles sanguíneos hasta alcanzar una dosis de mantenimiento apropiada de 2-6 mg/Kg/día administrada en dos tomas.

Cuando SANDIMMUN® NEORAL es administrado con otros inmunosupresores (por ejemplo, con corticoesteroides o como parte de una terapia triple o cuádruple) pueden usarse dosis más bajas (por ejemplo dosis de 3 a 6 mg/Kg/día administrado en dos tomas para el tratamiento inicial).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

DUPLICADO 1584 FOLIO 191

Si se administra SANDIMMUN® CONCENTRADO PARA PERFUSION, la dosis es un tercio aproximadamente de la dosis oral apropiada de SANDIMMUN® NEORAL, y se recomienda que los pacientes reciban la terapia con ciclosporina oral lo más pronto posible.

Trasplantes de médula ósea

La dosis inicial debe administrarse el día anterior al trasplante. En la mayoría de los casos la vía de administración preferida es la perfusión; la dosis intravenosa recomendada es 3-5 mg/Kg/día. La administración intravenosa debe continuar a este nivel de dosis durante el período inmediato luego del trasplante hasta las 2 semanas post-trasplante, antes de realizar el cambio al tratamiento oral de mantenimiento con SANDIMMUN® NEORAL a una dosis diaria de alrededor de 12,5 mg/Kg administrados en 2 tomas. El tratamiento de mantenimiento ha de continuar durante por lo menos 3 meses (y preferiblemente durante 6 meses) antes que la dosis sea gradualmente disminuida a cero al año del trasplante. Si se usa SANDIMMUN® NEORAL como terapia inicial la dosis diaria recomendada es 12,5-15 mg/Kg/día administrada en 2 tomas, comenzando a partir del día anterior al trasplante.

Pueden ser necesarias dosis más elevadas de SANDIMMUN® NEORAL o la administración de terapia intravenosa, en presencia de trastornos gastrointestinales que pudieran reducir la absorción de la droga.

En algunos pacientes la enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD), ocurre después de la interrupción de SANDIMMUN® y responde favorablemente a la reintroducción de la terapia. Pueden administrarse dosis bajas de SANDIMMUN® NEORAL para el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD) crónica leve.

Posología en indicaciones no trasplante

- Uveítis endógena

Para inducir la remisión, se recomienda una dosis inicial de 5 mg/Kg/día administrada en 2 dosis orales hasta obtener el control de la inflamación uveal activa y la mejoría de la agudeza visual. En los casos refractarios se puede aumentar la dosis hasta 7 mg/Kg/día durante un período limitado.

Para alcanzar la remisión inicial, o contrabalancear los ataques oculares inflamatorios, se puede añadir un tratamiento corticoide sistémico en dosis de 0,2-0,6 mg/Kg/día de prednisona o un equivalente, si con SANDIMMUN® NEORAL la situación no es suficientemente controlada.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe reducirse lentamente hasta el nivel efectivo más bajo, el cual no deberá exceder los 5 mg/Kg/día.

- Síndrome nefrótico

Para inducir la remisión, la dosis diaria recomendada administrada por vía oral en 2 tomas es de 5 mg/Kg/día en adultos y de 6 mg/Kg/día en niños si, excepto por la proteinuria, la función renal es normal. En los pacientes con deterioro de la función renal, la dosis inicial no debe exceder los 2,5 mg/Kg/día.

La combinación de SANDIMMUN® NEORAL con bajas dosis de corticoides orales se recomienda si el efecto de SANDIMMUN® NEORAL administrado solo no es satisfactorio.

La terapia con SANDIMMUN® NEORAL se ha de discontinuar si después de 3 meses de tratamiento no se ha observado mejoría.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis deber ser reducida lentamente hasta el nivel efectivo más bajo.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

DUPLICADO
1504
S.M.A.T.
FOLIO
195
REGISTRO DE ENTRADAS

- Artritis reumatoide

Durante *las 6 primeras semanas de tratamiento* la dosis recomendada es 3 mg/Kg/día administrada por vía oral y dividida en 2 tomas. Si el efecto es insuficiente, la dosis diaria puede luego aumentarse gradualmente según lo permita la tolerabilidad, pero no ha de exceder los 5 mg/Kg/día. Para alcanzar la efectividad plena puede ser necesario un tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL de hasta 12 semanas.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis deberá ser titulada individualmente de acuerdo a la tolerabilidad.

SANDIMMUN® NEORAL puede administrarse en combinación con corticoides en dosis bajas y/o drogas antiinflamatorias no esteroides. SANDIMMUN® NEORAL también puede combinarse con dosis semanales bajas de metotrexato en los pacientes con respuesta insuficiente al metotrexato administrado solo, utilizando inicialmente 2,5 mg/Kg de SANDIMMUN® NEORAL en 2 dosis diarias, con la opción de aumentar la dosis según tolerabilidad.

- Psoriasis

Debido a la variabilidad de esta condición, el tratamiento debe ser individualizado. Para *inducir la remisión*, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/Kg/día administrada por vía oral en 2 tomas divididas. Si no se experimenta ninguna mejoría al cabo de 1 mes de terapia, la dosis diaria puede ser aumentada paulatinamente, pero no ha de exceder los 5 mg/Kg/día. El tratamiento debe interrumpirse en los pacientes en los que no se puede alcanzar respuesta adecuada a las 6 semanas con 5 mg/Kg/día o cuando la dosis efectiva no sea compatible con los lineamientos de seguridad establecidas.

Se justifican las dosis iniciales de 5 mg/Kg/día en los pacientes cuya condición requiera una rápida mejoría. Una vez que se logra una respuesta satisfactoria, se puede suspender SANDIMMUN® NEORAL y manejar las recaídas subsiguientes con la reintroducción de SANDIMMUN® NEORAL a la dosis efectiva previa. En algunos pacientes puede ser necesario el tratamiento de mantenimiento continuo.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, las dosis deberán ser tituladas individualmente hasta alcanzar el nivel efectivo más bajo y no han de exceder los 5 mg/Kg/día.

- Dermatitis atópica

Debido a la variabilidad de esta condición, el tratamiento debe ser individualizado. El rango de dosis recomendada es de 2,5 a 5 mg/Kg/día administrados por vía oral en 2 dosis. Si con una dosis inicial de 2,5 mg/Kg/día no se alcanza una repuesta satisfactoria dentro de las 2 semanas de tratamiento, se puede aumentar la dosis diaria rápidamente hasta un máximo de 5 mg/Kg/día. En casos muy severos, es más probable que ocurra un rápido y adecuado control de la enfermedad con una dosis inicial de 5 mg/Kg/día.

Una vez lograda una respuesta satisfactoria, se deberá reducir gradualmente la dosis y, si es posible, la administración de SANDIMMUN® NEORAL debe discontinuarse. La recidiva siguiente puede ser tratada con otro curso de tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL.

Conversión entre distintas formulaciones orales de ciclosporina

El cambio entre distintas formulaciones de ciclosporina requiere ser realizado con cuidado y bajo supervisión médica. La introducción de una nueva formulación debe ser efectuada bajo estricto monitoreo de niveles sanguíneos de ciclosporina de modo tal de asegurar la misma exposición previa a la conversión.

Administración:

Los rangos de dosis suministrados para la administración oral e intravenosa sólo se proporcionan como una guía. La dosis recomendada para el SANDIMMUN®

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

DUPLICADO 1504196
A.N.M.A.T. FOLIO ENTRADAS

CONCENTRADO PARA PERFUSION es aproximadamente un tercio de la dosis oral apropiada. Se requiere el monitoreo de rutina de los niveles sanguíneos que se puede realizar por método de RIA basado en los anticuerpos monoclonales. Los resultados obtenidos servirán como guía para determinar la dosis requerida en el momento para llegar a las concentraciones deseadas en un paciente dado.

Administración oral

Las dosis diarias de SANDIMMUN® NEORAL deben administrarse siempre en 2 tomas.

Las cápsulas deberán tragarse enteras.

La solución oral debe ser diluida, preferentemente con jugo de naranja o de manzana; sin embargo, se pueden usar otras bebidas sin alcohol de acuerdo al gusto individual. La solución oral debe ser bien agitada inmediatamente antes de tomarla. Debido a la posible interferencia a nivel del sistema del citocromo P450, debe evitarse el jugo de pomelo como diluyente.

La jeringa no debe entrar en contacto con el diluyente. La jeringa no se enjuaga, sino que se limpia en su parte externa con un paño seco (ver "Información adicional incluyendo intrucciones para el uso y manejo de la solución oral de Sandimmun Neoral®").

Administración endovenosa

Los tipos de recipientes apropiados para la solución de SANDIMMUN® CONCENTRADO para perfusión están mencionados en la sección *Incompatibilidades*.

Debido al riesgo de anafilaxia, SANDIMMUN® CONCENTRADO PARA PERFUSION debería reservarse para los pacientes que no pueden tomar el fármaco por vía oral. En tales casos se recomienda pasar a la administración oral lo antes posible.

SANDIMMUN® CONCENTRADO PARA PERFUSION debe ser diluido 1:20 a 1:100 en solución fisiológica o dextrosa al 5% para uso parenteral y administrarse en un tiempo de infusión lenta intravenosa durante aproximadamente 2 a 6 horas. Las soluciones diluidas para perfusión deben desecharse al cabo de 24 horas.

Uso en ancianos

La experiencia con SANDIMMUN® en los ancianos es limitada, pero no se han informado problemas particulares después del uso de la medicación en las dosis recomendadas.

En ensayos clínicos con ciclosporina en artritis reumatoide, 17,5% de los pacientes tenían 65 o más años de edad. Estos pacientes eran más proclives a desarrollar hipertensión sistólica durante la terapia, y a mostrar elevaciones de la creatinina sérica ≥50% por encima de la basal después de 3 a 4 meses de terapia.

Los estudios clínicos con Neoral en pacientes con psoriasis y en trasplantados no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si ellos responderían en forma diferente a la que responden los sujetos jóvenes. Otros autores que han reportado experiencias clínicas no han identificado respuestas diferentes entre los pacientes ancianos y los jóvenes. En general, la selección de las dosis para los pacientes ancianos debe ser cautelosa, comenzando inicialmente en el nivel más bajo del rango de la dosis, debido a que en este grupo de edad existe mayor frecuencia de trastornos de la función renal, cardíaca o hepática y de enfermedades concomitantes o terapias con otras drogas.

Uso en niños

La experiencia con SANDIMMUN® NEORAL en niños es todavía limitada. No obstante, niños desde 1 año de edad han recibido SANDIMMUN® a dosis estándar sin problemas particulares. En varios estudios, los pacientes pediátricos requirieron y toleraron dosis de SANDIMMUN® por Kg de peso corporal mayores que las utilizadas en los adultos.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

DUPLICADO
150497
M.S.A.A.T. FOLIO

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la ciclosporina o a alguno de los excipientes de SANDIMMUN® NEORAL.
Hipersensibilidad a la ciclosporina o a alguno de los excipientes de SANDIMMUN® CONCENTRADO PARA PERFUSION incluyendo la hipersensibilidad al aceite de ricino hidrogenado polioxilado.

ADVERTENCIAS

SANDIMMUN® NEORAL y SANDIMMUN® CONCENTRADO PARA PERFUSION deberán ser prescriptos sólo por los médicos con experiencia en el tratamiento con inmunosupresores, y quienes puedan proporcionar un seguimiento adecuado, incluyendo el examen físico completo, la medición de la presión arterial, y el control de los parámetros de seguridad de laboratorio. El manejo de los pacientes trasplantados que reciban la droga ha de efectuarse en ambientes con adecuados recursos de laboratorio y de personal médico de soporte. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento ha de recibir la información completa para el seguimiento ulterior de su paciente.

SANDIMMUN® CONCENTRADO PARA PERFUSION contiene aceite de ricino hidrogenado polioxilado, que ha probado ser la causa de reacciones anafilactoides tras la administración intravenosa. Estas reacciones consisten en rubor facial y en la parte superior del tórax y edema pulmonar no cardíaco con distress respiratorio agudo, disnea, sibilancias y cambios en la presión arterial y taquicardia. Por lo tanto, se requiere una prudencia especial en aquellos pacientes que recibieron anteriormente fármacos en inyección I.V. o en perfusión que contenían aceite de ricino hidrogenado polioxilado (por ejemplo, preparados conteniendo Cremophor® EL), o en los pacientes con una predisposición alérgica. Por consiguiente, los pacientes que reciben SANDIMMUN® CONCENTRADO PARA PERFUSION deben estar en observación continua por lo menos durante los primeros 30 minutos luego del comienzo de la perfusión y posteriormente a intervalos frecuentes. Si se produce una reacción anafiláctica, se debe discontinuar la perfusión. Debe haber disponible una solución de adrenalina en agua 1:1000 y oxígeno al lado de la cama del paciente. El tratamiento profiláctico con un antihistamínico (bloqueante H_1 + H_2) antes de la administración de SANDIMMUN® CONCENTRADO PARA PERFUSION se ha empleado con éxito para prevenir la aparición de reacciones anafilactoides.

Como otros inmunosupresores, la ciclosporina aumenta el riesgo del desarrollo de linfomas y otras neoplasias malignas, particularmente de la piel. El aumento del riesgo parece estar relacionado con el grado y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de agentes específicos. Por lo que, ha de usarse con cuidado, un régimen de tratamiento que contenga múltiples inmunosupresores (incluyendo ciclosporina) ya que esto puede conducir a la aparición de enfermedades linfoproliferativas y tumores de órganos sólidos, con la muerte del paciente en algunos casos.

En vista del riesgo potencial de enfermedades malignas en la piel, debe advertirse a los pacientes que reciben SANDIMMUN® NEORAL que eviten la exposición a la radiación ultravioleta excesiva.

Al igual que otros inmunosupresores, la ciclosporina predispone al paciente al desarrollo de una variedad de infecciones bacterianas, fúngicas, virales y parasitarias, frecuentemente con patógenos oportunistas. Se ha observado la activación de infecciones ocasionadas por poliomavirus latente que pueden llevar a nefropatía asociada (NAP), especialmente a nefropatía por virus BK (NPBK) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC, en pacientes que recibían ciclosporina. Estas condiciones están frecuentemente relacionadas a una alta carga inmunosupresora total y deberán ser consideradas en el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunosuprimidos con deterioro

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

DUPLICADO

M.S.A.M.A.T. FOLIO 198 ENTRADAS

de la función renal o síntomas neurológicos. Se han reportado desenlaces serios o fatales. Se deben realizar estrategias preventivas efectivas y terapéuticas, particularmente en los pacientes que reciben terapia inmunosupresora múltiple a largo plazo.

Como complicación frecuente y potencialmente grave, puede presentarse un aumento de la creatinina y urea séricas durante las primeras semanas de tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL. Estos cambios funcionales son dependientes de las dosis y reversibles, y responden usualmente a una reducción de las dosis. Durante el tratamiento a largo plazo, algunos pacientes pueden desarrollar cambios estructurales en el riñón (por ejemplo, fibrosis intersticial) que, en los pacientes con trasplante renal, deben ser diferenciados de los cambios debidos al rechazo crónico. SANDIMMUN® NEORAL puede asimismo, causar un aumento reversible de la bilirrubina sérica dependiente de la dosis y, ocasionalmente, de las enzimas hepáticas (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Desde la comercialización del producto ha habido notificaciones espontáneas o solicitadas de hepatotoxicidad y lesión hepática (p. ej., colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática) en pacientes tratados con ciclosporina. La mayoría de las notificaciones concernían a pacientes con enfermedades concomitantes importantes, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y comedicamentos potencialmente hepatotóxicos. En algunos casos el desenlace fue mortal (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Se requiere el control cuidadoso de los parámetros que evalúan la función renal y hepática. La observación de valores anormales puede requerir una reducción de la dosis.

En pacientes ancianos, se debe controlar con especial cuidado la función renal.

Para el monitoreo de los niveles de ciclosporina en sangre total se prefiere un método que utilice un anticuerpo monoclonal específico (medición del fármaco original); puede utilizarse un método de HPLC que también mide el fármaco original. Si se utiliza plasma o suero se debe seguir un protocolo de separación estándar (tiempo y temperatura). Para el monitoreo inicial de los pacientes con trasplante hepático, se deberá utilizar tanto el anticuerpo monoclonal específico, o la medición paralela usando ambos, el anticuerpo monoclonal específico y no específico, a fin de asegurar el uso de una dosis que proporcione la inmunosupresión adecuada.

Se debe asimismo recordar que la concentración de la ciclosporina en sangre, plasma o suero sólo constituye uno de los muchos factores que contribuyen al estado clínico del paciente. Por lo tanto, los resultados sólo deberán servir de guía para la dosificación en el contexto de otros parámetros clínicos y de laboratorio.

Se requiere la vigilancia regular de la presión arterial durante el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL; si se desarrolla hipertensión arterial, se debe instaurar un tratamiento antihipertensivo adecuado.

Como, en raras ocasiones, se ha comunicado que SANDIMMUN® induce un ligero aumento reversible de los lípidos sanguíneos, se aconseja llevar a cabo determinaciones de los lípidos antes y después del primer mes de tratamiento. En el caso de encontrarse un aumento en los lípidos, ha de considerarse la restricción de la grasa en la dieta y, si fuera apropiado, una reducción de la dosis.

La ciclosporina aumenta el riesgo de hipercalemia, especialmente en pacientes con disfunción renal. Se requiere cuidado cuando la ciclosporina es administrada junto con drogas ahorradoras de potasio (por ejemplo diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II) y drogas que contienen potasio, así como en los pacientes que ingieran dietas ricas en potasio (ver "Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción"). Es aconsejable el control de los niveles de potasio en estas situaciones.

La ciclosporina aumenta la depuración del magnesio. Esto puede llevar a hipomagnesemia sintomática, especialmente en el período peri-trasplante. Se recomienda por lo tanto el

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

DUPLICADO 150 4 FOLIO

control de los niveles de magnesio sérico en el período peri-trasplante, particularmente en presencia de síntomas/ signos neurológicos. Si se considerara necesario ha de suministrarse suplemento de magnesio.

PRECAUCIONES

Se requiere precaución al tratar a pacientes con hiperuricemia.

Durante el tratamiento con ciclosporina, la vacunación puede ser menos efectiva; ha de evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas.

Debe tenerse precaución mientras se administren en forma concomitante lercanidipina y ciclosporina (ver "Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción").
La ciclosporina puede aumentar las concentraciones sanguíneas de fármacos concurrentes que son sustratos de la glucoproteína P (gpP), como el aliskiren (VER "**Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción**").

Los pacientes con función renal deteriorada (excepto en el síndrome nefrótico con un grado de deterioro renal permitido), hipertensión arterial no controlada, infecciones incontrolables, o cualquier clase de enfermedad maligna no han de recibir ciclosporina.

Una vez iniciado el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL, debido a las diferencias en la biodisponibilidad de las formulaciones orales con ciclosporina, los pacientes no deben ser transferidos a ninguna otra fórmula oral de ciclosporina sin el adecuado monitoreo de las concentraciones en sangre de la ciclosporina, los niveles de creatinina sérica y la presión arterial.
Esto no es aplicable a la conversión entre SANDIMMUN® NEORAL cápsulas y SANDIMMUN® NEORAL solución oral ya que estas 2 formas farmacéuticas son bioequivalentes.

Precauciones adicionales en la uveítis endógena

Dado que SANDIMMUN® NEORAL puede alterar la función renal, es necesario evaluar la función renal frecuentemente, y si la creatinina sérica permanece elevada en más del 30% por encima de la basal y en más de una determinación, se debe reducir la dosis de SANDIMMUN® NEORAL en un 25 a 50%. Estas recomendaciones se aplican aún si los valores de los pacientes se encuentran dentro del rango normal del laboratorio.

Existe una experiencia limitada con el uso de SANDIMMUN® NEORAL en niños con uveítis endógena.

Precauciones adicionales en el síndrome nefrótico

Dado que SANDIMMUN® NEORAL puede alterar la función renal, es necesario evaluar la función renal frecuentemente, y si la creatinina sérica permanece elevada en más del 30% por encima de la basal en más de una determinación, se debe reducir la dosis de SANDIMMUN® NEORAL en un 25 a 50%. Los pacientes con niveles basales anormales de la función renal han de ser tratados con dosis de 2,5 mg/Kg/día y deben ser controlados muy cuidadosamente.

En algunos pacientes puede ser difícil detectar alteraciones de la función renal inducidas por SANDIMMUN® NEORAL debido a cambios producidos por el mismo síndrome nefrótico. Esto explica por qué, en casos raros, se observaron alteraciones renales estructurales asociadas con SANDIMMUN® NEORAL sin aumento de la creatinina sérica. Se debe considerar la realización de una biopsia renal en los pacientes con nefropatía con cambios

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

M.S.A.M.A.T. FOLIO 200 FECHA DE ENTRADA

mínimos corticodependiente, en quienes la terapia con SANDIMMUN® NEORAL ha sido mantenida durante más de un año.

En los pacientes con síndrome nefrótico tratados con inmunosupresores (incluyendo ciclosporina) se ha reportado la aparición ocasional de enfermedades malignas (incluyendo el linfoma de Hodgkin).

Precauciones adicionales en artritis reumatoide

Dado que SANDIMMUN® NEORAL puede alterar la función renal, se debe establecer un nivel basal confiable de creatinina sérica por medio de al menos 2 determinaciones antes de iniciar el tratamiento y la creatinina sérica debe ser controlada a intervalos de 2 semanas durante los 3 primeros meses de terapia y luego 1 vez por mes. Después de 6 meses de terapia, la creatinina sérica debe ser monitorizada cada 4 a 8 semanas dependiendo de la estabilidad de la enfermedad, las comedicaciones y las enfermedades concomitantes. Los controles más frecuentes son necesarios cuando se incrementa la dosis de SANDIMMUN® NEORAL, o se inicia un tratamiento concomitante con drogas antiinflamatorias no esteroides o se aumenta la dosis.

Si la creatinina sérica permanece elevada en más del 30% por encima del nivel basal en más de una medición, la dosis de SANDIMMUN® NEORAL debe reducirse. Si el aumento con respecto al basal supera el 50%, es obligado reducir la dosis en un 50%. Estas recomendaciones se aplican aún cuando los niveles de creatinina de los pacientes estén dentro de los rangos de laboratorio considerados normales. Si la reducción de dosis dentro del primer mes no es exitosa para disminuir los niveles de creatinina, el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL debe discontinuarse.

Si durante la terapia con SANDIMMUN® NEORAL se desarrolla hipertensión arterial que no puede ser controlada con un tratamiento antihipertensivo apropiado, puede ser necesaria la discontinuación de la ciclosporina.

Del mismo modo que con otros tratamientos inmunosupresores (incluyendo ciclosporina) a largo plazo, debe tenerse presente el aumento en el riesgo de aparición de trastornos linfoproliferativos. Debe tenerse especial cuidado si SANDIMMUN® NEORAL es usado en combinación con metrotexato.

Precauciones adicionales en psoriasis

Dado que SANDIMMUN® NEORAL puede alterar la función renal, se debe establecer un nivel basal confiable de creatinina sérica por medio de al menos 2 determinaciones antes de iniciar el tratamiento y la creatinina sérica debe ser controlada a intervalos de 2 semanas durante los 3 primeros meses de terapia. En adelante, si los niveles de creatinina permanecen estables las determinaciones deben hacerse mensualmente. Si la creatinina sérica permanece elevada en más del 30% por encima de la basal en más de una determinación, se debe reducir la dosis de SANDIMMUN® NEORAL en un 25 a 50%. Estas recomendaciones se aplican aún cuando los niveles de creatinina de los pacientes estén dentro de los rangos de laboratorio considerados normales. Si la reducción de dosis no es exitosa para disminuir los niveles de creatinina dentro del mes, el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL debe discontinuarse.

La discontinuación del tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL también se recomienda si se desarrolla hipertensión arterial durante el tratamiento y la misma no puede ser controlada con la terapia adecuada.

Los pacientes añosos sólo deben ser tratados en presencia de psoriasis discapacitante, y la función renal debe ser monitorizada con especial cuidado.

Existe una experiencia limitada con el uso de SANDIMMUN® NEORAL en niños con psoriasis.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

En los pacientes con psoriasis en tratamiento con ciclosporina, como en los que reciben un tratamiento inmunosupresor convencional, se ha reportado el desarrollo tumores malignos (en particular, cáncer de piel.) Las lesiones de piel no típicas de psoriasis pero con sospecha de ser malignas o premalignas deben ser biopsiadas antes de iniciar el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL. Los pacientes con alteraciones malignas o premalignas deben ser tratados con SANDIMMUN® NEORAL sólo después de realizar el tratamiento apropiado de las mismas y si no existe otra opción exitosa de tratamiento.

En pocos pacientes con psoriasis tratados con SANDIMMUN® ocurrieron trastornos linfoproliferativos. Estos trastornos respondieron a la discontinuación rápida de la ciclosporina.

Los pacientes tratados con SANDIMMUN® NEORAL no deben no recibir terapia concomitante con irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

Precauciones adicionales en dermatitis atópica

Dado que SANDIMMUN® NEORAL puede alterar la función renal, se debe establecer un nivel basal confiable de creatinina sérica por medio de al menos 2 determinaciones antes de iniciar el tratamiento y la creatinina sérica debe ser controlada a intervalos de 2 semanas durante los 3 primeros meses de terapia. En adelante, si los niveles de creatinina permanecen estables las determinaciones deben hacerse mensualmente. Si la creatinina sérica permanece elevada en más del 30% por encima de la basal en más de una determinación, se debe reducir la dosis de SANDIMMUN® NEORAL en un 25 a 50%. Estas recomendaciones se aplican aún cuando los niveles de creatinina de los pacientes estén dentro de los rangos de laboratorio considerados normales. Si la reducción de dosis no es exitosa para disminuir los niveles de creatinina dentro del mes, el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL debe discontinuarse.

La discontinuación del tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL también se recomienda si se desarrolla hipertensión arterial durante el tratamiento y la misma no puede ser controlada con la terapia adecuada.

La experiencia con SANDIMMUN® NEORAL en niños con dermatitis atópica es todavía limitada.

Los pacientes añosos sólo deben ser tratados en presencia de dermatitis atópica discapacitante y la función renal debe ser monitorizada con especial cuidado.

La linfadenopatía benigna está comúnmente asociada con brotes de dermatitis atópica e invariablemente desaparece en forma espontánea o con la mejoría general de la enfermedad. La linfadenopatía observada durante el tratamiento con ciclosporina debe ser monitorizada regularmente. La linfadenopatía que persiste a pesar de la mejoría en la actividad de la enfermedad debe ser examinada con una biopsia como medida de precaución para asegurar la ausencia de linfoma.

Antes de iniciar el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL debe esperarse que las lesiones por *Herpes simplex* desaparezcan pero, si ocurren durante el tratamiento, a menos que sean infecciones severas, no constituyen una razón necesaria para suspender la medicación.

Las infecciones de la piel por *Staphylococcus aureus* no constituyen una contraindicación absoluta para la terapia con SANDIMMUN® NEORAL, pero han de ser controladas con agentes antibacterianos apropiados. Ha de evitarse el uso de eritromicina oral porque es conocido que tiene el potencial de aumentar la concentración sérica de ciclosporina (ver "Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción") o, si no hay otra alternativa, se recomienda la monitorización cuidadosa de los niveles de ciclosporina y de la función renal y de los efectos adversos de ciclosporina.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

DUPLICADO P3.04 202

Los pacientes tratados con SANDIMMUN® NEORAL no deben recibir terapia concomitante con irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Interacciones con alimentos

Se ha registrado un aumento de la biodisponibilidad de la ciclosporina cuando se la suministra concomitantemente con jugo de pomelo.

Interacciones con drogas

De las muchas drogas con las que se han reportado interacciones con la ciclosporina, aquéllas cuyas interacciones están adecuadamente sustanciadas y consideradas como de implicancia clínica están listadas abajo.

Se conocen varios agentes que incrementan o disminuyen los niveles de ciclosporina en la sangre total o en el plasma usualmente por inhibición o inducción de las enzimas involucradas en su metabolismo, en particular la CYP3A4. Ciclosporina es también un inhibidor del CYP3A4 y del transportador de eflujo multidroga denominado glucoproteina_P y puede incrementar los niveles plasmáticos de las comedicaciones que son sustratos de esta enzima y/o transportador.

Drogas que disminuyen los niveles de ciclosporina

Barbituratos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, nafcilina, sulfadimidina i.v., rifampicina, octreótido, probucol, orlistat, *hypericum perforatum* (hierba de San Juan), ticlopidina, sulfinpirazona, terbinafina y bosentan.

Drogas que aumentan los niveles de ciclosporina

Antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, azitromicina y claritromicina); ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol; diltiazem, nicardipina, verapamilo; metoclopramida; anticonceptivos orales; danazol; metilprednisolona (dosis altas); alopurinol; amiodarona; ácido cólico y sus derivados; inhibidores de la proteasa, imatinib; colchicina; nefazodona .

Otras interacciones con drogas relevantes

Se debe tener cuidado cuando se suministra ciclosporina junto con otras drogas que exhiben sinergia nefrotóxica tales como: aminoglucósidos (incluyendo gentamicina y tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprima, (+ sulfametoxazol); antiinflamatorios no esteroides (incluyendo diclofenac, naproxeno, sulindac); melfalan, antagonistas de los receptores H_2 de la histamina (por ejemplo: cimetidina, ranitidina); metotrexato (ver "PRECAUCIONES").

Debe evitarse el uso concomitante con tacrolimus debido al potencial incremento de la nefrotoxicidad.

La administración concomitante de nifedipina con ciclosporina puede producir un aumento en la frecuencia de hiperplasia gingival comparada con la observada cuando la ciclosporina es usada sola.

Luego de la administración concomitante de ciclosporina y lercanidipina, el ABC de lercanidipina se incrementó tres veces y el ABC de ciclosporina aumentó un 21%. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administra ciclosporina concomitantemente con lercanidipina (ver "PRECAUCIONES").

La ciclosporina es un inhibidor extremadamente potente de la glucoproteína P (gpP) y puede aumentar las concentraciones sanguíneas de fármacos concurrentes que son sustratos de la gpP, como el aliskiren. Después de la coadministración de ciclosporina y aliskiren, la Cmáx de aliskiren fue aproximadamente unas 2,5 veces mayor y el ABC, aproximadamente unas 5

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

FOLIO 203 MESA DE ENTRADA

veces superior. No obstante, el perfil farmacocinético de la ciclosporina no se alteró significativamente. Se recomienda precaución cuando la ciclosporina se coadministre con aliskiren (ver "PRECAUCIONES").

El uso concomitante de diclofenac y ciclosporina provoca un aumento significativo de la disponibilidad del diclofenac, con la posible consecuencia de un deterioro reversible de la función renal. El aumento de la biodisponibilidad del diclofenac es causado muy probablemente, por la reducción del marcado efecto de primer paso hepático. No se espera que haya un aumento de la biodisponibilidad de los antiinflamatorios no esteroides con un primer paso hepático bajo (por ejemplo, ácido acetilsalicílico) cuando se administran conjuntamente con ciclosporina.

La ciclosporina también puede reducir la depuración de la digoxina, colchicina, prednisolona, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) y etopósido.

Se observó una toxicidad digitálica severa pocos días después de iniciar la administración de ciclosporina en varios pacientes tratados con digoxina. También existen reportes del riesgo de que la ciclosporina aumente ciertos efectos tóxicos de la colchicina como miopatía y neuropatía, especialmente en pacientes con disfunción renal. Si se usan digoxina o colchicina concomitantemente con ciclosporina, se debe realizar un cuidadoso seguimiento clínico de los pacientes a fin de detectar precozmente las manifestaciones de intoxicación por digoxina o colchicina y de decidir la reducción de la dosis o la interrupción de su administración.

Los casos de miotoxicidad, que incluye dolor y debilidad muscular, miositis y ocasionalmente rabdomiolisis, reportados en la literatura y luego de la comercialización ocurrieron con la administración concomitante de ciclosporina y lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y, raramente, fluvastatina. Cuando estas estatinas se administren concomitantemente con ciclosporina se debe disminuir sus dosis de acuerdo con las recomendaciones del prospecto. Puede ser necesario suspender temporariamente o discontinuar la terapia con estatinas en pacientes con signos y síntomas de miopatía o que presentan factores de riesgo predisponentes para el desarrollo de una lesión renal severa, incluyendo la insuficiencia renal secundaria a la rabdomiolisis.

En estudios con everolimus o sirolimus en combinación con dosis plenas de ciclosporina para microemulsión se observaron elevaciones en la creatinina sérica. Este efecto es a menudo reversible con la reducción de las dosis de ciclosporina. Everolimus y sirolimus tuvieron sólo una influencia menor sobre la farmacocinética de la ciclosporina. La administración concomitante de ciclosporina aumenta significativamente, los niveles de everolimus y sirolimus en sangre.

Se requiere precaución para el uso concomitante de ciclosporina con drogas ahorradoras de potasio (por ejemplo, los diuréticos ahorradores de potasio, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina II o las drogas que contienen potasio) pues pueden producir aumentos significativos de potasio sérico (ver "ADVERTENCIAS").

La ciclosporina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de repaglinida y por lo tanto aumentar el riesgo de hipoglucemia.

Recomendaciones

Si no se puede evitar el uso concomitante de drogas con interacción conocida con la ciclosporina, se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

Durante el uso concomitante de una droga que *pueda producir sinergia nefrotóxica*, debe hacerse un monitoreo minucioso de la función renal (en particular de la creatinina sérica). Si ocurre un deterioro significativo de la función renal, la dosis de la droga coadministrada debe ser reducida o considerar la posibilidad de un tratamiento alternativo.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

M.S.A.S. FOLIO 204 FECHA DE ENTRADA

En receptores de trasplante ha habido reportes aislados de deterioro considerable pero reversible de la función renal (con el correspondiente aumento en la creatinina sérica) luego de la administración concomitante de derivados del ácido fíbrico (por ejemplo bezafibrate, fenofibrate). Por lo tanto se debe controlar cuidadosamente la función renal en estos pacientes. La comedicación debe ser discontinuada en el caso de deterioro significativo de la función renal.

Drogas conocidas que reducen o aumentan la biodisponibilidad de ciclosporina: en los pacientes trasplantados se requiere la medición frecuente de los niveles de ciclosporina y, de ser necesario, el ajuste de la dosis, particularmente durante la introducción o la suspensión de la droga administrada en forma concomitante.

En los *pacientes no trasplantados* la utilidad del monitoreo de los niveles sanguíneos de la ciclosporina es cuestionable, ya que en estos pacientes la relación entre los niveles sanguíneos y los efectos clínicos no está bien establecida. Si se administran concomitantemente medicaciones que aumentan los niveles de ciclosporina, puede ser más apropiado realizar la evaluación frecuente de la función renal y el seguimiento cuidadoso de los efectos adversos relacionados con la ciclosporina que la determinación de las concentraciones en sangre.

Se debe evitar el uso concomitante de *nifedipina* en pacientes que desarrollen hiperplasia gingival como efecto secundario de la ciclosporina.

Las *drogas antiinflamatorias no esteroides* que sufren un extenso metabolismo durante el primer paso hepático (por ejemplo diclofenac) deben ser administradas a dosis más bajas que en los pacientes que no reciben ciclosporina.

Si se usa *digoxina, colchicina* o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) en forma concomitante con la ciclosporina, se requiere una observación clínica cuidadosa para posibilitar la detección temprana de las manifestaciones de toxicidad de las drogas, seguida de la suspensión o la reducción de la dosis.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad:

La ciclosporina no presentó evidencias de poseer efectos mutagénicos o teratogénicos en animales en los sistemas de prueba estándares con la administración oral (ratas hasta 17 mg/Kg/día y conejos hasta 30 mg/Kg/día por vía oral). A dosis tóxicas (ratas a 30 mg/Kg/día y conejos a 100 mg/Kg/día por vía oral) la ciclosporina fue embriotóxica y fototóxica evidenciado por el aumento de la mortalidad prenatal y post-natal y la disminución del peso fetal junto con el retardo esquelético asociado.

En dos estudios de investigación publicados, realizados en conejos expuestos en el útero a la ciclosporina administrada por vía subcutánea (10 mg/Kg/día) se demostró una reducción en el número de nefronas, hipertrofia renal, hipertensión sistémica, e insuficiencia renal progresiva hasta las 35 semanas de edad.

Las ratas preñadas que recibieron 12 mg/Kg/día de ciclosporina por vía intravenosa (el doble de la dosis intravenosa recomendada en humanos) tuvieron fetos con aumento de la incidencia de defectos septales ventriculares.

Estos hallazgos no han sido demostrados en otras especies y se desconoce su relevancia en seres humanos.

Los estudios sobre carcinogenicidad se realizaron en ratas y en ratones de sexo masculino y femenino. En el estudio a 78 semanas en ratones con dosis de 1; 4 y 16 mg/Kg/día se observó una tendencia estadísticamente significativa en el desarrollo de linfomas linfocíticos en las hembras y la incidencia de carcinomas hepatocelulares en los machos tratados con la dosis media excedió los valores de los controles. En el estudio a 24 meses en ratas con dosis de 0,5; 2 y 8 mg/Kg/día los adenomas de células de los islotes pancreáticos excedieron

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

significativamente la tasa control en el grupo a baja dosis. Los carcinomas hepatocelulares y los adenomas de las células de los islotes pancreáticos no se relacionaron con la dosis.

No se demostró deterioro de la fertilidad en los estudios en ratas macho y hembra.

La ciclosporina no demostró ser mutagénica/genotóxica en la prueba de Ames, la prueba v79-hgprt, la prueba de micronúcleos en ratones y cobayos chinos, las pruebas de aberraciones cromosómicas en médula ósea de cobayos chinos, el ensayo letal dominante en ratón ni en la prueba de reparación de ADN en esperma de ratones tratados. Un estudio que analizó la inducción del intercambio de cromátidas hermanas (SCE) por ciclosporina usando linfocitos humanos *in vitro* dio indicación de un efecto positivo (es decir, inducción de SCE) a altas concentraciones en este sistema.

El aumento de la incidencia de neoplasias es una complicación de la inmunosupresión reconocida en los receptores de trasplantes. Las formas más frecuentes de neoplasias son el linfoma no Hodgkin y los carcinomas de piel. El riesgo de neoplasias durante el tratamiento con ciclosporina es mayor que en una población sana normal, pero es similar al de los pacientes que reciben otras terapias inmunosupresoras. Se ha notificado que la reducción o la discontinuación de la inmunosupresión podrían causar regresión de las lesiones.

Embarazo

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva en ratas y conejos (ver "Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad").

La experiencia con Sandimmun® en mujeres embarazadas es limitada. Las mujeres embarazadas que reciben tratamiento inmunosupresor después del trasplante, incluyendo ciclosporina y regímenes conteniendo ciclosporina están en riesgo de parto prematuro (<37 semanas).

Se dispone de un número limitado de observaciones en niños expuestos a la ciclosporina *in utero*, hasta una edad de aproximadamente 7 años. La función renal y la presión arterial en estos niños fueron normales.

Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y, por ello, no debería utilizarse Sandimmun Neoral® durante el embarazo a menos que los beneficios potenciales para la madre justifiquen el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

La ciclosporina pasa a la leche materna, por lo tanto, las madres que reciban Sandimmun Neoral® no deberían amamantar.

Efectos sobre la habilidad para manejar vehículos y operar máquinas

No existen datos acerca de los efectos de Sandimmun Neoral® sobre la habilidad para manejar vehículos y operar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Muchos efectos secundarios asociados con la ciclosporina son dosis dependiente y responden a la reducción de dosis. En las distintas indicaciones el espectro general de efectos adversos es esencialmente el mismo; sin embargo existen diferencias en la incidencia y la severidad. Como consecuencia del requerimiento de dosis iniciales más altas y terapia de mantenimiento más prolongada después del trasplante los efectos secundarios son mucho más frecuentes y usualmente más severos en los pacientes trasplantados que en los pacientes tratados por otras indicaciones.

Se han observado reacciones anafilactoides tras la administración intravenosa (ver "ADVERTENCIAS").

Infecciones e infestaciones

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

DUPLICADO
1504
FOLIO 206

Los pacientes que reciben tratamiento con inmunodepresores, entre ellos la ciclosporina y las pautas terapéuticas que incluyen ciclosporina, corren un mayor riesgo de infecciones (víricas, bacterianas, micóticas, parasitarias) (ver "ADVERTENCIAS"). Las infecciones pueden ser generalizadas y localizadas. Asimismo, pueden agravarse las infecciones pre-existentes y la reactivación de infecciones por poliomavirus puede llevar a nefropatía asociada a poliomavirus (NAP) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a virus JC. Se han comunicado desenlaces serios y/o mortales.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (con la inclusión de quistes y pólipos)

Los pacientes que reciben tratamiento con inmunosupresores, entre ellos la ciclosporina y las pautas terapéuticas que incluyen ciclosporina, corren un mayor riesgo de desarrollar linfomas o trastornos linfoproliferativos y otras neoplasias malignas, en particular de la piel. La frecuencia de neoplasias malignas aumenta con la intensidad y la duración del tratamiento (ver "ADVERTENCIAS"). Algunas neoplasias malignas pueden ser mortales.

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 están ordenadas por frecuencia decreciente, de acuerdo con la siguiente convención: *muy frecuentes* (≥1/10), *frecuentes* (≥1/100 a <1/10), *poco frecuentes* (≥1/1000 a <1/100), *raras* (≥1/10000 a <1/1000), *muy raras* (<1/10000), incluidas las comunicaciones aisladas.

Tabla 1

Trastornos de los sistemas sanguíneo y linfático	
Poco frecuentes	Anemia, trombocitopenia.
Raros	Anemia hemolítica microangiopática, síndrome urémico hemolítico.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Hiperlipidemia.
Frecuentes	Anorexia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia.
Raros	Hiperglucemia.
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Temblor, cefalea incluida la migraña (jaqueca).
Frecuentes	Parestesia.
Poco frecuentes	Signos de encefalopatía tales como convulsiones, confusión, desorientación, disminución de la capacidad de reacción, agitación, insomnio, trastornos visuales, ceguera cortical, coma, parálisis, ataxia cerebelar.
Raros	Polineuropatía motora.
Muy raros	Edema de la papila óptica, que puede incluir papiledema con posibles trastornos visuales secundarios a una hipertensión intracraneal benigna.
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hipertensión arterial.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival.
Raros	Pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Disfunción hepática (ver "ADVERTENCIAS").
Trastornos cutáneos y subcutáneos	

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

DUPLICADO

1504

M.S.A.S. FOLIO 207 MESA DE ENTRADAS

Frecuentes	Hipertricosis.
Poco frecuentes	Exantemas alérgicos.
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Calambres musculares, mialgia.
Raros	Debilidad muscular, miopatía.
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	Insuficiencia renal (ver "PRECAUCIONES").
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	
Raros	Trastornos menstruales, ginecomastia.
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	
Frecuentes	Fatiga.
Poco frecuentes	Edema, aumento de peso.

Otras reacciones adversas descritas desde la comercialización

Desde la comercialización del producto ha habido notificaciones espontáneas o solicitadas de hepatotoxicidad y lesión hepática (p. ej., colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática) en pacientes tratados con ciclosporina. La mayoría de las notificaciones concernían a pacientes con enfermedades concomitantes importantes, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y comedicamentos potencialmente hepatotóxicos. En algunos casos el desenlace fue mortal, especialmente en los pacientes que habían recibido un trasplante (ver "ADVERTENCIAS").

SOBREDOSIFICACION

La dosis oral DL_{50} de ciclosporina es 2329 mg/Kg en el ratón, 1480 mg/Kg en la rata y >1000 mg/Kg en el conejo. La dosis DL_{50} intravenosa es 148 mg/Kg en el ratón, 104 mg/Kg en la rata y 46 mg/Kg en el conejo.

Síntomas

La experiencia con la ciclosporina en sobredosificaciones agudas es limitada. Se han tolerado dosis de hasta 10 g (unos 150 mg/Kg) con consecuencias clínicas relativamente poco importantes, tales como vómitos, somnolencia, cefalea, taquicardia y, en algunos pacientes, insuficiencia renal moderadamente grave y reversible. Sin embargo, se han comunicado graves síntomas de intoxicación tras la sobredosificación parenteral accidental de ciclosporina en recién nacidos prematuros.

Tratamiento

En todos los casos de sobredosificación se aplicarán medidas de soporte generales seguidas de un tratamiento sintomático. Durante las pocas horas que siguen a la ingestión oral pueden ser útiles el vómito forzado y el lavado gástrico. La ciclosporina no es dializable en gran medida y no se elimina bien por hemoperfusión con carbón.

INCOMPATIBILIDADES

SANDIMMUN® CONCENTRADO PARA PERFUSION I.V. contiene aceite de castor hidrogenado polioxilado, que puede ser causa de precipitación del ftalato a partir del PVC. Si están disponibles deben usarse recipientes de vidrio para la perfusión. Las botellas de plástico deben ser usadas sólo si ellas siguen los requerimientos de la Farmacopea Europea para "Recipientes estériles plásticos para sangre y componentes sanguíneos" y "Recipientes vacíos estériles de cloruro de polivinilo plastificado para sangre humana y componentes

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.675
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

FOLIO 208
1504

sanguíneos". Los recipientes y tapones deben estar libres de aceite de siliconas y de sustancias grasas.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

SANDIMMUN® NEORAL

Le rogamos lea atentamente este prospecto antes de comenzar la toma del medicamento. Este folleto indica todo lo relativo a las propiedades de SANDIMMUN® NEORAL y su modo de empleo, pero no sustituye las instrucciones del médico ni contiene una información científica completa. Si tuviera alguna pregunta o se sintiera inseguro/a acerca de algún tema o con respecto a algo, pregúntele a su médico o a su farmacéutico.

Qué es SANDIMMUN® NEORAL y para qué se usa

Si usted ha recibido un trasplante, la función de SANDIMMUN® NEORAL es la de controlar el sistema inmunológico de su cuerpo. SANDIMMUN® NEORAL previene el rechazo de los órganos trasplantados bloqueando el desarrollo de las células especiales que normalmente atacarían el tejido trasplantado.

Si usted sufre de una enfermedad en la que la respuesta inmunológica de su propio cuerpo ataca a las células de su organismo (enfermedades auto-inmunes) SANDIMMUN® NEORAL suprime las reacciones inmunológicas de estas enfermedades. Estas enfermedades auto-inmunes pueden ser las conjuntivitis que amenazan la visión (uveítis intermedia o posterior y la uveítis de Behçet), los casos severos de ciertas enfermedades de la piel (dermatitis atópica/eczema y psoriasis), artritis reumatoide severa y una enfermedad renal denominada síndrome nefrótico.

Antes de su toma de SANDIMMUN® NEORAL

Si usted está recibiendo SANDIMMUN® NEORAL por un trasplante esta medicación sólo le será prescripta por un médico con experiencia en trasplantes.

Usted notará también que los consejos contenidos en este prospecto pueden variar dependiendo de si usted está recibiendo la droga para un trasplante o para una enfermedad auto-inmunológica.

Siga las instrucciones de su médico estrictamente aún si difieren de la información contenida en este prospecto. Si tiene cualquier duda o pregunta, por favor consulte con su médico.

No tome SANDIMMUN® NEORAL:

Si usted es alérgico (hipersensible) a la ciclosporina o a alguno de los ingredientes de SANDIMMUN® NEORAL listados al inicio de este prospecto.
Hipersensibilidad a la ciclosporina o a alguno de los excipientes de SANDIMMUN® CONCENTRADO PARA PERFUSION incluyendo la hipersensibilidad al aceite de ricino hidrogenado polioxilado.

Solicite el consejo de su médico si usted cree ser alérgico.

Tenga especial cuidado con SANDIMMUN® NEORAL:

Su doctor le ha de controlar

- Los niveles de ciclosporina en sangre– especialmente en los pacientes trasplantados.
- La presión arterial regularmente durante el tratamiento.
- La función del hígado y los riñones.
- Los niveles de lípidos (grasas) en sangre.

Los medicamentos que suprimen el sistema inmunológico pueden influir en la habilidad de su cuerpo para atacar las infecciones y pueden aumentar el riesgo de desarrollar cáncer,

Novartis Argentina S.A.
Fam. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

FOLIO 709

particularmente en la piel y el sistema linfático. Por lo tanto usted deberá limitar la exposición a la luz del sol y a la luz ultravioleta (UV) usando ropas protectoras apropiadas y aplicándose pantalla solar con un factor de protección elevado.

SANDIMMUN® NEORAL puede reducir la cantidad de magnesio en su cuerpo. Por consiguiente, su médico puede indicarle que tome un suplemento de magnesio, especialmente después de la operación si usted ha sido sometido a un trasplante.

Por favor informe a su médico:

- Si presenta niveles elevados de potasio en la sangre o sufre de gota.
- Si necesita recibir alguna vacuna.
- Si recibe otros medicamentos

Si usted recibe SANDIMMUN® NEORAL **por una enfermedad auto-inmune**, deberán controlarle en forma regular su función renal y la presión arterial antes y después de iniciar el tratamiento.

Si se desarrolla hipertensión durante el tratamiento y no puede ser controlada, la terapia debe suspenderse.

Si usted está siendo tratado por psoriasis o por dermatitis atópica o es una persona de edad avanzada, su médico supervisará en forma estricta el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL. Si está recibiendo SANDIMMUN® NEORAL por su psoriasis, usted no debe recibir en forma concomitante rayos UVB o fototerapia.

La toma de SANDIMMUN® NEORAL con la comida o con los líquidos

No tome SANDIMMUN® NEORAL con pomelo o jugo de pomelo pues puede influir sobre los efectos de SANDIMMUN® NEORAL.

SANDIMMUN® NEORAL y las personas mayores o de edad avanzada

Existe una experiencia limitada con la administración de SANDIMMUN® NEORAL en las personas mayores o de edad avanzada. La función renal deberá controlarse con particular cuidado. Si usted tiene más de 65 años y presenta psoriasis o a dermatitis atópica, sólo deberá recibir tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL en el caso de presentar una enfermedad que provoque discapacidad.

SANDIMMUN® NEORAL y los niños

Existe una experiencia limitada con la administración de SANDIMMUN® NEORAL en los niños. Sin embargo, los niños de un año de edad han recibido SANDIMMUN® NEORAL en dosis estándar sin presentar problemas particulares. En numerosos estudios, los niños han requerido y han tolerado dosis más elevadas de SANDIMMUN® NEORAL por kilogramo (Kg) de peso corporal que aquéllas usadas en los adultos.

Mujeres embarazadas

Comuníquele a su medico si usted está embarazada o si está intentando quedar embarazada. La experiencia con SANDIMMUN® NEORAL en el embarazo es limitada. En general, SANDIMMUN® NEORAL no debe tomarse durante el embarazo. Si fuera necesario para usted tomar esta medicación, su médico examinará detenidamente con usted los beneficios y los riesgos de tomarla durante el embarazo.

Madres en lactancia

Comuníquele a su medico si usted está amamantando. Se recomienda no dar de mamar durante el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL pues la ciclosporina, el ingrediente activo de SANDIMMUN® NEORAL, pasa a la leche y puede afectar a su bebé.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Manejo de vehículos y uso de maquinarias

No se han realizado estudios específicos acerca de los efectos de SANDIMMUN® NEORAL sobre la habilidad de manejar vehículos y usar máquinas.

Información importante acerca de uno de los ingredientes de SANDIMMUN® NEORAL

Para SANDIMMUN® NEORAL en cápsulas de gelatina blanda: este medicamento contiene 11,8 vol. % de etanol (alcohol), es decir hasta 600 mg por dosis que en las indicaciones de trasplante equivalen a 15,2 mililitros (mL) de cerveza, ó 6,4 mL de vino por dosis.

Para SANDIMMUN® NEORAL en solución oral: este medicamento contiene 12,0 vol. % de etanol (alcohol), es decir hasta 600 mg por dosis que en las indicaciones de trasplante equivalen a 14,4 mililitros (mL) de cerveza, ó 6,1 mL de vino por dosis.

El alcohol puede ser dañino en los pacientes alcohólicos, o los que presentan epilepsia, daño cerebral así como en las mujeres embarazadas o que están amamantando.

La toma de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento. Recuerde también informar de los medicamentos no prescriptos por un médico.

SANDIMMUN® NEORAL también se usa en combinación con otros agentes inmunosupresores. Sin embargo, no debe usarse junto con otros inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus.

Solicite a su médico que lo aconseje si usted necesita tratamiento concurrente con:

- Metotrexato, un medicamento usado en el tratamiento de la artritis reumatoide severa.
- otras drogas que pueden afectar los riñones, tales como los agentes antibacterianos del tipo de los aminoglucósidos, agentes antifúngicos conteniendo anfotericina B, agentes antibacterianos conteniendo ciprofloxacina, citostáticos conteniendo melfalan, agentes contra la infección del tracto urinario conteniendo trimetoprima, drogas analgésicas débiles (anti-inflamatorios no esteroides) e inhibidores de la secreción de ácido del tipo de los antagonistas de los receptores H2 de la histamina.
- drogas que puedan aumentar o reducir la concentración en sangre de SANDIMMUN® NEORAL, en particular los agentes antibacterianos del tipo de los macrólidos, agentes antifúngicos del tipo de los azoles, los anticonceptivos orales, inhibidores de la proteasa, imatinib, ciertos agentes reductores de la presión arterial del tipo de los antagonistas del calcio o del tipo de los antagonistas de los receptores de la endotelina, y ciertos anticonvulsivos.
- digoxina, colchicina, inhibidores de la reductasa HMG-CoA, prednisolona, etopósido, repaglinida, aliskiren y drogas ahorradoras de potasio o las conteniendo potasio.

El médico debe controlar la concentración de ciclosporina en la sangre cuando deba iniciar o discontinuar otro tratamiento médico.

Cómo debe usarse SANDIMMUN® NEORAL

Por favor siga las instrucciones de su médico cuidadosamente. No se debe exceder la dosis recomendada.

¿Cuánto debe tomar de SANDIMMUN® NEORAL?

Su médico determinará la dosis correcta de SANDIMMUN® NEORAL para usted de acuerdo a su peso corporal y según sea que usted tome SANDIMMUN® NEORAL después de un trasplante o para el tratamiento de la psoriasis severa, el eczema, la artritis reumatoide, el síndrome nefrótico o por uveítis. Su doctor le dirá con qué frecuencia usted deberá tomar esta medicación.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Si usted ha recibido un **trasplante de órgano o de médula ósea** la dosis total usualmente se encuentra entre 2 mg/Kg de peso corporal por día y 15 mg/Kg de peso corporal por día dividida en dos dosis. Generalmente, las dosis más elevadas se usan después del trasplante y las dosis más bajas se administran una vez que el trasplante de órgano o de médula ósea se ha estabilizado. Su médico ajustará la dosis de acuerdo a la que sea la ideal para usted. Para poder hacer estos ajustes en las dosis el médico necesitará realizarle algunos análisis de sangre.

Para el tratamiento de la **psoriasis severa y el eczema** la dosis total usualmente se encuentra entre 2,5 mg/Kg de peso corporal por día y 5 mg/Kg de peso corporal por día dividida en dos dosis.

Para el tratamiento de la **artritis reumatoide severa**, la dosis total usualmente se encuentra entre 3 mg/Kg de peso corporal por día y 5 mg/Kg de peso corporal por día dividida en dos dosis.

Para el tratamiento del **síndrome nefrótico**, la dosis total usualmente se encuentra entre 2,5 mg/Kg de peso corporal por día y 5 mg/Kg de peso corporal por día en los adultos y entre 2,5 mg/Kg de peso corporal por día y 6 mg/Kg de peso corporal por día en los niños dividida en dos dosis.

Para el tratamiento de la **uveítis**, la dosis total usualmente se encuentra entre 5 mg/Kg de peso corporal por día y 7 mg/Kg de peso corporal por día dividida en dos dosis.

Por favor siga estrictamente las instrucciones de su médico y nunca cambie o modifique la dosis por su cuenta, aunque usted se sienta bien.

Si usted estuviera previamente tomando Sandimmun® (ciclosporina) ya sea en cápsulas de gelatina blanda o en forma de solución oral:

SANDIMMUN® NEORAL y SANDIMMUN® contienen ciclosporina como ingrediente activo. Sin embargo, SANDIMMUN® NEORAL constituye una formulación mejorada de la ciclosporina y es, por lo tanto, diferente a SANDIMMUN®. Como consecuencia de esta diferencia, la absorción de la ciclosporina en su sangre debería ser más confiable con SANDIMMUN® NEORAL. Es mucho menos probable que la absorción de la ciclosporina cuando se la administra como SANDIMMUN® NEORAL en forma de cápsulas de gelatina blanda, se encuentre afectada por los alimentos, y por lo tanto los niveles de ciclosporina en su sangre serán más constantes. Este aspecto se cree es de particular importancia en la prevención del rechazo luego del trasplante, especialmente a largo plazo.

Como resultado de una absorción diferente de la ciclosporina, su doctor probablemente deseará controlarlo más de cerca durante un periodo corto luego de cambiar de SANDIMMUN® a SANDIMMUN® NEORAL, para asegurarse que logre alcanzar la dosis ideal para usted. Si su médico lo cambia de SANDIMMUN® a SANDIMMUN® NEORAL, usted **no debe** volver a tomar SANDIMMUN® a menos que sea su médico quien se lo indique.

Cuando usted cambia de SANDIMMUN® a SANDIMMUN® NEORAL, puede que presente algunos efectos adversos. Si esto sucediera, por favor comuníquele a su médico o a su farmacéutico pues podría significar que su dosis debe ser reducida. NUNCA reduzca la dosis por su cuenta, a menos que haya sido su médico quien se lo indicó.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

DUPLICADO
1504
FOLIO 212

Si usted fue tratado previamente con otra formulación oral de ciclosporina

Su médico lo estará monitoreando más cercanamente durante un corto período de tiempo en el que cambie de una formulación oral a otra. Cuando Ud cambia de una a otra formulación de ciclosporina, puede llegar a experimentar algunos efectos adversos. Si esto sucede, por favor comuníquelo inmediatamente a su médico o farmacéutico ya que puede significar que su dosis necesita ser ajustada. NUNCA ajuste la dosis Ud mismo, a no ser que un médico se lo haya dicho.

¿Cuándo y cómo se debe tomar SANDIMMUN® NEORAL?

Es importante tomar las dosis de SANDIMMUN® NEORAL a la misma hora cada día, particularmente si usted es un paciente trasplantado. Su dosis diaria debe ser administrada siempre en 2 tomas separadas.

Para SANDIMMUN® NEORAL en cápsulas de gelatina blanda: trague las cápsulas enteras con un vaso con agua.

Para SANDIMMUN® NEORAL en solución oral: por favor lea la sección "Uso inicial de la solución oral de SANDIMMUN® NEORAL".

¿Durante cuánto tiempo se toma SANDIMMUN® NEORAL?

Su medico le dirá durante cuánto tiempo usted necesitará tomar SANDIMMUN® NEORAL, dependiendo de si lo está tomando luego de un trasplante o para el tratamiento de una enfermedad severa de la piel, o de la artritis reumatoide, de la uveítis o del síndrome nefrótico.

Si usted se olvida de tomar SANDIMMUN® NEORAL

Si usted se olvidara de tomar una dosis, debe tomar otra dosis tan pronto se acuerde, a menos que esto ocurriera muy cerca del horario de la dosis siguiente. Luego continúe de la misma forma que antes.

Si usted tomara más SANDIMMUN® NEORAL de lo que debiera

Si usted tomara accidentalmente más cantidad de esta medicación, comuníquelo inmediatamente a su médico, o concurra a la guardia del hospital más cercano. Puede ser necesario que requiera atención médica.

Efectos que se producen cuando se suspende SANDIMMUN® NEORAL

La suspensión del tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL puede aumentar el riesgo de rechazo del órgano trasplantado. No suspenda la toma de SANDIMMUN® NEORAL a menos que su médico se lo indique, aunque usted se sienta bien.

Posibles efectos colaterales

Como todos los medicamentos SANDIMMUN® NEORAL puede producir efectos colaterales en algunas personas.

La dosis de este medicamento necesita ser ajustada cuidadosamente por su médico. Una dosis elevada puede afectar los riñones. Por lo tanto, usted necesita realizar algunos análisis de sangre y visitas al hospital en forma regular, particularmente después del trasplante. Esto le proporcionará la oportunidad de hablar con su médico acerca del tratamiento y mencionar cualquier problema que esté cursando.

Los efectos colaterales muy comunes *pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes*, son: problemas renales, presión arterial elevada, dolor de cabeza (incluyendo migraña), temblor y aumento de los lípidos (por ejemplo el colesterol) en la sangre.

Los efectos colaterales comunes *pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes*, son: entumecimiento u hormigueos, pérdida del apetito, sentirse enfermo o estar enfermo, dolor de estómago, diarrea, encías inflamadas, desórdenes hepáticos, niveles elevados de ácido

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

DUPLICADO 5 0 4 713

úrico o de potasio en la sangre, niveles bajos de magnesio en la sangre, dolor o calambres musculares, aumento del crecimiento del vello corporal o cansancio.

Los efectos colaterales poco comunes *pueden afectar entre 1y 10 de cada 1000 pacientes,* son: convulsiones, confusión, desorientación, disminución de la sensibilidad, agitación, insomnio, trastornos visuales, ceguera, coma, parálisis parcial, pérdida de la coordinación, cambios en la sangre (por ejemplo anemia), rash alérgico, retención de agua que puede causar edema y aumento de peso.

Los efectos colaterales raros *pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes,* son: problemas con los nervios que controlan los músculos, inflamación del páncreas, niveles de glucosa en la sangre elevados, debilidad muscular, destrucción de los glóbulos rojos que puede asociarse a problemas renales, cambios en el ciclo menstrual, hinchazón leve de las mamas en los hombres y en las mujeres.

Los efectos colaterales muy raros *pueden afectar a menos de 1 de cada 10000 pacientes,* son: edema en la parte posterior del ojo que puede asociarse a un aumento en la presión dentro de la cabeza (hipertensión intracraneana benigna) y trastornos visuales.

Como sucede con otros medicamentos que deprimen el sistema inmunológico, la ciclosporina puede afectar la habilidad de su cuerpo para luchar contra las infecciones y puede producir tumores u otras enfermedades malignas, particularmente en la piel. Si usted experimenta cambios en la visión, pérdida de la coordinación, adormecimiento, pérdida de la memoria, dificultad para hablar o comprender lo que otros dicen, y debilidad muscular, estos pueden ser signos y síntomas de infección del cerebro llamados leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Otro efecto colateral (con frecuencia desconocida): lesión hepática con o sin color amarillento en los ojos o la piel.

Si alguno de estos efectos lo afectara en forma severa, **comuníquelo a su médico.**

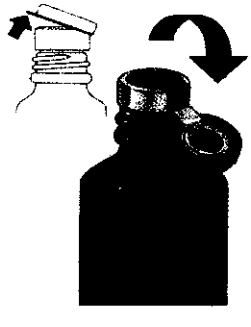
Por favor informe a su médico o farmacéutico si usted notara cualquier otro efecto colateral no mencionado en este prospecto.

Información adicional incluyendo instrucciones para el uso y manejo de la solución oral de SANDIMMUN® NEORAL

La solución oral de SANDIMMUN® NEORAL está provista con dos jeringas para la medición de dosis. La jeringa de 1 mL se utiliza para medir dosis menores o iguales a 1 mL (cada graduación de 0,05 mL corresponde a 5 mg de ciclosporina). La jeringa de 4 mL se usa para medir dosis mayores a 1 mL y hasta 4 mL (cada graduación de 0,1 mL corresponde a 10 mg de ciclosporina).

Uso inicial de la solución oral de SANDIMMUN® NEORAL

1. Levante la tapa dentro del anillo metálico.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

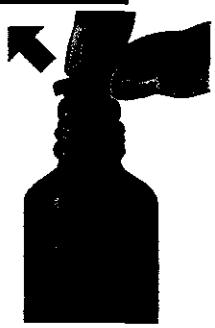
DUPLICADO

I.N.A.T. FOLIO 214 MESA DE ENTRADAS

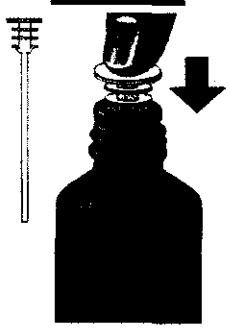
504

2. Retire completamente el anillo metálico.

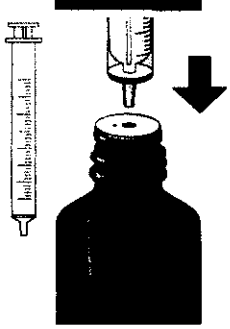
3. Retire el tapón negro y descártelo.



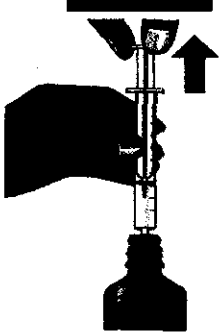
4. Empuje firmemente el tubo con el tapón blanco en el cuello de la botella.



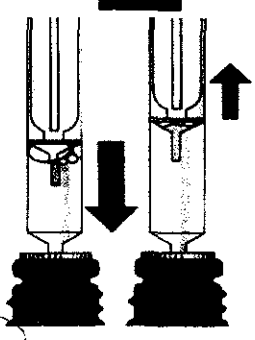
5. Elija la jeringa de acuerdo a la dosis prescripta. Para volúmenes menores o iguales a 1 mL use la jeringa de 1 mL. Para volúmenes mayores a 1 mL utilice la jeringa de 4 mL. Inserte la punta de la jeringa en el tapón blanco.



6. Extraiga el volumen prescripto de la solución [posicione la parte inferior del émbolo que utiliza para enrase (jeringa con punta hacia abajo) frente a la graduación correspondiente al volumen prescripto].



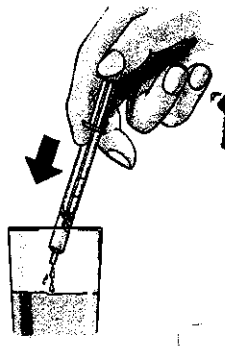
7. Expulse cualquier burbuja de gran tamaño introduciendo y retirando el émbolo unas pocas veces antes de sacar la jeringa de la botella con la dosis prescripta. La presencia de unas pocas burbujas pequeñas no tiene importancia y no afectará la dosis de ninguna forma.



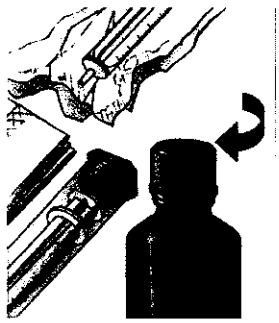
Novartis Argentina S.A
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

DUPLICADO
FOLIO 215
MESA DE ENTRADAS
1504

8. Expulse la medicina fuera de la jeringa y colóquela en un vaso pequeño con algo de líquido pero no use jugo de pomelo. Evite cualquier contacto entre la jeringa y el líquido del vaso. Este medicamento puede mezclarse justo antes de ser usado. Agite la mezcla y bébala enseguida. Por favor tome la medicación inmediatamente después de prepararla!



9. Después de usar, limpie la jeringa sólo del lado de afuera con un paño seco y vuelva a colocarla en su cubierta. El tapón blanco y el tubo deben dejarse en la botella. Cierre la botella con la tapa que le fue proporcionada.



Uso subsiguiente

Comience en el punto 5.

Si usted tiene alguna pregunta acerca de este medicamento, por favor contacte a su médico o farmacéutico.

PRESENTACIONES

SANDIMMUN® NEORAL Solución bebible, frasco con 50 mL.
SANDIMMUN® NEORAL Cápsulas de 25, 50 y 100 mg, caja con 50 cápsulas.
SANDIMMUN® NEORAL Cápsulas de 10 mg, cajas con 50 y 60 cápsulas.
SANDIMMUN® Concentrado para perfusión, envases con 10 ampollas de 1 y 5 mL de 50 mg/mL.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Las cápsulas de SANDIMMUN® NEORAL pueden ser almacenadas a temperatura ambiente sin exceder los 25°C. Los aumentos ocasionales de la temperatura hasta 30°C no afectan la calidad del producto.

Las cápsulas de SANDIMMUN® NEORAL deben ser conservadas en el blister hasta su uso. Al abrir un blister se aprecia un olor característico. Esto es normal y no significa que haya un defecto en la cápsula.

La solución oral de SANDIMMUN® NEORAL debe ser usada dentro de los 2 meses de apertura del frasco y debe ser almacenada a temperatura entre 15 y 30°C. Se recomienda no almacenar a temperatura inferior a 20°C durante periodos prolongados, dado que contiene componentes oleosos de origen natural que tienden a solidificarse a bajas temperaturas. Por debajo de 20°C puede adquirir aspecto gelatinoso que es reversible a 30°C, si bien pueden aún observarse algunos pequeños copos o un ligero sedimento. Estos fenómenos no afectan la eficacia ni la seguridad del producto y la dosificación con la pipeta continúa siendo precisa.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

DUPLICADO FOLIO 216 1504

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 38.362.

®Marca registrada

SANDIMMUN® concentrado para perfusión
Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG – Stein, Suiza.

SANDIMMUN NEORAL® cápsulas
Elaborado en: R.P. Scherer GmbH & Co. KG – Elberbach, Alemania.

SANDIMMUN NEORAL®: solución bebible
Elaborado en: Novartis Pharma S.A.S – Huningue, Francia.

Novartis **Argentina S.A.**
Ramallo 1851 - C1429DUC -Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Ultima revisión: CDS 29/10/2009 + 13/07/2010

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada