

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	SANDIMMUN NEORAL®
Forma farmacéutica:	Solución oral
Fortaleza:	100 mg/mL
Presentación:	Estuche por 1 frasco de vidrio ámbar con 50 mL y una jeringuilla dosificadora.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG., Rich, Suiza.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	DELPHARM HININGUE S.A.S., Huningue, Francia. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	M-04-035-L04
Fecha de Inscripción:	12 de febrero de 2004
Composición:	
Cada mL contiene:	
Ciclosporina	100,0 mg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Trasplantes

Trasplante de órgano sólido

Prevención del rechazo del injerto después de un alotrasplante de riñón, hígado, corazón, corazón-pulmón combinado, pulmón o páncreas.

Tratamiento del rechazo del injerto en pacientes que anteriormente recibían otros inmunodepresores.

Trasplante de médula ósea

Prevención del rechazo del injerto después de un trasplante de médula ósea.

Prevención o tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped (EICH).

Otras indicaciones distintas del trasplante

Uveítis endógena

Tratamiento de la uveítis intermedia o posterior activa que amenaza la visión, de etiología no infecciosa, cuando el tratamiento convencional ha fracasado o ha provocado reacciones adversas inaceptables.

Tratamiento de la uveítis de Behçet con ataques inflamatorios repetidos que afectan la retina.

Síndrome nefrótico

Síndrome nefrótico corticodependiente o corticorresistente en adultos y niños, causado por enfermedades glomerulares tales como nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal o segmentaria, o glomerulonefritis membranosa.

Sandimmun Neoral puede emplearse para inducir y mantener remisiones, así como para preservar la remisión inducida con corticoesteroides, lo que permite retirarlos.

Artritis reumatoide

Tratamiento de la artritis reumatoide activa grave.

Psoriasis

Tratamiento de la psoriasis grave cuando el tratamiento convencional es inadecuado o ineficaz.

Dermatitis atópica

Sandimmun Neoral está indicado en pacientes con dermatitis atópica grave que necesitan un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la ciclosporina o a cualquiera de los excipientes de Sandimmun Neoral.
Hipersensibilidad a la ciclosporina o a cualquiera de los excipientes del concentrado

Sandimmun para solución de infusión, incluida la hipersensibilidad al aceite de ricino polietoxilado.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Todas las indicaciones

Supervisión médica

Sólo deben recetar Sandimmun Neoral y el concentrado Sandimmun para solución de infusión médicos experimentados en el tratamiento inmunodepresor y que estén en condiciones de ofrecer un seguimiento adecuado, incluidas exploraciones físicas completas regulares, mediciones de la tensión arterial y control de los parámetros de laboratorio de seguridad. Los pacientes trasplantados que reciben el medicamento deben ser atendidos en instalaciones equipadas con recursos médicos y de laboratorio adecuados. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento debe recibir información completa que permita efectuar el seguimiento del paciente.

Aceite de ricino polietoxilado contenido en la formulación intravenosa y reacciones anafilactoides

El concentrado Sandimmun para solución de infusión contiene aceite de ricino polietoxilado (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN) que puede provocar reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa. Tales reacciones pueden consistir en rubefacción de la cara y la parte superior del tórax y edema pulmonar no cardiogénico con síndrome de dificultad respiratoria, disnea, sibilancias, variaciones de la tensión arterial y taquicardia. Por lo tanto, se requieren precauciones especiales en pacientes que han recibido anteriormente, por inyección o infusión intravenosas, preparaciones con aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, productos que contienen Cremophor® EL) y en pacientes con predisposición alérgica. Así, los pacientes tratados con el concentrado Sandimmun para solución de infusión deben permanecer en observación continua por lo menos durante los

30 minutos siguientes al inicio de la infusión y luego regularmente. En caso de anafilaxia, la infusión debe interrumpirse. Siempre deben estar accesibles junto a la cama una solución acuosa de adrenalina al 1:1000 y una fuente de oxígeno. La administración profiláctica de un antihistamínico (bloqueador H₁ + H₂), antes del concentrado Sandimmun para solución de infusión, ha permitido evitar reacciones anafilactoides.

Linfomas y otras neoplasias

Como otros inmunodepresores, la ciclosporina aumenta el riesgo de desarrollar linfomas y otros tipos de cáncer, en particular de la piel. Este aumento del riesgo parece relacionarse con el grado y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de determinados

fármacos. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los regímenes terapéuticos con varios inmunodepresores (incluida la ciclosporina) ya que pueden conducir a trastornos linfoproliferativos y tumores de órganos sólidos, a veces mortales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

En vista del riesgo potencial de cáncer de la piel, se debe advertir a los pacientes tratados con Sandimmun Neoral que eviten la exposición excesiva a la luz ultravioleta.

Infecciones

Como otros inmunodepresores, la ciclosporina predispone al paciente al desarrollo de un amplio espectro de infecciones bacterianas, micóticas, parasitarias y víricas, a menudo causadas por patógenos oportunistas. En pacientes tratados con la ciclosporina se ha observado la activación de infecciones latentes por poliomavirus que pueden conducir a nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV), especialmente a nefropatías asociadas con el virus BK (NVBK) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada con el virus JC. Estas afecciones se asocian frecuentemente con un elevado grado de inmunodepresión y deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes inmunodeprimidos cuya función renal se está deteriorando o que presentan síntomas neurológicos. Se han notificado manifestaciones graves e incluso desenlaces mortales. Deben aplicarse estrategias profilácticas y terapéuticas eficaces, especialmente en los pacientes que reciben un tratamiento inmunodepresor crónico con varios medicamentos (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Nefrotoxicidad aguda y crónica

Durante las primeras semanas del tratamiento con la ciclosporina pueden presentarse frecuentemente elevaciones de las concentraciones séricas de creatinina y urea que pueden constituir complicaciones graves. Estos trastornos funcionales dependen de la dosis, son reversibles y suelen responder a una reducción de la dosis. Durante el tratamiento a largo plazo pueden desarrollarse trastornos renales estructurales en algunos pacientes (p.ej., hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial); en los pacientes con trasplante renal, tales trastornos deben diferenciarse de las alteraciones vinculadas al rechazo crónico (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Es preciso vigilar de cerca los parámetros de la función renal ya que si se detectan valores anormales podría ser necesario reducir la dosis (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Hepatotoxicidad y lesiones hepáticas

La ciclosporina también puede provocar elevaciones reversibles de la bilirrubina sérica y a veces de las enzimas hepáticas, en función de la dosis (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesiones hepáticas, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los casos se referían a pacientes con comorbilidades, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos coadministrados con un potencial hepatotóxico. En algunos casos, sobre todo en pacientes trasplantados, se han notificado desenlaces mortales (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se requiere una estricta vigilancia de los parámetros de la función hepática ya que si se detectan valores anormales podría ser necesario reducir la dosis (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Población geriátrica

En los pacientes de edad avanzada, la función renal debe ser objeto de una vigilancia particularmente cuidadosa.

Supervisión de las concentraciones de ciclosporina en pacientes trasplantados

En los pacientes trasplantados tratados con la ciclosporina, la supervisión regular de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina representa una medida de seguridad importante (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). El método preferido para medir las concentraciones sanguíneas de ciclosporina consiste en utilizar un anticuerpo monoclonal específico (determinación del fármaco original), o bien, un método de cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC) que también permite determinar las concentraciones del

compuesto original. Si se utiliza plasma o suero, debe seguirse un protocolo de separación normalizado (tiempo y temperatura). Para la supervisión inicial de los pacientes con trasplante de hígado debe usarse o bien el anticuerpo monoclonal específico o bien mediciones en paralelo con el anticuerpo monoclonal específico y el anticuerpo monoclonal inespecífico para garantizar la administración de una dosis que produzca una inmunodepresión adecuada.

Cabe recordar que la concentración de ciclosporina en la sangre, el plasma o el suero no es más que uno de los numerosos factores que influyen en el estado clínico del paciente. Por lo tanto, los resultados sólo representan una guía para ajustar la dosis tomando en cuenta los demás parámetros clínicos y de laboratorio (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Hipertensión

El tratamiento con la ciclosporina requiere un control regular de la tensión arterial. En caso de hipertensión, debe emprenderse un tratamiento antihipertensivo adecuado (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS), de preferencia con un antihipertensivo que no interfiera con la farmacocinética de la ciclosporina, por ejemplo el isradipino (véase el apartado INTERACCIONES).

Aumento de los lípidos en sangre

Puesto que la ciclosporina ha provocado en raras ocasiones una elevación leve y reversible de las concentraciones sanguíneas de lípidos, es aconsejable efectuar determinaciones de los lípidos antes y después del primer mes de tratamiento. Si se detecta un aumento de los lípidos, debe considerarse una dieta con un bajo contenido de grasas y, si es adecuado, reducir la dosis (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Hiperpotasemia

La ciclosporina aumenta el riesgo de hiperpotasemia, sobre todo en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). También se requiere precaución al coadministrar la ciclosporina con medicamentos ahorradores de potasio (p.ej. diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II) y medicamentos que contienen potasio, así como en pacientes que siguen una dieta con un alto contenido de potasio (véase el apartado INTERACCIONES). En tales casos se recomienda controlar las concentraciones de potasio.

Hipomagnesemia

La ciclosporina favorece la eliminación de magnesio, lo que puede conducir a hipomagnesemia sintomática, especialmente durante el periodo peritransplante (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Por lo tanto, se recomienda vigilar las concentraciones séricas de magnesio durante dicho periodo, sobre todo en presencia de síntomas o signos neurológicos. Si se considera necesario, administrar suplementos de magnesio.

Hiperuricemia

Se requiere precaución en pacientes con hiperuricemia (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Vacunas vivas atenuadas

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces; debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas (véase el apartado INTERACCIONES).

Interacciones

Debe tenerse precaución al coadministrar el lercanidipino y la ciclosporina (véase el apartado INTERACCIONES).

Cuando la ciclosporina se coadministra con sustratos de la bomba de expulsión de fármacos (glucoproteína P) o sustratos de proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP) como el aliskireno, el dabigatrán o el bosentán, puede elevar las concentraciones sanguíneas de estos medicamentos. No se recomienda la coadministración de ciclosporina y aliskireno y debe evitarse la coadministración con dabigatrán o bosentán. Tales recomendaciones se

deben a los posibles efectos clínicos de estas interacciones (véase el apartado INTERACCIONES).

Excipientes especiales: etanol

El contenido de etanol (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN) debe tenerse en cuenta al administrar el medicamento a mujeres embarazadas o que amamantan, a pacientes con hepatopatía o epilépticos, a pacientes alcohólicos o en caso de administración de Sandimmun Neoral o del concentrado Sandimmun para solución de infusión a niños.

Conducción y uso de máquinas

Sandimmun Neoral puede causar trastornos neurológicos y visuales (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Se debe actuar con cautela cuando se conduzca un vehículo a motor o se utilicen máquinas. No se han llevado a cabo estudios de los efectos de Sandimmun Neoral sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Precauciones adicionales en indicaciones distintas del trasplante

No deben recibir ciclosporina los pacientes con disfunción renal (excepto aquellos con síndrome nefrótico y un grado aceptable de disfunción renal), hipertensión descompensada, infecciones no controladas o cualquier tipo de cáncer.

Precauciones adicionales en la uveítis endógena

Dado que Sandimmun Neoral puede afectar la función renal, se requieren evaluaciones frecuentes de la misma; si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una determinación, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun Neoral. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional. Estas recomendaciones son válidas aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio.

Sandimmun Neoral debe administrarse con precaución en pacientes con el síndrome de

Behçet, en cuyo caso debe vigilarse cuidadosamente el estado neurológico. Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun Neoral en niños con uveítis endógena.

Precauciones adicionales en el síndrome nefrótico

Dado que Sandimmun Neoral puede afectar la función renal, se requieren evaluaciones frecuentes de la misma; si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una determinación, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun Neoral. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional. Los pacientes con disfunción renal deben recibir inicialmente 2,5 mg/kg al día y ser objeto de una vigilancia muy estricta.

En algunos pacientes puede ser difícil detectar una disfunción renal inducida por Sandimmun Neoral debido a los trastornos renales relacionados con el síndrome nefrótico en sí. Esto explica por qué, en casos raros, se han observado trastornos renales estructurales asociados con Sandimmun Neoral sin elevaciones de la creatininemia. Por lo tanto, debe considerarse la biopsia renal en los pacientes con nefropatía de cambios mínimos corticodependiente que han recibido Sandimmun Neoral durante más de 1 año.

Se han notificado ocasionalmente casos de cáncer (entre otros, linfoma de Hodgkin) en pacientes con síndrome nefrótico tratados con inmunodepresores (incluida la ciclosporina).

Precauciones adicionales en la artritis reumatoide

Dado que Sandimmun Neoral puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento y luego cada mes. Al cabo de 6 meses de tratamiento, la creatinina sérica debe medirse cada 4 a 8 semanas en función de la estabilidad de la enfermedad, los medicamentos coadministrados y las enfermedades concomitantes. Se requieren controles más frecuentes si se incrementa la dosis de Sandimmun Neoral, si se inicia un tratamiento concomitante con un antiinflamatorio no esteroide o si se aumenta la dosis del mismo (véase el apartado INTERACCIONES).

Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse la dosis de Sandimmun Neoral. Si el aumento sobrepasa el

50%, es obligatorio reducir la dosis un 50%. Estas recomendaciones son válidas aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de un mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun Neoral.

También podría ser necesario suspender el tratamiento con Sandimmun si el paciente desarrolla hipertensión ésta no puede controlarse con un antihipertensivo adecuado (véase el apartado INTERACCIONES).

Con todos los tratamientos inmunodepresores crónicos (incluida la ciclosporina), conviene tener en mente el aumento del riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos. Se tendrá especial precaución en caso de asociación de Sandimmun con el metotrexato (véase el apartado INTERACCIONES).

Precauciones adicionales en la psoriasis

Dado que Sandimmun Neoral puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento. Posteriormente, si la creatinina permanece estable, las determinaciones pueden efectuarse cada mes. Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun Neoral. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional de la dosis. Estas recomendaciones son válidas aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de un mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun Neoral.

También puede ser necesario suspender el tratamiento con Sandimmun Neoral si el paciente desarrolla hipertensión y ésta no puede controlarse con un tratamiento adecuado (véase el apartado INTERACCIONES).

Los pacientes de edad avanzada pueden recibir el tratamiento solamente en caso de psoriasis incapacitante, vigilando estrictamente la función renal.

Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun Neoral en niños con psoriasis.

Se ha informado del desarrollo de neoplasias (en particular, de la piel) en pacientes psoriásicos tratados con la ciclosporina, al igual que con el tratamiento inmunodepresor convencional. Antes de emprender el tratamiento con Sandimmun deben tomarse biopsias de las lesiones cutáneas que no sean características de la psoriasis y que se sospeche que sean malignas o premalignas. Los pacientes con lesiones cutáneas malignas o premalignas no deben recibir Sandimmun Neoral sino hasta después de haber recibido un tratamiento adecuado para tales lesiones y únicamente si no existe ninguna otra opción terapéutica.

Algunos pacientes tratados con la ciclosporina han presentado trastornos linfoproliferativos que han respondido a la retirada rápida del medicamento.

Los pacientes tratados con Sandimmun Neoral no deben recibir radiación ultravioleta B ni fotoquimioterapia PUVA durante el tratamiento.

Precauciones adicionales en la dermatitis atópica

Dado que Sandimmun Neoral puede afectar la función renal, antes del tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones. La creatinina sérica debe medirse cada 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento. Posteriormente, si la creatinina permanece estable, las determinaciones pueden efectuarse cada mes. Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse entre un 25% y un 50% la dosis de Sandimmun Neoral. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el

50%, debe considerarse una reducción adicional de la dosis. Estas recomendaciones son válidas aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del

laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de 1 mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun Neoral.

También puede ser necesario suspender el tratamiento con Sandimmun Neoral si el paciente desarrolla hipertensión y ésta no puede controlarse con un tratamiento adecuado (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Se dispone de escasa experiencia sobre el uso de Sandimmun Neoral en niños con dermatitis atópica.

Los pacientes de edad avanzada pueden recibir el tratamiento solamente en caso de dermatitis atópica incapacitante, vigilando estrictamente la función renal.

Las agudizaciones de la dermatitis atópica se acompañan frecuentemente de linfadenopatía benigna que desaparece sistemáticamente de forma espontánea o con la mejoría general de la enfermedad. La linfadenopatía detectada durante el tratamiento con la ciclosporina debe ser objeto de una vigilancia regular. Si la linfadenopatía persiste a pesar de haber mejorado la actividad de la enfermedad, debe efectuarse una biopsia como medida de precaución para descartar la presencia de un linfoma.

Antes de emprender el tratamiento con Sandimmun Neoral hay que esperar que desaparezcan las infecciones activas de herpes simple; sin embargo, éstas no constituyen por sí solas un motivo para interrumpir el medicamento si aparecen durante el tratamiento, a menos que la infección sea grave.

Las infecciones cutáneas causadas por *Staphylococcus aureus* no constituyen una contraindicación absoluta al tratamiento con Sandimmun Neoral, pero deben controlarse con antibacterianos adecuados. Debe evitarse la eritromicina oral porque se sabe que puede elevar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina (véase el apartado INTERACCIONES); si no existe alternativa, se recomienda vigilar de cerca las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, la función renal y los efectos secundarios de la ciclosporina.

Los pacientes tratados con Sandimmun Neoral no deben recibir radiación ultravioleta B ni fotoquimioterapia PUVA durante el tratamiento.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de toxicidad

Las principales reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y asociadas con la administración de la ciclosporina consisten en disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, diarrea, anorexia, náuseas y vómito.

Muchos efectos secundarios del tratamiento con la ciclosporina dependen de la dosis y responden a una reducción de la misma. El espectro general de los efectos secundarios es prácticamente idéntico en todas las indicaciones; no obstante, existen algunas diferencias de incidencia e intensidad. Como consecuencia de las mayores dosis iniciales y de la mayor duración del tratamiento de mantenimiento después de un trasplante, los efectos secundarios son más frecuentes y suelen ser más intensos en los pacientes con trasplante que en aquellos tratados para otras indicaciones.

Se han observado reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, aumenta el riesgo de infecciones (víricas, bacterianas, micóticas y parasitarias), que pueden ser generalizadas o localizadas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Puede producirse asimismo una agravación de las infecciones preexistentes. La reactivación de infecciones por poliomavirus puede conducir a nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Se han notificado manifestaciones graves e incluso desenlaces mortales.

Los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están sujetos a un mayor riesgo de linfoma o

trastornos linfoproliferativos y otros tipos de cáncer, especialmente de la piel. La frecuencia de cáncer aumenta cuanto mayores son la intensidad y la duración del tratamiento (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Algunos cánceres pueden ser mortales.

Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos (Tabla 1) se clasifican por órgano o sistema según el diccionario MedDRA. Dentro de cada categoría de trastornos, se clasifican por orden de frecuencia y gravedad decreciente, aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($> 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100, < 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000, < 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidos los casos aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes Leucocitopenia **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** Muy frecuentes Anorexia, hiperglucemia **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes Temblor, cefalea Frecuentes Convulsiones, parestesia **Trastornos vasculares**

Muy frecuentes Hipertensión (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Frecuentes Rubefacción

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes Náuseas, vómito, molestias abdominales, diarrea, hiperplasia gingival

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes Hepatotoxicidad(véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes Hirsutismo Frecuentes Acné, exantema **Trastornos renales y urinarios**

Muy frecuentes Disfunción renal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raros Trastornos menstruales

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Frecuentes Fiebre, edema

Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas se han registrado desde la comercialización de Sandimmun Neoral o Sandimmun en forma de notificaciones espontáneas e informes publicados en la literatura científica. Dado que estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria y provienen de una población de tamaño indeterminado, es imposible dar una estimación fiable de su frecuencia por lo que se han clasificado en la categoría de "frecuencia desconocida". En la Tabla 2 a continuación, las reacciones adversas se

clasifican por órgano o sistema según el diccionario MedDRA y, dentro de cada categoría de trastornos, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente y en la literatura científica (frecuencia desconocida)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Microangiopatía trombótica, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia, trombocitopenia Trastornos del metabolismo y de la nutrición Hiperlipidemia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia Trastornos del sistema nervioso Encefalopatía, incluido el síndrome de encefalopatía posterior reversible, signos y síntomas como convulsiones, confusión, desorientación, hiporreactividad, agitación, insomnio, trastornos visuales, ceguera cortical, coma, parálisis, ataxia cerebelosa, edema del disco óptico, incluido papiledema con posible trastorno visual secundario a hipertensión intracraneana benigna, neuropatía periférica, migraña Trastornos gastrointestinales Pancreatitis aguda Trastornos hepatobiliares Hepatotoxicidad y lesiones hepáticas que pueden incluir colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática, a veces mortales (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
--

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Hipertrichosis

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Miopatía, espasmo muscular, mialgia, adinamia, dolor de extremidades inferiores

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Ginecomastia

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Cansancio, aumento de peso

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Hepatotoxicidad y lesiones hepáticas

Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesiones hepáticas, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los casos se referían a pacientes con comorbilidades, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos coadministrados con un potencial hepatotóxico. En algunos casos, sobre todo en pacientes trasplantados, se notificaron desenlaces mortales (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Nefrotoxicidad aguda y crónica

Los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina (ICN), entre ellos la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están expuestos a un mayor riesgo de nefrotoxicidad aguda o crónica. Se han notificado casos con la ciclosporina durante los ensayos clínicos y desde la comercialización del producto. Los casos de nefrotoxicidad aguda incluyeron trastornos de la homeostasis iónica como hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia que en la mayoría de los casos aparecieron durante el primer mes de tratamiento. Las alteraciones morfológicas crónicas notificadas consistieron en hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Dolor de extremidades inferiores

Se han notificado casos aislados de dolor de extremidades inferiores asociados con la ciclosporina. En la literatura científica también se ha descrito esta reacción adversa como un componente del síndrome de dolor inducido por inhibidores de la calcineurina.

Posología y modo de administración:

Las dosis diarias de Sandimmun Neoral siempre deben dividirse en dos tomas.

Dado que la absorción y la eliminación varían considerablemente de una persona a otra y en una misma persona y que existe un riesgo de interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos (véase el apartado INTERACCIONES), las dosis deben ajustarse individualmente en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

En los *pacientes trasplantados*, es preciso vigilar regularmente las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina para evitar reacciones adversas por concentraciones excesivas, y el rechazo del órgano debido a concentraciones insuficientes (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En pacientes tratados para *otras indicaciones diferentes del trasplante*, el control de las concentraciones de ciclosporina en la sangre no es de gran utilidad, salvo en caso de fracaso imprevisto del tratamiento o de recidiva para poder determinar si las bajas concentraciones del fármaco se deben al incumplimiento del tratamiento, a un trastorno de la absorción gastrointestinal o a interacciones farmacocinéticas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Población general

Trasplantes

Trasplante de órgano sólido

El tratamiento con Sandimmun Neoral debe empezarse con una dosis de 10 a 15 mg/kg administrada en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante 1 a 2 semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 2 a 6 mg/kg administrada en dos tomas.

Cuando Sandimmun Neoral se asocia con otros inmunodepresores (p.ej. corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p.ej., de 3 a 6 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

Si se emplea el concentrado Sandimmun para solución de infusión, la dosis recomendada es de aproximadamente un tercio de la dosis oral adecuada de Sandimmun Neoral y se aconseja cambiar lo antes posible al tratamiento por vía oral.

El tratamiento con el concentrado Sandimmun para solución de infusión debe empezarse con una dosis de 3 a 5 mg/kg administrada en las 12 horas previas a la intervención quirúrgica, continuando el tratamiento con la misma dosis diaria durante 1 a 2 semanas después de la operación. Luego la dosis debe reducirse progresivamente en función de las concentraciones sanguíneas hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de aproximadamente 0,7 a 2 mg/kg administrada en dos tomas.

Cuando el concentrado Sandimmun para solución de infusión se asocia con otros inmunodepresores (p.ej. corticoesteroides o en el marco de una triterapia o tetraterapia), pueden emplearse dosis más bajas (p.ej., de 1 a 2 mg/kg en dos tomas como tratamiento inicial).

Trasplante de médula ósea

La dosis inicial debe administrarse el día anterior al trasplante. En la mayoría de los casos, la forma de administración preferida para este efecto es la infusión intravenosa; la dosis intravenosa recomendada es de 3 a 5 mg/kg al día durante un periodo de hasta 2 semanas después del trasplante, antes de cambiar al tratamiento de mantenimiento por vía oral con una dosis diaria de Sandimmun Neoral de aproximadamente 12,5 mg/kg administrada en dos tomas.

El tratamiento de mantenimiento debe continuarse por lo menos 3 meses (y de preferencia 6 meses). Posteriormente la dosis debe reducirse progresivamente, pudiendo retirar el tratamiento un año después del trasplante.

Si se emplea Sandimmun Neoral para iniciar el tratamiento, la dosis diaria recomendada es de 12,5 a 15 mg/kg en dos tomas, comenzando el día anterior al trasplante.

Si se producen trastornos gastrointestinales que podrían reducir la absorción del fármaco, puede ser necesario administrar dosis orales más elevadas de Sandimmun Neoral o recurrir al tratamiento por vía intravenosa.

Algunos pacientes presentan EICH después de suspender el tratamiento con la ciclosporina, pero suelen responder favorablemente a la reintroducción del tratamiento. En tales casos debe administrarse una dosis de carga inicial de 10 a 12,5 mg/kg por vía oral, seguida de la dosis de mantenimiento oral diaria que había dado resultados satisfactorios anteriormente. Pueden emplearse dosis bajas de ciclosporina para tratar la EICH crónica leve.

Otras indicaciones distintas del trasplante

Al emplear Sandimmun Neoral para una de las indicaciones aprobadas diferentes del trasplante, deben respetarse las siguientes reglas generales:

Antes de empezar el tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones, y debe valorarse regularmente la función renal durante todo el periodo de tratamiento para permitir el ajuste de la dosis (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Para estas indicaciones, la única vía de administración autorizada es la vía oral (no debe emplearse el concentrado para infusión intravenosa) y la dosis diaria debe dividirse en dos tomas.

Salvo en pacientes con uveítis endógena que pone en peligro la visión y en niños con síndrome nefrótico, la dosis diaria total nunca debe sobrepasar 5 mg/kg.

Para el tratamiento de mantenimiento debe determinarse individualmente la dosis mínima que sea eficaz y bien tolerada.

Si un paciente no muestra una respuesta suficiente en un determinado plazo (véase la información específica más adelante) o si la dosis eficaz no es compatible con las directrices aceptadas en materia de seguridad, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun

Neoral.

Uveítis endógena

Para la inducción de la remisión, la dosis recomendada es de 5 mg/kg al día por vía oral en

2 tomas, hasta la remisión de la inflamación uveal activa y la mejoría de la agudeza visual. En los casos refractarios, la dosis puede incrementarse hasta 7 mg/kg al día durante un periodo limitado.

Si Sandimmun Neoral no logra controlar la situación de manera satisfactoria por sí solo, pueden añadirse corticoesteroides por vía sistémica (dosis diarias de 0,2-0,6 mg/kg de prednisona o un tratamiento equivalente) para conseguir la remisión inicial o contener los ataques inflamatorios oculares.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe reducirse lentamente hasta la mínima dosis que sea eficaz, la cual no debe sobrepasar 5 mg/kg al día durante los periodos de remisión.

Síndrome nefrótico

Para la inducción de la remisión, la dosis oral diaria recomendada debe administrarse en 2 tomas.

En pacientes con una función renal normal (salvo por la proteinuria), la dosis diaria recomendada es la siguiente:

5 mg/kg en los adultos

6 mg/kg en los niños

En los pacientes con disfunción renal, la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

Si la monoterapia con Sandimmun Neoral no da resultados satisfactorios, se recomienda asociarlo con dosis bajas de corticoesteroides orales, sobre todo en los pacientes corticorresistentes.

Si no se observa ninguna mejoría al cabo de 3 meses de tratamiento, debe suspenderse la administración de Sandimmun Neoral.

La dosis debe ajustarse individualmente en función de la eficacia (proteinuria) y la seguridad (básicamente creatinina sérica), pero en ningún caso debe sobrepasar 5 mg/kg al día en adultos y 6 mg/kg en niños.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe reducirse lentamente hasta el mínimo nivel que sea eficaz.

Artritis reumatoide

Durante las 6 primeras semanas de tratamiento, la dosis recomendada es de 3 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas. Si el efecto es insuficiente, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente en función de la tolerabilidad, sin sobrepasar 5 mg/kg. Para conseguir la máxima eficacia, puede ser necesario administrar Sandimmun Neoral durante un periodo de hasta 12 semanas.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, en función de la tolerabilidad.

Sandimmun Neoral puede asociarse con dosis bajas de corticoesteroides o con antiinflamatorios no esteroides (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). También puede asociarse con dosis bajas semanales de metotrexato en los pacientes que no han mostrado una respuesta suficiente a la monoterapia con el metotrexato, administrando inicialmente 2,5 mg/kg de Sandimmun Neoral en 2 tomas diarias, con la posibilidad de aumentar la dosis en función de la tolerabilidad.

Psoriasis

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. Para la inducción de la remisión, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg al día por vía oral en

2 tomas. Si no se observa ninguna mejoría después de 1 mes, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente, pero sin sobrepasar 5 mg/kg. El tratamiento debe suspenderse en los pacientes cuyas lesiones psoriásicas no presenten una respuesta satisfactoria al cabo de 6 semanas con una dosis de 5 mg/kg al día o cuando la dosis eficaz

no sea compatible con las directrices de seguridad aceptadas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se justifican dosis iniciales de 5 mg/kg al día en los pacientes cuyo estado exige una mejoría rápida. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria puede suspenderse el tratamiento con Sandimmun Neoral y reintroducirse para tratar recidivas posteriores, utilizando la misma dosis que había sido eficaz anteriormente. En algunos pacientes, puede ser necesario un tratamiento de mantenimiento permanente.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, sin sobrepasar 5 mg/kg al día.

Dermatitis atópica

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. La dosis recomendada es de 2,5 a 5 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas. Si una dosis inicial de

2,5 mg/kg al día no produce una respuesta satisfactoria después de dos semanas, la dosis diaria puede aumentarse rápidamente hasta un máximo de 5 mg/kg. En los casos muy graves, es más probable conseguir un control rápido y adecuado de la enfermedad con una dosis inicial de 5 mg/kg al día. Una vez que se haya conseguido una respuesta satisfactoria, la dosis debe reducirse progresivamente hasta la suspensión total de Sandimmun Neoral, si es posible. Las recidivas posteriores pueden tratarse con otro ciclo de tratamiento con Sandimmun Neoral.

Un tratamiento de 8 semanas puede ser suficiente para lograr la curación, se ha demostrado que el tratamiento durante 1 año es eficaz y bien tolerado, siempre que se sigan las recomendaciones de supervisión.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Todas las indicaciones

La eliminación renal de la ciclosporina es mínima y la disfunción renal no afecta su farmacocinética (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). No obstante, debido a su potencial nefrotóxico (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS), se recomienda una estricta vigilancia de la función renal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Todas las indicaciones)

Indicaciones distintas del trasplante

Los pacientes con disfunción renal, salvo aquellos con síndrome nefrótico, no deben recibir ciclosporina (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Precauciones adicionales en indicaciones distintas del trasplante). En pacientes con síndrome nefrótico y disfunción renal, la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

Disfunción hepática

La ciclosporina es objeto de un extenso metabolismo hepático. Su semivida terminal varía entre 6,3 horas en voluntarios sanos y 20,4 horas en pacientes con afecciones hepáticas graves (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). En los pacientes con disfunción hepática grave puede ser necesario reducir la dosis para mantener las concentraciones sanguíneas dentro de los límites recomendados (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Población pediátrica

La experiencia con la ciclosporina en niños sigue siendo escasa. En los ensayos clínicos han participado niños desde 1 año de edad que han recibido la posología normal de la ciclosporina sin problemas particulares. En varios ensayos clínicos, los niños han necesitado y tolerado dosis de ciclosporina (en mg/kg) más elevadas que los adultos. En niños no se puede recomendar el uso de Sandimmun Neoral para indicaciones distintas del trasplante, salvo en el síndrome nefrótico (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Precauciones adicionales en indicaciones distintas del trasplante).

Población geriátrica (pacientes mayores de 65 años)

Aunque es escasa la experiencia con la ciclosporina en los ancianos, no se han señalado problemas particulares después del uso de las dosis recomendadas.

En los ensayos clínicos sobre la ciclosporina oral en la artritis reumatoide, el 17,5% de los pacientes tenían 65 años o más. Estos pacientes mostraron una mayor probabilidad de presentar hipertensión sistólica durante el tratamiento, así como elevaciones $\geq$ 50% de la creatinina sérica con respecto a su nivel inicial después de 3 a 4 meses de tratamiento.

Los ensayos clínicos sobre la ciclosporina en pacientes trasplantados o con psoriasis no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos mayores de 65 años para poder determinar si su respuesta era diferente de la de sujetos más jóvenes. Otros estudios clínicos no identificaron diferencias de respuesta entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes. En general, la dosis debe seleccionarse con prudencia para las personas de edad avanzada, comenzando normalmente con una dosis situada en el extremo inferior del intervalo recomendado para tomar en cuenta la mayor frecuencia de alteraciones hepáticas, renales o cardíacas, enfermedades concomitantes y otros tratamientos coadministrados.

Cambio de Sandimmun por vía oral a Sandimmun Neoral

La información disponible indica que después del cambio de Sandimmun a Sandimmun Neoral en una proporción de 1:1, se obtienen concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina comparables. No obstante, en muchos pacientes pueden registrarse concentraciones máximas (C_{max}) más altas y una mayor exposición al medicamento (AUC). En un reducido porcentaje de pacientes, estos cambios son más pronunciados y pueden revestir una importancia clínica. Su magnitud depende en gran medida de la variancia individual de la absorción de la ciclosporina con el producto Sandimmun utilizado originalmente, cuya biodisponibilidad es extremadamente variable. Los pacientes con concentraciones mínimas variables o tratados con dosis muy altas de Sandimmun pueden ser personas que absorben mal o de manera irregular la ciclosporina (p.ej. pacientes con fibrosis quística, trasplante de hígado con colestasis o mala secreción biliar, los niños o algunos pacientes con trasplante renal); al cambiar a Sandimmun Neoral, tales personas pueden empezar a absorber normalmente el medicamento. Así, en esta población, el aumento de la biodisponibilidad de la ciclosporina después del cambio de Sandimmun a Sandimmun Neoral en una proporción de 1:1 puede ser mayor de lo que se observa generalmente. Por lo tanto, la dosis de Sandimmun Neoral debe ajustarse individualmente para reducirla hasta el nivel que produzca las concentraciones mínimas deseadas.

Cabe subrayar que, con Sandimmun Neoral, la absorción de la ciclosporina es menos variable y la correlación entre las concentraciones mínimas de ciclosporina y la exposición (AUC) es mucho más estrecha que con Sandimmun. De esta forma, las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina constituyen un parámetro más robusto y fiable para la supervisión del tratamiento.

Como el cambio de Sandimmun a Sandimmun Neoral puede implicar una mayor exposición al medicamento, deben seguirse las reglas descritas a continuación:

En pacientes trasplantados, el tratamiento con Sandimmun Neoral debe empezarse con la misma dosis diaria que se empleaba previamente con Sandimmun. Las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina deben medirse inicialmente de 4 a 7 días después del cambio a Sandimmun Neoral. Además, deben vigilarse los parámetros clínicos de seguridad como la creatinina sérica y la tensión arterial durante los 2 primeros meses después del cambio. Si las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina salen del intervalo terapéutico o si se deterioran los parámetros clínicos de seguridad, la dosis debe ajustarse en consecuencia.

En pacientes tratados para otras indicaciones diferentes del trasplante, el tratamiento con Sandimmun Neoral debe empezarse con la misma dosis diaria que se empleaba previamente con Sandimmun. Las concentraciones séricas de creatinina y la tensión arterial deben determinarse 2, 4 y 8 semanas después del cambio. Si las concentraciones séricas de creatinina o la tensión arterial son significativamente mayores que los niveles previos al cambio o si las concentraciones séricas de creatinina aumentan más de un 30 % respecto a los niveles previos al tratamiento con Sandimmun en más de una determinación, debe reducirse la dosis (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES - Precauciones

adicionales). En caso de toxicidad imprevista o de ineficacia de la ciclosporina, también deben controlarse las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina.

El cambio de una formulación oral de la ciclosporina a otra debe efectuarse con precaución y bajo supervisión médica. Al introducir la nueva formulación, se deben vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina para asegurarse de que alcancen los niveles previos al cambio.

Forma de administración

Cambio entre formulaciones orales de la ciclosporina

Administración oral

Las cápsulas Sandimmun Neoral deben tomarse enteras.

La solución oral Sandimmun Neoral debe diluirse de preferencia con zumo de naranja o de manzana; sin embargo, pueden emplearse otras bebidas, por ejemplo refrescos, según el gusto de cada persona. Justo antes de tomar la solución oral, ésta debe agitarse bien. Por su posible interferencia con el sistema enzimático dependiente del citocromo P450, debe evitarse la dilución con zumo de pomelo (véase el apartado INTERACCIONES). La jeringuilla no debe entrar en contacto con el diluyente. Para limpiar la jeringuilla, ésta no debe enjuagarse sino que debe limpiarse por fuera con un paño seco (véase el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN).

Administración intravenosa

Los tipos de envases adecuados para la solución de infusión se describen en el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y DE MANIPULACIÓN).

En vista del riesgo de anafilaxia (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), el concentrado Sandimmun para solución de infusión se reserva exclusivamente a pacientes trasplantados que no pueden tomar el medicamento por vía oral (p.ej. justo después de una intervención quirúrgica) o con posibles alteraciones de la absorción de formas orales debido a episodios de trastornos gastrointestinales. En tales casos se recomienda cambiar lo antes posible a la forma oral. Otra indicación aceptada del concentrado para solución de infusión es el tratamiento inicial de pacientes con trasplante de médula ósea.

El concentrado para solución de infusión debe diluirse a 1:20-1:100 con solución fisiológica normal o solución glucosada al 5% y administrarse por infusión intravenosa lenta durante alrededor de 2 a 6 horas.

El contenido de la ampolla debe administrarse inmediatamente después de abrirla. Las soluciones para infusión diluidas deben desecharse al cabo de 24 horas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Se han notificado interacciones entre la ciclosporina y numerosos medicamentos; a continuación figura una lista de los medicamentos cuya interacción con la ciclosporina está bien documentada y puede tener implicaciones clínicas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Interacciones que deben tenerse en cuenta

Se requiere precaución al coadministrar medicamentos ahorradores de potasio (p.ej. diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II) o medicamentos que contienen potasio, ya que pueden producirse aumentos importantes de las concentraciones séricas de potasio (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Después de la coadministración de ciclosporina y lercanidipino, se triplicó el AUC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de éste último, mientras que el AUC de la ciclosporina aumentó un 21%. Por lo tanto, se recomienda precaución al coadministrar la ciclosporina junto con el lercanidipino (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Debe tenerse precaución al asociar la ciclosporina con el **metotrexato** en la artritis reumatoide debido al riesgo de sinergia nefrotóxica (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Interacciones que aumentan o reducen las concentraciones de ciclosporina y que deben tenerse en cuenta

Se sabe que distintos fármacos aumentan o disminuyen las concentraciones de ciclosporina en el plasma o la sangre, generalmente mediante la inhibición o la inducción de enzimas que participan en el metabolismo de la ciclosporina, en particular la forma CYP3A4.

Si no se puede evitar la coadministración de medicamentos que se sabe que interactúan con la ciclosporina, deben seguirse estas recomendaciones básicas:

Pacientes trasplantados: determinaciones frecuentes de las concentraciones de ciclosporina y, de ser necesario, ajustes de la dosis, sobre todo durante la introducción o el retiro del medicamento coadministrado.

Indicaciones distintas del trasplante: es discutible la utilidad de vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina en estos pacientes pues no se ha definido perfectamente la relación entre las concentraciones sanguíneas y el efecto clínico. Si se coadministran medicamentos que se sabe que aumentan las concentraciones de ciclosporina, puede ser más adecuado valorar frecuentemente la función renal y vigilar de cerca los efectos secundarios de la ciclosporina, en lugar de medir las concentraciones sanguíneas.

Fármacos que reducen las concentraciones de ciclosporina

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina por vía intravenosa, rifampicina, octreotida, probucol, orlistat, *Hypericum perforatum* (hipérico o hierba de San Juan), ticlopidina, sulfinpirazona, terbinafina, bosentán.

Fármacos que elevan las concentraciones de ciclosporina

Antibióticos de la familia de los macrólidos (p.ej. eritromicina [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Precauciones especiales en la dermatitis atópica], azitromicina y claritromicina), ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales, danazol, metilprednisolona (dosis altas), alopurinol, amiodarona, ácido cólico y derivados, inhibidores de la proteasa, imatinib, colchicina, nefazodona.

Otras interacciones importantes

Interacciones con alimentos y bebidas

Se ha informado que la ingesta simultánea de zumo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Interacciones que provocan un aumento potencial de la nefrotoxicidad

Durante la coadministración de un medicamento que puede producir sinergia nefrotóxica, debe vigilarse de cerca la función renal (en particular la creatinina sérica). Si la disfunción renal es significativa, debe reducirse la dosis del medicamento coadministrado o considerarse otra opción terapéutica.

Debe tenerse precaución al utilizar la ciclosporina con otros medicamentos que producen una sinergia nefrotóxica tales como: aminoglucósidos (incl. gentamicina y tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprima (+ sulfametoxazol), antiinflamatorios no esteroideos (incl. diclofenaco, naproxeno, sulindaco), melfalán, antagonistas de los receptores H₂ de histamina (p.ej. cimetidina, ranitidina), metotrexato (véase el apartado "Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante").

Debe evitarse la coadministración con el tacrolímus debido al aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

Se ha determinado que la coadministración de diclofenaco y ciclosporina provoca un aumento significativo de la biodisponibilidad del diclofenaco, cuya consecuencia puede ser una disfunción renal reversible. El aumento de la biodisponibilidad del diclofenaco se debe muy probablemente a una reducción de su considerable efecto de primer paso. No se prevé un aumento de la biodisponibilidad de los antiinflamatorios no esteroideos con un efecto de primer paso limitado (p.ej., ácido acetilsalicílico) al administrarlos junto con la ciclosporina. En el caso de los antiinflamatorios no esteroideos con un importante metabolismo de primer paso (p.ej. diclofenaco), la dosis debe ser inferior a la que se utilizaría en pacientes no tratados con la ciclosporina.

En portadores de injertos se han notificado casos aislados de trastornos importantes pero reversibles de la función renal (con elevaciones consecuentes de la creatinina sérica) después de la coadministración de derivados del ácido fibrótico (p.ej. bezafibrato, fenofibrato). Por lo tanto, debe vigilarse de cerca la función renal de tales pacientes. En caso de trastorno grave de la función renal debe suspenderse la coadministración.

Interacción que provoca un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival

La administración concomitante de nifedipino y ciclosporina puede provocar un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival con respecto a la observada con la ciclosporina sola. Debe evitarse la coadministración del nifedipino en pacientes que desarrollan hiperplasia gingival como un efecto secundario de la ciclosporina (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Interacciones que provocan un aumento de las concentraciones de otros fármacos

La ciclosporina también es un inhibidor de la forma CYP3A4 y de la glucoproteína P (proteína transportadora de expulsión de fármacos) y puede elevar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados que son sustratos de las mismas.

La ciclosporina puede reducir la depuración de digoxina, colquicina, prednisolona, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), etopósido, aliskireno, bosentán o dabigatrán.

En varios pacientes que tomaban digoxina se observó una grave toxicidad digital en los días siguientes al inicio de la administración de la ciclosporina. También varios informes describieron la capacidad de la ciclosporina de potenciar los efectos tóxicos de la colquicina tales como miopatía y neuropatía, sobre todo en pacientes con disfunción renal. Si se utilizan digoxina o colquicina junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de la digoxina o la colquicina, y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

En la literatura médica y desde la comercialización del producto se han notificado casos de miotoxicidad que pueden incluir mialgia y adinamia, miositis y rabdomiólisis al coadministrar la ciclosporina con lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y, raramente, fluvastatina. Cuando se coadministran con la ciclosporina, debe reducirse la dosis de estas estatinas según las recomendaciones de la información de prescripción. Puede ser necesario suspender temporal o definitivamente el tratamiento con estatinas en pacientes que presentan signos o síntomas de miopatía o factores de riesgo que predisponen a lesiones renales graves, tales como insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis.

Si se utilizan *digoxina*, *colquicina* o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) junto con la ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de los fármacos, y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento

Se observaron elevaciones de la creatinina sérica en estudios que utilizaron el everolimus o el sirolimus asociados con dosis completas de ciclosporina para microemulsión. Este efecto suele ser reversible tras la reducción de la dosis de ciclosporina. El everolimus y el sirolimus sólo tuvieron una influencia mínima en la farmacocinética de la ciclosporina. La coadministración de ciclosporina aumenta significativamente las concentraciones sanguíneas de everolimus y sirolimus.

La ciclosporina puede elevar las concentraciones plasmáticas de repaglinida y, por consiguiente, el riesgo de hipoglucemia.

La coadministración de bosentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al bosentán y una disminución del 35% de la exposición a la ciclosporina (véase el párrafo “Fármacos que reducen las concentraciones de ciclosporina” del apartado INTERACCIONES, y el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Después de la coadministración de ciclosporina y aliskireno, la C_{max} (concentración plasmática máxima) del aliskireno aumentó aproximadamente 2,5 veces y su AUC aproximadamente 5 veces. No obstante, no se observaron modificaciones importantes del perfil farmacocinético de la ciclosporina (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La coadministración de dabigatrán y ciclosporina da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán porque la ciclosporina inhibe la P-gp (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Habida cuenta del estrecho índice terapéutico del dabigatrán, una elevación de la concentración plasmática puede aumentar el riesgo hemorrágico.

La administración de dosis repetidas de ambrisentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al ambrisentán, mientras que la exposición a la ciclosporina aumentó solo marginalmente (alrededor de un 10%).

Tras la coadministración por vía intravenosa de antibióticos de la familia de las antraciclinas (p.ej. doxorubicina, mitoxantrona, daunorubicina) y dosis muy elevadas de ciclosporina en pacientes con cáncer, se observó un aumento significativo de la exposición a las antraciclinas.

Interacciones que provocan una disminución de las concentraciones de otros fármacos

La coadministración de ciclosporina y micofenolato sódico o micofenolato mofetilo en pacientes trasplantados puede reducir la exposición media al ácido micofenólico en un 20% - 50% en comparación con otros inmunodepresores. Debe tenerse en cuenta esta información cuando se coadministren estos fármacos.

La coadministración de una dosis única de ciclosporina (200 o 600 mg) con una dosis única de eltrombopag (50 mg) redujo el AUC(0-8) plasmática del eltrombopag en un 18%-24% y la C_{máx} en un 25%-39%. Esta disminución de la exposición no se considera clínicamente trascendente

Uso en Embarazo y lactancia:

Mujeres en edad de procrear

No hay recomendaciones especiales para las mujeres en edad de procrear.

Resumen de los riesgos

No se han llevado a cabo estudios clínicos comparativos o adecuados en mujeres embarazadas tratadas con ciclosporina. La experiencia desde la comercialización y las fuentes bibliográficas han aportado bastantes datos sobre el uso de ciclosporina en pacientes embarazadas. Las mujeres embarazadas que reciben tratamientos inmunodepresores después de un trasplante, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están expuestas a un riesgo de parto prematuro (antes de 37 semanas) . Los datos no han demostrado una mayor incidencia de abortos espontáneos, defectos congénitos graves o eventos maternos en comparación con las tasas observadas en la población general (véase Datos en seres humanos).

Los estudios del desarrollo embriofetal en ratas y conejos con ciclosporina han mostrado toxicidad embriofetal con dosis inferiores a la dosis humana máxima recomendada (DHMR) según la superficie corporal (véase Datos en animales).

Por consiguiente, no debe administrarse Sandimmun Neoral durante el embarazo, a no ser que los beneficios previstos para la madre justifiquen los posibles riesgos para el feto. El contenido de etanol también debe tenerse en cuenta en las mujeres embarazadas (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Datos en seres humanos

El National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) ha publicado datos donde se describen los desenlaces del embarazo en receptoras de trasplante de riñón (482), hígado (97) y corazón (43) tratadas con ciclosporina. Los datos indicaron embarazos exitosos con una tasa de nacidos vivos del 76%, el 76,9% y el 64% en receptoras de trasplante renal, hepático y cardíaco, respectivamente. Se notificó parto prematuro (<37 semanas) en el 52%, el 35% y el 35% de las receptoras de trasplante renal, hepático y cardíaco, respectivamente.

Las tasas de abortos espontáneos y de anomalías congénitas graves fueron equiparables a las observadas en la población general. No puede establecerse un efecto directo de la ciclosporina sobre la hipertensión, la preeclampsia, las infecciones o la diabetes maternas, dadas las limitaciones inherentes a los registros y a la notificación de seguridad desde la comercialización.

En niños expuestos a la ciclosporina *in utero* se ha hecho una cantidad limitada de observaciones hasta la edad de aproximadamente 7 años. Estos niños mostraron una función renal y una tensión arterial normales.

Datos en animales

Se dispone de tres estudios de desarrollo embrionario (dos de administración oral y uno de administración intravenosa) en ratas. En los estudios del desarrollo embrionario con administración oral, se administró ciclosporina a ratas preñadas en dosis de 10, 17, 30, 100 y 300 mg/kg/día o de 4, 10 y 25 mg/kg/día desde el día de gestación (DG) 6 hasta el día 15 o desde el DG 7 hasta el día 17, respectivamente. Se observó toxicidad materna caracterizada por mortalidad, signos clínicos de toxicidad y disminución del aumento de peso corporal con dosis de 30 mg/kg/día o superiores. La ciclosporina fue embriotóxica y fetotóxica, como lo indica el aumento de la mortalidad embrionaria y la reducción del peso fetal junto con retrasos en la formación del esqueleto en ratas con dosis de 25 mg/kg/día o superiores. Además, se observó comunicación interventricular en los fetos con dosis de 25 mg/kg/día. La dosis máxima sin efecto observado (NOEL) en las madres y los fetos fue de 17 mg/kg/día (por debajo de la DHMR según la superficie corporal) después de la administración oral. En el otro estudio de administración oral, la NOEL para las madres y los fetos fue de 10 y 4 mg/kg/día (por debajo de la DHMR según la superficie corporal), respectivamente. En el estudio del desarrollo embrionario con administración i.v., las ratas recibieron 3, 6 y 12 mg/kg/día de ciclosporina del DG 7 al 17. Se observó un aumento de las pérdidas posimplantatorias con dosis de 12 mg/kg/día, así como comunicación interventricular en los fetos con dosis de 6 mg/kg/día o superiores. La NOEL para las madres y los fetos fue de 6 y 3 mg/kg/día (por debajo de la DHMR según la superficie corporal), respectivamente, después de la administración i.v.

En conejos, la ciclosporina se administró por vía oral en dosis de 10, 30, 100 o 300 mg/kg/día desde el DG 6 hasta el DG 18. Con dosis de 100 mg/kg/día o más, se observó una reducción del aumento de peso corporal de las madres, y con dosis de 300 mg/kg/día se produjeron abortos.

Con dosis de 100 mg/kg/día o superiores, se observó toxicidad materna, embriotoxicidad y fetotoxicidad, como lo indica el aumento de la mortalidad prenatal y posnatal y la reducción del peso fetal junto con retrasos en la formación del esqueleto. La NOEL para las madres y los fetos fue de 30 mg/kg/día (por debajo de la DHMR según la superficie corporal).

En dos estudios de investigación publicados con conejas preñadas expuestas a ciclosporina (10 mg/kg/día por vía subcutánea) durante la gestación, se observó toxicidad materna (reducción del aumento de peso corporal) y cambios renales en las crías y las madres (reducción del número de nefronas, hipertrofia renal, hipertensión sistémica e insuficiencia renal progresiva). Se observó un aumento de las resorpciones fetales y una disminución del número de crías vivas y del peso de las crías.

En un estudio del desarrollo perinatal y posnatal en ratas, se administró ciclosporina (5, 15 o 45 mg/kg/día) por vía oral a ratas preñadas desde el día 15 de gestación hasta el final de la lactancia. Con la dosis de 45 mg/kg/día (por debajo de la DHMR según la superficie corporal), se observó un aumento de la mortalidad prenatal y posnatal de las crías y una reducción del aumento de peso corporal de las crías supervivientes. La ciclosporina en dosis de hasta 15 mg/kg/día (por debajo de la DHMR según la superficie corporal) no afectó al embarazo ni al desarrollo prenatal y posnatal de las crías.

Lactancia

Resumen de los riesgos

La ciclosporina pasa a la leche materna. Las madres que reciben Sandimmun Neoral no deben amamantar. Dado que Sandimmun Neoral puede causar graves reacciones adversas en el recién nacido o lactante amamantado, debe decidirse entre suspender la lactancia o abstenerse de usar el medicamento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el recién nacido o lactante y la importancia del medicamento para la madre.

El cociente de las concentraciones de ciclosporina en la leche y la sangre de la madre fue de 0,17 a 1,4. Teniendo en cuenta la ingesta de leche del lactante, la dosis máxima estimada de ciclosporina ingerida por el lactante alimentado exclusivamente con leche materna fue de aproximadamente el 2% de la dosis ajustada según el peso materno.

El contenido de etanol de las formulaciones de Sandimmun Neoral también debe tenerse en cuenta (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Mujeres y varones con capacidad de procrear.

Mujeres

No hay recomendaciones especiales para las mujeres con posibilidad de quedar embarazadas.

Fecundidad

Son escasos los datos sobre el efecto de la ciclosporina en la fecundidad humana. No se ha demostrado una alteración de la fecundidad en ratas macho ni hembra con dosis de hasta 5 mg/kg/día (por debajo de la DHMR según la superficie corporal)

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Sandimmun Neoral puede causar trastornos neurológicos y visuales (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Se debe actuar con cautela cuando se conduzca un vehículo a motor o se utilicen máquinas. No se han llevado a cabo estudios de los efectos de Sandimmun Neoral sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

La DL50 oral de la ciclosporina es de 2329 mg/kg en ratones, 1480 mg/kg en ratas y > 1000 mg/kg en conejos, mientras que la DL50 intravenosa es de 148 mg/kg en ratones, 104 mg/kg en ratas y 46 mg/kg en conejos.

Síntomas

La experiencia es limitada en materia de sobredosis agudas de ciclosporina. Se han tolerado dosis orales de hasta 10 g (aproximadamente 150 mg/kg), con consecuencias clínicas relativamente leves tales como vómito, somnolencia, cefalea, taquicardia y, en algunos pacientes, disfunción renal moderada y reversible. No obstante, se han notificado síntomas de intoxicación grave después de la administración parenteral accidental de una sobredosis de ciclosporina a recién nacidos prematura.

Tratamiento

En todos los casos de sobredosis deben emprenderse medidas generales de apoyo y administrar un tratamiento sintomático. La émesis forzada y el lavado gástrico pueden ser útiles en las primeras horas siguientes a la ingestión. La ciclosporina no es dializable de forma significativa y tampoco puede eliminarse por hemoperfusión con carbón.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L04AA01

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes inmunosupresores, Agentes inmunosupresores selectivos.

La ciclosporina (también denominada ciclosporina A) es un polipéptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos. Es un potente inmunodepresor que en animales prolonga la supervivencia de alotrasplantes de piel, corazón, riñón, páncreas, médula ósea, intestino delgado o pulmón. Los estudios sugieren que la ciclosporina inhibe la aparición de reacciones

celulares tales como reacciones inmunitarias del aloinjerto, hipersensibilidad cutánea retardada, encefalomiелitis alérgica experimental, artritis por adyuvante de Freund, enfermedad injerto contra huésped (EICH) y producción de anticuerpos dependiente de las células T. A nivel celular, inhibe la producción y la liberación de linfocinas, lo cual incluye la interleucina 2 (factor de crecimiento de células T, TCGF). La ciclosporina parece bloquear los linfocitos en reposo en la fase G0 a G1 del ciclo celular, e inhibir la liberación de linfocinas por las células T activadas, provocada por antígenos.

El conjunto de la información disponible sugiere que la ciclosporina ejerce una acción específica y reversible en los linfocitos. A diferencia de los medicamentos citostáticos, no reduce la hematopoyesis y no altera el funcionamiento de los fagocitos. Los pacientes tratados con Sandimmun Neoral son menos propensos a las infecciones que los que reciben otros tratamientos inmunodepresores.

En el ser humano se han logrado trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea utilizando la ciclosporina para la prevención y el tratamiento del rechazo y de la EICH. La ciclosporina se ha empleado con éxito en receptores de trasplantes de hígado tanto positivos como negativos para el virus de la hepatitis C (HCV). También se han demostrado efectos beneficiosos pronunciados del tratamiento con Sandimmun Neoral en una gran variedad de afecciones de origen autoinmunitario comprobado o presunto.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Sandimmun Neoral ofrece una relación más lineal entre la dosis y la exposición a la ciclosporina (AUCB), tiene un perfil de absorción más uniforme y es menos sensible a la ingesta de alimentos y al ritmo circadiano que Sandimmun. Estas propiedades combinadas dan lugar a una menor variabilidad de la farmacocinética de la ciclosporina en un mismo paciente y a una correlación más estrecha entre la concentración mínima y la exposición (AUCB). Gracias a estas ventajas adicionales, ya no es necesario tomar en cuenta el horario de comidas para programar la administración de las dosis de Sandimmun Neoral. Además, durante el tratamiento de mantenimiento, Sandimmun Neoral produce una exposición más uniforme a la ciclosporina a lo largo del día y de un día a otro.

Las cápsulas de gelatina blanda y la solución oral Sandimmun Neoral son bioequivalentes. La información disponible indica que después del cambio de Sandimmun a Sandimmun Neoral en una proporción de 1:1, las concentraciones sanguíneas mínimas son comparables y permanecen dentro de los límites terapéuticos. Con respecto a Sandimmun (que alcanza concentraciones sanguíneas máximas en 1 a 6 horas), Sandimmun Neoral se absorbe más rápidamente (t_{max} aproximadamente 1 hora antes y C_{max} media 59% mayor) y presenta en promedio una biodisponibilidad 29% mayor.

La ciclosporina se distribuye ampliamente fuera de la sangre. En la sangre, se distribuye de la siguiente manera: 33-47% en el plasma, 4-9% en los linfocitos, 5-12% en los granulocitos y 41-58% en los eritrocitos. En el plasma, alrededor del 90 % del medicamento se une a las proteínas, sobre todo las lipoproteínas.

La ciclosporina es objeto de una extensa biotransformación que da lugar a unos 15 metabolitos. No hay una única vía metabólica principal. La eliminación se realiza principalmente por la vía biliar y sólo el 6% de la dosis oral se elimina en la orina y apenas el

0,1% se elimina en la orina en forma intacta.

Los datos relativos a la semivida de eliminación terminal de la ciclosporina muestran una gran variabilidad según el ensayo utilizado y la población examinada. La semivida terminal varió de 6,3 horas en voluntarios sanos a 20,4 horas en pacientes con graves enfermedades hepáticas (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal terminal, tras una infusión intravenosa de 3,5 mg/kg durante 4 horas, la media de las concentraciones sanguíneas máximas alcanzadas fue de 1800 ng/ml (entre 1536 y 2331 ng/ml). La media del volumen distribución (V_{dss}) fue de 3,49 l/kg y la depuración sistémica de 0,369 l/h/kg, es decir,

aproximadamente dos tercios de la depuración sistémica media (0,56 l/kg) de pacientes con función renal normal. La disfunción renal no tuvo ningún efecto en la eliminación de la ciclosporina.

Disfunción hepática

En un estudio realizado en pacientes con enfermedad hepática grave (cirrosis confirmada con biopsia), la semivida terminal fue de 20,4 horas (entre 10,8 y 48,0 horas frente a un intervalo de 7,4 a 11,0 horas en sujetos sanos).

ENSAYOS CLÍNICOS

Trasplantes

Trasplante de órgano sólido

La eficacia de la ciclosporina se ha demostrado en 13 ensayos clínicos mundiales que evaluaron los porcentajes de éxito del trasplante utilizando ciclosporina y otros inmunodepresores de referencia. Tales ensayos se llevaron a cabo en distintas regiones del mundo (Europa, Australia y América del Norte). Algunos de ellos incluyeron la evaluación de alotrasplantes de diferentes órganos sólidos como riñón, hígado, corazón, corazón y pulmón combinados, pulmón o páncreas. En los ensayos clínicos, la dosis de ciclosporina empleada en los pacientes trasplantados varió de 10 a 25 mg/kg al día para el tratamiento inicial y de 6 a 8 mg/kg al día para el tratamiento de mantenimiento (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Las Tablas 3 a 7a continuación presentan estos ensayos clínicos.

Trasplante de riñón y de páncreas

La Tabla 3 presenta los ensayos clínicos en los que participaron principalmente pacientes receptores de un trasplante de riñón, mientras que la Tabla 4 presenta los que se llevaron a cabo exclusivamente en pacientes con trasplante renal. La Tabla 3 también incluye pacientes con trasplante de páncreas. Los ensayos clínicos que figuran en estas tablas confirman que la ciclosporina asociada con corticoesteroides constituyen un tratamiento eficaz en el trasplante renal. La supervivencia del injerto a 1 año mejoró de manera significativa con la ciclosporina frente al tratamiento de control.

Tabla 3 Trasplante de órgano sólido: ensayos clínicos europeos y ensayo clínico australiano

Número del ensayo / País Características del ensayo Órgano (N)		
Ensayo No. 1	Ensayo No.2	Monocéntrico
Cambridge, Reino Unido	Australia	CsA comparada con controles históricos tratados con AZA+CS

Monocéntrico,
aleatorizado

Riñón (63) Hígado
(7) Páncreas (10)
Incluye:

CsA comparada con
AZA+CS
+ALG

Riñón /Páncreas (7) Riñón
/ Hígado (1) Páncreas/
Hígado (1)
Riñón

(total = 29;

ciclosporina = 14)

Número del ensayo / País	Características del ensayo	Órgano (N)
Ensayo No.3	Multicéntrico, aleatorizado	Riñón
Ensayo multicéntrico europeo	CsA comparada con AZA+Pred	(total = 232)
	Monocéntrico	Riñón (20)
Ensayo No.4	CsA (4 pacientes)	
Suecia	CsA + Pred (16) comparadas con control histórico	
	Multicéntrico	
		Riñón
	CsA comparada con	
Ensayo No. 5	AZA+MP	(9)
	y conCsA IV+ MP	(32)
Finlandia		(32)
CsA: ciclosporina; AZA: azatioprina; CS: corticoesteroides; ALG: globulina antilinfocítica; Pred: prednisona;		
MP: metilprednisolona; IV: por vía intravenosa; N: Número de pacientes.		

Tabla 4 Trasplante de órgano sólido: ensayos clínicos norteamericanos

Número del ensayo / País	Características del ensayo	Órgano (N)
	Ensayo No. 5	
Ensayo No. 2	EE.UU.	Grup o I:
EE.UU.		CsA ^a + DT
	Ensayo No. 7	Grup o II:
	EE.UU.	CsA ^b
		Grup o III:
		CsA ^c
		Todos los pacientes recibieron CS

CsA +
dosis baja
de Pred
comparad
as con
AZA+ ATG

Riñón

Grupo I: 12

Grupo II: 20

CsA +
CS+
diuréti
cos
compa
rados
con
AZA+
CS+
diuréti
cos

Grupo III: 34

Riñón

(total = 98 ; CsA = 47)

Riñón

(total = 27; CsA = 14)

Número del ensayo / País	Características	del	ensayo	Órgano	(N)
Ensayo No. 15	Aleatorizado, enmascaramiento		sin Riñón		(total = 41; CsA = 21)
EE.UU.	CsA+Pred comparadas con AZA+Pred Aleatorizado				
	CsA			Riñón	
Ensayo multicéntrico canadiense	comparada con				(total = 209; CsA = 103)
	AZA + CS				

DT: drenaje torácico; CsA: ciclosporina; CS: corticoesteroides; Pred: prednisona; ATG: globulina antitimocítica; AZA: azatioprina;

^a CsA administrada en forma de una dosis única el día del trasplante y posteriormente;

^b CsA administrada de 2 a 30 días antes del trasplante, sin drenaje torácico;

^c CsA administrada en forma de una dosis única el día del trasplante y posteriormente, sin drenaje torácico

Además de los ensayos clínicos anteriores en pacientes con trasplante renal, se llevaron a cabo dos ensayos clínicos para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la formulación de Sandimmun Neoral. Estos 2 ensayos (Tabla 5), en los que Sandimmun se reemplazó por Sandimmun Neoral en una proporción de 1:1, se basaron en la concentración mínima en el estado de equilibrio para demostrar que dosis de Sandimmun Neoral comparables a las de Sandimmun dieron lugar a valores de C_{max} y AUC más elevados.

Tabla 5 Ensayos clínicos de seguridad y tolerabilidad en el trasplante renal

Número ensayo	del Título	y	diseño	Número	de	pacientes
------------------	------------	---	--------	--------	----	-----------

OLM 102 Ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado, con 1:1, comparados con pacientes doble enmascaramiento y con grupos paralelos, sobre la que siguieron recibiendo SIM. seguridad y la tolerabilidad de SIM Neoral en receptores de trasplantes renales ESTABLES tras el cambio de SIM a SIM Neoral en una proporción de

45 pacientes

Número de ensayo	Título y diseño	Número de pacientes	con la	Total:	86	pacientes
------------------	-----------------	---------------------	--------	--------	----	-----------

OLM 103 Ensayo aleatorizado, controlado doble (45 cambiaron a SIM Neoral)
enmascaramiento, sobre la seguridad y la tolerabilidad de SIM
Neoral en receptores de un primer trasplante renal

SIM: Sandimmun; SIM Neoral: Sandimmun Neoral

Trasplante de hígado

En el trasplante de hígado (véase la Tabla 6), los ensayos clínicos demostraron que el porcentaje de supervivencia a 1 año fue mayor en el grupo de la ciclosporina que en controles históricos que habían recibido regímenes inmunodepresores.

La mayoría de los trece decesos se atribuyeron a complicaciones quirúrgicas, infecciones agudas (que se desarrollaron generalmente durante el periodo inmediatamente posterior al trasplante y que pudieron ser causadas por el procedimiento de procuración y conservación del órgano) o a una recidiva de la enfermedad original.

Los episodios de rechazo agudo generalmente se controlaron mediante un aumento de la dosis de corticoesteroides. Se observaron varios episodios de nefrotoxicidad que se resolvieron tras la reducción de la dosis de ciclosporina. Los ensayos clínicos demostraron que el tratamiento con ciclosporina y corticoesteroides ofrece ventajas considerables sobre la terapia convencional con azitromicina y corticoesteroides.

Tabla 6 Trasplante de órgano sólido: ensayos clínicos sobre el trasplante de hígado

Número del estudio	Diseño	Órgano (N)	Supervivencia del paciente / injerto
País			
Ensayo No. 4	Un solo grupo	Hígado (14)	71% (CsA)
EE.UU.	CsA +CS comparados con controles históricos con DT		32% (controles históricos)
Ensayo No. 14	Un solo grupo	Hígado 26 (17 adultos, 9 niños)	
	CsA +CS comparados con controles históricos		
64% frente al			
EE.UU.			
32% (controles históricos)			

CsA: ciclosporina; CS: corticoesteroides; DT: drenaje torácico

Trasplante de corazón y trasplante combinado de corazón y pulmón

En el trasplante de corazón, los ensayos clínicos demostraron que los porcentajes de supervivencia a 1 año y a 18 meses fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con la ciclosporina que en el grupo de control. Diez de los 28 pacientes receptores de un trasplante de corazón no sufrieron episodios de rechazo después del trasplante.

En el trasplante combinado de corazón y pulmón, el porcentaje de supervivencia a un año alcanzó el 67% en los pacientes tratados con la ciclosporina.

Tanto en el trasplante de corazón como en el trasplante combinado de corazón y pulmón, los presuntos episodios de hepatotoxicidad y nefrotoxicidad se controlaron mediante una reducción de la dosis de ciclosporina. Se observaron infecciones pulmonares graves, cuya mayoría fue tratada con éxito.

A continuación, la Tabla 7 resume los resultados de los ensayos clínicos que se llevaron a cabo en pacientes con trasplante de corazón o de corazón y pulmón.

Tabla 7 Trasplante de órgano sólido: ensayos clínicos sobre el trasplante de corazón y de corazón y pulmón

Número del estudio	Diseño	Órgano (N)	Supervivencia de pacientes a 1 año
Ensayo No. 9 EE.UU.	CsA+Pred+ ATG comparadas con controles históricos (AZA+CS+ATG)	Corazón (28) Corazón y pulmón (6)	76% frente al 62% 67%
Ensayo No. 99 EE.UU.	Ensayo piloto CsA + Pred	Corazón (12)	67%

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

Trasplante de médula ósea

Ocho ensayos clínicos realizados en Europa y América del Norte en los que participaron

227 pacientes demostraron la eficacia de Sandimmun en el trasplante de médula ósea (TMO). Siete ensayos clínicos investigaron la prevención de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y uno el tratamiento de la EICH aguda. Cinco centros europeos (EU 1-5) y un centro estadounidense (US 6) llevaron a cabo ensayos clínicos no aleatorizados, sin enmascaramiento, sobre la prevención de la EICH. Se efectuó un ensayo clínico aleatorizado (US 3) sobre la prevención de la EICH y un ensayo aleatorizado (US 11) sobre el tratamiento de la EICH aguda. Seis pacientes del ensayo US 6 recibieron ciclosporina en un intento de revertir la EICH aguda grave (grados III-IV). Dichos pacientes no habían sido tratados anteriormente con la ciclosporina y la EICH era refractaria a otros tratamientos. Los resultados de estos ensayos clínicos se compararon con los del tratamiento con el metotrexato (MTX) en ensayos clínicos sobre la prevención de la EICH (controles históricos de los ensayos sin enmascaramiento) y con los del tratamiento con corticoesteroides en el ensayo sobre el tratamiento de la EICH. Dichos estudios incluyeron a 227 pacientes con TMO, de los cuales 204 recibieron un tratamiento para la prevención de la EICH y 23 para la EICH confirmada. En estos ensayos clínicos hubo un total de 20 pacientes con incompatibilidad HLA (antígenos leucocitarios humanos).

La dosis de ciclosporina varió entre los diferentes ensayos. Para la prevención de la EICH, la dosis habitual fue de 12,5 mg/kg/día. No obstante, varios centros europeos comenzaron el tratamiento con una dosis mayor (20-25 mg/kg/día) durante los primeros días, para luego reducirla progresivamente hasta 12,5 mg/kg/día. La mayoría de los centros mantuvieron la dosis constante y comenzaron a reducirla progresivamente a lo largo de varios meses, retirando el tratamiento generalmente después de 4 a 6 meses. La dosis de ciclosporina empleada para el tratamiento de la EICH fue de aproximadamente 15 mg/kg/día. Ésta se redujo progresivamente y se retiró al cabo de unos 6 meses. La ciclosporina se administró generalmente una o dos veces al día, aunque en un centro se administró tres veces al día. En la mayoría de los ensayos, cuando se utilizaba la formulación intravenosa de la ciclosporina, se administraba aproximadamente 1/3 de la dosis oral.

Los resultados de eficacia de los ensayos europeos mostraron una reducción de la intensidad y quizás de la frecuencia de la EICH. La supervivencia a 1 año de todos los pacientes con injertos compatibles tratados con la ciclosporina fue de aproximadamente el 70%. En los controles históricos tratados con MTX, la cifra correspondiente fue de tan sólo el 52%. La tasa de mortalidad asociada con la EICH fue del 8% (10 de 132 pacientes),

es decir, muy inferior a la observada anteriormente con el MTX en pacientes con injertos compatibles (tasa de mortalidad > 25%). Los resultados de eficacia de los ensayos estadounidenses confirman los resultados europeos y muestran que la ciclosporina es al menos tan eficaz y probablemente más que el MTX para la prevención de la EICH en el trasplante de médula ósea, puesto que se asocia con un tiempo significativamente más corto hasta la prensión del injerto y un riesgo relativo de alrededor del 50% de desarrollar una EICH superior a los grados II o III ($p = \text{NS}$). El ensayo US 6 también demostró que la ciclosporina revirtió la EICH aguda grave (grados III-IV) en pacientes que no habían sido tratados anteriormente con la ciclosporina y que eran resistentes a otros tratamientos.

Otras indicaciones distintas del trasplante

Uveítis endógena, incluido el síndrome de Behçet

La eficacia de la ciclosporina se demostró en 11 ensayos clínicos no controlados, sin enmascaramiento, que se llevaron a cabo en Europa, EE.UU., Japón, África y Asia y que incluyeron a 242 pacientes con uveítis endógena, en cuya mayoría había fracasado la terapia convencional o había provocado reacciones adversas inaceptables. En 4 ensayos clínicos controlados y enmascarados que se efectuaron en Israel, Japón, los Países Bajos y EE.UU., 202 pacientes fueron aleatorizados entre el tratamiento con la ciclosporina (97 pacientes), la terapia convencional (prednisolona, clorambucilo, colquicina) (92 pacientes) o un placebo (13 pacientes). De los 339 pacientes tratados con la ciclosporina, 161 tenían un diagnóstico de uveítis de Behçet y los 178 restantes tenían predominantemente uveítis intermedia o posterior no infecciosa. Los ensayos incluyeron a 201 varones y 138 mujeres, con un promedio de edad de 35,8 años. La mayoría de los pacientes tratados con la ciclosporina recibieron una dosis de carga inicial de 5 a 10 mg/kg/día seguida de una reducción de la dosis en función de la actividad inflamatoria ocular y de la tolerabilidad. La variable principal que se utilizó con mayor frecuencia durante el programa clínico fue la mejoría de la agudeza visual con respecto a la situación inicial, mientras que para el síndrome de Behçet se utilizó la incidencia de ataques oculares. Más del 60% de los pacientes tratados con la ciclosporina consiguieron una mejoría de la agudeza visual después de 3 y 6 meses de tratamiento frente a la situación inicial. El factor inicial que limitó la mejoría en la mayoría de los pacientes restantes (40%) fueron cambios irreversibles asociados con el proceso patológico antes de que se iniciara el tratamiento con la ciclosporina. La incidencia de ataques oculares en pacientes con uveítis de Behçet disminuyó de manera significativa ($p=0.001$) con la ciclosporina comparada con la colquicina.

Síndrome nefrótico

La eficacia de Sandimmun se demostró en 4 ensayos clínicos controlados y aleatorizados y en 5 ensayos no controlados. El análisis de los resultados se efectuó tras combinar los datos de los nueve ensayos (tanto controlados como no controlados)

Fue necesario interrumpir prematuramente dos ensayos clínicos multicéntricos controlados con placebo, con doble enmascaramiento (9515 y 9516) y un ensayo multicéntrico que comparaba la ciclosporina con la ciclofosfamida en pacientes corticorresistentes (9508), por la falta de pacientes dispuestos a recibir un placebo o un fármaco citostático.

En un ensayo denominado OL 03 se llevó a cabo una recopilación retrospectiva de datos de pacientes tratados con la ciclosporina.

Los adultos y niños incluidos en los ensayos eran principalmente pacientes corticorresistentes o corticodependientes o pacientes con signos de toxicidad por corticoesteroides que requerían otra opción terapéutica.

Los ensayos controlados incluyeron a 47 pacientes, de los cuales 43 eran niños (definidos como pacientes menores de 16 años de edad). Estos pacientes padecían glomeruloesclerosis segmentaria focal (GSSF), nefropatía de cambios mínimos (NCM) o

glomérulonefritis membranosa (GM) y eran corticodependientes o corticorresistentes. Además, se estudió a 24 pacientes adultos con nefropatía por IgA (enfermedad de Berger, que puede acompañarse de síndrome nefrótico y que es particularmente frecuente en los pacientes de origen asiático). Los ensayos compararon la ciclosporina con la ciclofosfamida (OL9511), con el clorambucilo (OL9505), con un placebo (OL9509) o con “ningún tratamiento” o un tratamiento paliativo (OL9510).

Los ensayos no controlados incluyeron a 361 pacientes adultos y 178 niños (de 1 a 17 años de edad) con síndrome nefrótico tipo GSSF, NCM o GM que eran corticodependientes o corticorresistentes. Además, incluyeron a 9 adultos y 27 niños con síndrome nefrótico tipo GSSF o NCM frecuentemente recidivantes.

De los 9 ensayos clínicos descritos en este documento, siete incluyeron a pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad. Un ensayo controlado (OL9505) y uno no controlado (OL9504) se llevaron a cabo exclusivamente en la población pediátrica. Un total de 398 niños (319 tratados con la ciclosporina) participaron en estos ensayos clínicos.

Los resultados de eficacia y seguridad de los ensayos que incluyeron a niños fueron similares a los obtenidos en la población adulta. La mayoría de los pacientes corticodependientes consiguieron una remisión completa.

La eliminación de la ciclosporina depende de la edad de los pacientes; los niños eliminan el fármaco más rápidamente que los adultos (basándose en el peso corporal), por lo que necesitan dosis más elevadas por kilogramo de peso corporal para alcanzar concentraciones sanguíneas del fármaco similares a las de adultos (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Artritis reumatoide

La eficacia de Sandimmun Neoral en el tratamiento de la artritis reumatoide grave se evaluó en 5 ensayos clínicos en los que participaron 728 pacientes tratados con la ciclosporina y 273 pacientes que recibieron un placebo.

Los resultados se resumen en forma de porcentajes de “respuesta” en cada grupo tratado, definiendo la respuesta como el hecho de haber terminado el ensayo clínico con una mejoría del 20% en el número de articulaciones sensibles e hinchadas, y una mejoría del 20% en 2 de las siguientes 4 variables (evaluación global del investigador, evaluación global del paciente, discapacidad y velocidad de sedimentación eritrocitaria [VSE]) en los ensayos 651 y 652, y en 3 de las siguientes 5 variables (evaluación global del investigador, evaluación global del paciente, discapacidad, evaluación del dolor con una escala visual analógica y velocidad de sedimentación eritrocitaria [VSE]) en los ensayos 2008, 654 y 302.

El ensayo 651 incluyó a 264 pacientes con artritis reumatoide (AR) activa y al menos 20 articulaciones afectadas que no habían respondido al tratamiento con uno o varios medicamentos utilizados comúnmente para la AR, aplicando una aleatorización con una proporción de 3:3:2 entre tres grupos que recibieron, respectivamente: (1) 2,5-5 mg/kg/día de ciclosporina, (2) 7,5-15 mg de metotrexato por semana, o (3) placebo. El tratamiento duró 24 semanas. La dosis media de ciclosporina en la última visita fue de 3,1 mg/kg/día (véase la Figura 1).

El ensayo 652 incluyó a 250 pacientes con AR y más de 6 articulaciones sensibles o dolorosas que no habían respondido al tratamiento con uno o varios medicamentos utilizados comúnmente para la AR. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 3:3:2 entre los siguientes grupos: (1) 1,5-5 mg/kg/día de ciclosporina, (2) 2,5-5 mg/kg/día de ciclosporina, y (3) placebo. El tratamiento duró 16 semanas. En el grupo 2, la dosis media de ciclosporina en la última visita fue de 2,92 mg/kg/día (véase la Figura 1).

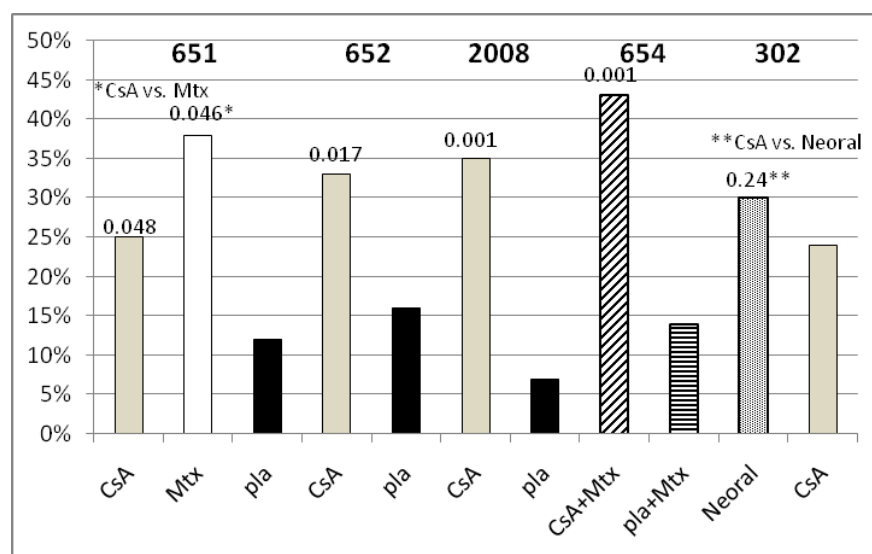
El ensayo 2008 incluyó a 144 pacientes con AR activa y más de 6 articulaciones afectadas que no habían respondido al tratamiento con ácido acetilsalicílico y oro o penicilamina. Los

pacientes fueron aleatorizados entre dos grupos: (1) 2,5-5 mg de ciclosporina ajustando la dosis después del primer mes hasta alcanzar las concentraciones mínimas deseadas, o (2) placebo. El tratamiento duró 24 semanas. La dosis media de ciclosporina en la última visita fue de 3,63 mg/kg/día (véase la Figura 1).

El ensayo 654 incluyó a 148 pacientes que seguían teniendo 6 o más articulaciones afectadas a pesar del tratamiento con las dosis máximas toleradas de metotrexato durante un periodo de tres meses o más. Los pacientes continuaron tomando la misma dosis de metotrexato y fueron aleatorizados entre dos grupos que recibieron, además, uno de los siguientes tratamientos: (1) 2,5 mg/kg/día de ciclosporina con aumentos de la dosis de 0,5 mg/kg/día al cabo de 2 y 4 semanas si no había signos de toxicidad y aumentos adicionales de 0,5 mg/kg/día después de 8 y 16 semanas si se había conseguido una reducción <30% del número de articulaciones afectadas sin toxicidad importante; las reducciones de la dosis podían efectuarse en cualquier momento en caso de toxicidad; o (2) placebo. El tratamiento duró 24 semanas. La dosis media de ciclosporina en la última visita fue de 2,8 mg/kg/día (entre 1,3 y 4,1 mg/kg/día) (véase la Figura 1).

El ensayo 302 incluyó a 299 pacientes con AR activa grave, el 99% de los cuales eran resistentes o intolerantes a uno o varios medicamentos utilizados comúnmente para la AR. Los pacientes fueron aleatorizados entre los siguientes dos grupos: (1) Neoral y (2) ciclosporina, ambos con una dosis inicial de 2,5 mg/kg/día que, en caso de ineficacia, se aumentó al cabo de 4 semanas por incrementos de 0,5 mg/kg/día hasta un máximo de 5 mg/kg/día y que podía reducirse en cualquier momento en caso de toxicidad. El tratamiento duró 24 semanas. La dosis media de ciclosporina en la última visita fue de 2,91 mg/kg/día (entre 0,72 y 5,17 mg/kg/día) en el caso de Neoral y de 3,27 mg/kg/día (entre 0,73 y 5,68 mg/kg/día) en el caso de la ciclosporina (véase la Figura 1).

Figura 1 Eficacia de la ciclosporina en el tratamiento de la artritis reumatoide grave en 5 ensayos clínicos (651, 652, 2008, 654 y 302)



*CsA: ciclosporina; Mtx: metotrexato, pla: placebo

Psoriasis

La eficacia de la ciclosporina se ha demostrado en 13 ensayos clínicos que incluyeron a 1270 pacientes con psoriasis grave. Se llevaron a cabo tres ensayos clínicos controlados con placebo y con doble enmascaramiento en los que participaron en total 296 pacientes, de los cuales 199 recibieron la ciclosporina y 97 un placebo durante periodos de tratamiento de 12 a 16 semanas (ensayos US299, US501 y US502); otros ensayos clínicos controlados con placebo a escala más pequeña, que incluyeron en total a 105 pacientes de los cuales 53 recibieron la ciclosporina y 52 un placebo (ensayos OL8002, OL8003, OL8006 y CyA40) justificaron la utilización del fármaco a corto plazo. Dos ensayos clínicos más grandes (OL8013 y OL8014), que incluyeron a 405 pacientes de los cuales 192 recibieron la ciclosporina y 38 el etretinato, aportaron información sobre la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad a largo plazo de diferentes dosis de ciclosporina. Las dos formulaciones de la ciclosporina se compararon directamente en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y con doble enmascaramiento que incluyó a 309 pacientes (ensayo OLP302), cuyos resultados fueron confirmados por un estudio más pequeño de farmacocinética en el que participaron 39 pacientes (N101) y por un estudio de investigación (OL8095) en el que la formulación en microemulsión se administró de forma intermitente a 41 pacientes.

Los pacientes tratados durante el programa clínico eran adultos con psoriasis grave en los que el tratamiento convencional había sido ineficaz o inadecuado. En los ensayos clínicos se emplearon distintas variables principales de eficacia tales como la evaluación global de los investigadores, el tiempo transcurrido hasta una recaída, la evaluación de la superficie corporal, la evaluación del área afectada por la psoriasis y el índice de gravedad (índice PASI [*Psoriasis Area Severity Index*]).

Un análisis combinado de los resultados de los 3 principales ensayos clínicos controlados con placebo y con doble enmascaramiento (ensayos US299, US501 y US502) reveló una reducción de al menos un 75% del índice PASI en un porcentaje de pacientes que varió desde el 76% de aquellos tratados con una dosis inicial de 3 mg/kg/día hasta el 100% de aquellos tratados con una dosis inicial de 7,5 mg/kg/día, pasando por el 83% de los pacientes tratados con 5 mg/kg/día. El porcentaje máximo en el grupo placebo fue del 4%. Los resultados del análisis combinado de otros ensayos clínicos (8002, 8003, 8006, CyA-40, 8013 y 8014) mostró una reducción de al menos un 75% del índice PASI en un porcentaje de pacientes que varió desde el 55% con una dosis inicial de 2,5 mg/kg/día hasta el 87% con una dosis inicial de 5 mg/kg/día. Se observó una reducción de al menos el 75% del índice PASI en el 72% de los 152 pacientes tratados con Sandimmun Neoral y en el 62% de los 156 pacientes tratados con Sandimmun (ensayo OLP302); la dosis inicial fue de 2,5 mg/kg/día en ambos grupos.

Dermatitis atópica

La eficacia de la ciclosporina en la dermatitis atópica grave se ha demostrado en 2 ensayos clínicos prospectivos, controlados con placebo, cruzados y con doble enmascaramiento que se llevaron a cabo durante un periodo de tratamiento de 8 semanas (SIM 79 y SIM 80) y en un ensayo clínico controlado con placebo y con doble enmascaramiento de 6 semanas (SIM

24). Se empleó una dosis de 5 mg/kg/día lo largo de estos tres ensayos. Además, se efectuaron tres ensayos clínicos no controlados y sin enmascaramiento (SIM AD01, SIM AD02 y OL10085), un ensayo controlado y aleatorizado de búsqueda de la dosis (SIM AD 5-4-3/3- 4-5) y un ensayo monocéntrico (SIM SF04) para examinar las tasas de recaída después de la retirada de la ciclosporina o los efectos del tratamiento a largo plazo y de distintas estrategias posológicas.

En uno de estos ensayos (SIM SF04) se administraron 5 mg/kg/día del medicamento durante 6 semanas y se observaron las tasas de recaída durante un periodo adicional de 6 semanas; los pacientes que presentaban una recaída recibían entonces un segundo ciclo de

tratamiento con la ciclosporina y se vigilaban nuevamente las recaídas. En los ensayos de larga duración (SIM AD02, OL 10085, SIM AD 5-4-3/3-4-5), la dosis de ciclosporina se ajustó en función de la respuesta y de los efectos secundarios. En varios de los ensayos sin enmascaramiento, los pacientes comenzaron el tratamiento con una dosis baja de ciclosporina (2,5-3,0 mg/kg/día), que se ajustaba posteriormente si era necesario. En todos los ensayos clínicos se utilizó la formulación de ciclosporina a base de aceite, excepto en el OL 10901 donde se empleó ciclosporina en microemulsión. En total, 376 pacientes participaron en estos 9 ensayos clínicos, de los cuales 297 recibieron la ciclosporina, 23 un placebo y 57 ambos en los dos ensayos cruzados (SIM 79, SIM 80). En total, 259 pacientes recibieron la ciclosporina a corto plazo (89 durante 6 semanas y 170 durante 8 semanas); 117 pacientes participaron en ensayos de larga duración, de los cuales 100 recibieron el tratamiento durante 12 meses o más. Los pacientes incluidos en el programa clínico eran adultos con dermatitis atópica grave en los que el tratamiento convencional era ineficaz o inadecuado. En los ensayos controlados y en la mayoría de los ensayos sin enmascaramiento, las variables principales de eficacia fueron el área de la piel afectada y la intensidad de la afección cutánea. Otras variables consistieron en evaluaciones del prurito y de la pérdida de sueño.

Los resultados de los ensayos controlados con placebo (SIM 79, SIM 80 y SIM 24) mostraron que la ciclosporina fue eficaz en la mayoría de los pacientes con dermatitis atópica grave; sólo 5 de los 80 pacientes tratados con la ciclosporina en estos ensayos no respondieron al tratamiento. Los ensayos de larga duración mostraron que era posible mantener la eficacia con dosis inferiores a 5 mg/kg/día durante el periodo completo de los ensayos, aunque es difícil evaluar los efectos de la evolución natural de la enfermedad en los resultados a largo plazo.

En el ensayo SIM SF04, el 43% y el 52% de los pacientes sufrieron recaídas 2 semanas después de la suspensión del primero y segundo ciclos de tratamiento con la ciclosporina, respectivamente; la tasa de recaída subió al 71% y al 87%, respectivamente, después de 6 semanas.

DATOS DE TOXICIDAD PRECLÍNICA

La ciclosporina no mostró efectos mutágenos ni teratógenos en los sistemas analíticos convencionales que utilizan la aplicación oral (hasta 17 mg/kg diarios por vía oral en ratas y hasta 30 mg/kg en conejos). Con dosis tóxicas (30 mg/kg al día por vía oral en ratas y 100 mg/kg en conejos), la ciclosporina mostró efectos embriotóxicos y fetotóxicos que condujeron a un aumento de la mortalidad prenatal y posnatal y a una disminución del peso de los fetos acompañada de retrasos de la formación del esqueleto.

En dos estudios publicados, conejos expuestos a la ciclosporina *in utero* (10 mg/kg/día por vía subcutánea) presentaron una reducción de la cantidad de nefrones, hipertrofia renal, hipertensión sistémica e insuficiencia renal progresiva hasta la edad de 35 semanas.

Los fetos de ratas tratadas con 12 mg/kg/día de ciclosporina por vía intravenosa (el doble de la dosis intravenosa recomendada para el ser humano) presentaron un aumento de la incidencia de defectos del septo ventricular.

Estos hallazgos no se han reproducido en otras especies y se desconoce su pertinencia para el ser humano.

Se llevaron a cabo estudios del potencial cancerígeno en ratas y ratones machos y hembras. En el estudio de 78 semanas en ratones que utilizó dosis de 1, 4 y 16 mg/kg al día, se detectó una tendencia estadísticamente significativa hacia una mayor frecuencia de linfomas linfocíticos en las hembras, y la incidencia de carcinomas hepatocelulares en los machos tratados con la dosis intermedia fue significativamente mayor que el valor de control. En el estudio de 24 meses en ratas que utilizó dosis de 0,5, 2 y 8 mg/kg al día, la frecuencia de adenomas de los islotes pancreáticos con la dosis baja fue

significativamente mayor que la incidencia de control. Los carcinomas hepatocelular y los adenomas de los islotes pancreáticos no mostraron ninguna relación con la dosis.

Los estudios realizados en ratas machos y hembras no revelaron alteraciones de la fecundidad.

Se ha demostrado que la ciclosporina no es mutágena ni genotóxica en el ensayo de Ames, el ensayo v79–hgp_rt, el ensayo de micronúcleos en ratones y hámsteres chinos, los ensayos de aberraciones cromosómicas en médula ósea de hámster chino, el ensayo de letalidad dominante en ratones y el ensayo de reparación del ADN en espermatozoides de ratones tratados. En un estudio que investigó la inducción del intercambio de cromátides hermanas por la ciclosporina en linfocitos humanos *in vitro* se encontraron indicios de un efecto positivo (es decir, inducción del intercambio de cromátides hermanas) con altas concentraciones en este sistema.

El aumento de la incidencia de cáncer constituye una complicación reconocida de la inmunodepresión en portadores de trasplantes de órganos. Las formas más comunes de neoplasias son el linfoma no Hodgkin y los carcinomas de piel. El riesgo de cáncer durante el tratamiento con la ciclosporina es mayor que en la población sana normal, pero similar al que se observa en pacientes que reciben otros tratamientos inmunodepresores. Se ha informado que la reducción o interrupción de la inmunodepresión puede provocar una regresión de las lesiones.

CONSERVACIÓN

Véase el envase externo.

Las cápsulas Sandimmun Neoral pueden conservarse a temperatura ambiente (máximo

25°C). Las elevaciones de la temperatura hasta 30°C durante un periodo total de 3 meses como máximo no afectan la calidad del producto.

Las cápsulas Sandimmun Neoral deben dejarse en su blíster hasta usarlas. Al abrir un blíster se percibe un olor característico; esto es normal y no significa que la cápsula tenga algún defecto.

La solución oral Sandimmun Neoral debe conservarse entre 15 y 30°C, pero no a temperatura inferior a 20°C durante más de 1 mes porque contiene componentes aceitosos de origen natural que tienden a solidificarse a bajas temperaturas. A menos de 20°C puede observarse una formación gelatinosa que es reversible a temperaturas de hasta 30°C, aunque pueden permanecer pequeñas hojuelas o un leve sedimento. Estos fenómenos no afectan la eficacia y la seguridad del producto y la dosificación con una pipeta sigue siendo exacta. Una vez abierto el frasco, la solución oral Sandimmun Neoral debe usarse en 2 meses.

Sandimmun Neoral no debe utilizarse después de la fecha de caducidad indicada en el envase.

Sandimmun Neoral debe mantenerse fuera del alcance y la vista de los niños.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

El concentrado Sandimmun para solución de infusión contiene aceite de ricino polietoxilado que puede provocar que el ftalato se desprenda del PVC. La solución de infusión debe manipularse en recipientes de vidrio, si los hay disponibles. Sólo podrán emplearse frascos de plástico que cumplan las exigencias de la Farmacopea Europea vigente aplicables a “Materiales para envases destinados a contener sangre humana y hemoderivados” o “Materiales a base de poli (cloruro de polivinilo) plastificado para envases destinados a

contener sangre humana y hemoderivados". Los envases y tapones deben estar exentos de aceite de silicona y sustancias grasas.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de noviembre de 2022.