

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	CICLOSPORINA
Forma farmacéutica:	Solución inyectable IV
Fortaleza:	100 mg/ mL
Presentación:	Estuche por 1 frasco de vidrio ámbar con 50 mL y 1 jeringuilla dosificadora con 3mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	EUROTRADE WORLD COMMERCE.S.L, La Habana, Cuba.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	RIVPRA FORMULATION PVT. LTD., Uttarakhand, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-25-020-L04
Fecha de Inscripción:	29 de julio de 2025
Composición:	
Cada mL contiene:	
Ciclosporina	100,0 mg
Etanol	0,120 mL
Propilenglicol	100,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. No refrigerar. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

Trasplantes

Trasplante de órgano sólido:

Prevención del rechazo del injerto después de un alotrasplante.

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

Trasplante de médula ósea:

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

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

Otras indicaciones distintas del trasplante

Uveítis endógena:

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

Tratamiento de Enfermedad de Behçet acompañada de 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.

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

Artritis reumatoide:

Tratamiento de la artritis reumatoide activa grave.

Psoriasis:

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

Dermatitis atópica:

Se indica en pacientes con dermatitis atópica grave cuando requiere tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de los excipientes.

Combinaciones con productos que contengan Hierba de San Juan.

Combinaciones con medicamentos que son sustratos de la bomba de expulsión de fármacos (glucoproteína P, gp) o de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP), con lo cual pueden elevarse las concentraciones sanguíneas de estos medicamentos que se asocian con eventos serios o graves que amenazan la vida, ej. bosentán dabigatrán, etexilato y aliskiren.

Precauciones:

Contiene 100 mg de propilenglicol, en cada ml.

La administración a embarazadas o en período de lactancia se debe considerar caso por caso.

Se requiere vigilancia médica en pacientes con alteraciones en la función hepática o renal, ya que se han notificado varias reacciones adversas atribuidas al propilenglicol, tales como insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal agudo e insuficiencia hepática.

La administración conjunta con cualquier sustrato para el alcoholdehidrogenasa tal como el etanol puede provocar reacciones adversas graves en niños menores de 5 años.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Supervisión médica:

Solo deben recetar Ciclosporina solución oral, médicos experimentados en el tratamiento inmunosupresor 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.

Linfomas y otras neoplasias:

Como otros inmunosupresores, 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 inmunosupresión más que con el uso de determinados fármacos. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los regímenes terapéuticos con

varios inmunosupresores (incluida la ciclosporina), ya que pueden conducir a trastornos linfoproliferativos y tumores de órganos sólidos, a veces mortales.

En vista del riesgo potencial de cáncer de la piel, los pacientes tratados con Ciclosporina deben advertirse, en particular aquellos tratados por psoriasis o dermatitis atópica, para que eviten la exposición excesiva a la luz solar y no reciban radiación concomitante con ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

Infecciones:

Como otros inmunosupresores, 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 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 inmunosupresión 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 inmunosupresor crónico con varios medicamentos.

Nefrotoxicidad:

Puede ocurrir una complicación frecuente y potencialmente seria, durante el tratamiento con Ciclosporina con elevaciones de las concentraciones séricas de creatinina y urea. 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., fibrosis intersticial); en los pacientes con trasplante renal, tales trastornos deben diferenciarse de las alteraciones vinculadas al rechazo crónico. Es preciso vigilar de cerca los parámetros de la función renal, ya que, si se detectan valores anormales es necesario actuar de acuerdo a las instrucciones locales para la indicación en cuestión.

Hepatotoxicidad:

Ciclosporina solución oral también puede provocar elevaciones reversibles de la bilirrubina sérica y a veces de las enzimas hepáticas.

Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesión hepática, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con 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. 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.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años):

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

Supervisión de las concentraciones de ciclosporina:

En los pacientes trasplantados tratados con Ciclosporina solución oral, la supervisión regular de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina representa una medida de seguridad importante.

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 inmunosupresión adecuada.

En pacientes no trasplantados, se recomienda un monitoreo ocasional, por ejemplo, cuando la solución de ciclosporina oral se coadministra con sustancias que pueden interferir con la farmacocinética del fármaco, o en caso de una respuesta clínica inusual (pérdida de la eficacia o incremento de intolerancia al medicamento, tal como disfunción renal).

Hipertensión:

El tratamiento con Ciclosporina requiere un control regular de la tensión arterial. En caso de hipertensión, debe emprenderse un tratamiento antihipertensivo adecuado, de preferencia con un antihipertensivo que no interfiera con la farmacocinética de la ciclosporina, por ejemplo, el isradipino.

Aumento de los lípidos en la sangre:

Puesto que Ciclosporina solución oral 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.

Hiperpotasemia:

La ciclosporina aumenta el riesgo de hiperpotasemia, sobre todo en los pacientes con disfunción renal. 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 la angiotensina II) y medicamentos que contienen potasio, así como en pacientes que siguen una dieta con un alto contenido de potasio. 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 peritrasplante. Por lo tanto, se recomienda vigilar las concentraciones séricas de magnesio durante dicho período, 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.

Vacunas vivas atenuadas:

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

Interacciones:

Debe tenerse precaución cuando se coadministra ciclosporina con medicamentos que incrementan o disminuyen sustancialmente las concentraciones de la ciclosporina en el plasma, debido a la inhibición o inducción de CYP3A4 y/o P-gp.

Debe monitorearse la toxicidad renal cuando al iniciar ciclosporina se use junto con sustancias activas que aumenten los niveles de ciclosporina o con sustancias que inhiben la

sinergia nefrotóxica. La condición clínica del paciente debe vigilarse cuidadosamente. Puede requerirse el monitoreo de los niveles de ciclosporina en sangre y ajuste de la dosis.

Debe evitarse el uso concomitante de ciclosporina y tacrolimus.

Debe tenerse precaución cuando se administra la ciclosporina con sustratos de la bomba de expulsión de fármacos (glucoproteína P gp) o con sustratos de proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP), ya que pueden elevar las concentraciones sanguíneas de estos medicamentos.

La ciclosporina incrementa la exposición de inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas). Cuando se administran concurrentemente con ciclosporina, la dosis de las estatinas debe reducirse y debe evitarse el uso de algunas de ellas, de acuerdo a sus recomendaciones declaradas. El tratamiento de estatina necesita ser temporalmente retenido o interrumpido en pacientes con signos y síntomas de miopatía o aquellos con factores de riesgo predisponentes a lesión renal severa, incluyendo paro renal, secundario a rabdomiólisis.

Después de la coadministración de ciclosporina y lercanidipino, se triplicó el AUC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de este último, mientras que el AUC de la ciclosporina aumentó un 21 %. Por lo tanto, debe evitarse el uso de ciclosporina junto con el lercanidipino.

La administración de ciclosporina 3 horas después que lercanidipino, no produce cambio de la AUC de lercanidipino, pero incrementa la AUC de ciclosporina en un 27 %. Esta combinación debe ser administrada con precaución a intervalos de 3 horas como mínimo.

Precauciones adicionales en indicaciones distintas de trasplante:

Los pacientes con la función renal dañada (excepto pacientes con síndrome nefrótico con un grado permisible de daño renal), hipertensión descontrolada, infecciones descontroladas o cualquier tipo de malignidad, no deben recibir ciclosporina.

Antes de comenzar el tratamiento debe realizarse una evaluación de referencia confiables por al menos 2 mediciones de eGFR. La función renal debe evaluarse frecuentemente durante el tratamiento para permitir el ajuste de la dosis.

Precauciones adicionales en uveítis endógena:

Ciclosporina solución oral, debe administrarse con precaución en pacientes con Enfermedad de Behçet. El estado neurológico de esos pacientes debe vigilarse cuidadosamente.

Existe experiencia limitada con el uso de ciclosporina solución oral en niños con uveítis endógena.

Precauciones adicionales en síndrome nefrótico:

Pacientes con equilibrio de la función renal anormal debe ser tratado inicialmente con 2,5 mg/kg/día y deben ser controlados cuidadosamente.

En algunos pacientes, puede ser difícil detectar Ciclosporina solución oral inducida por la función renal debido a los cambios en la función renal relacionados al síndrome nefrótico en sí. Esto explica por qué, en casos raros, se ha observado que se relacione la ciclosporina solución oral a las alteraciones estructurales de los riñones sin aumento de la creatinina sérica.

La biopsia renal debe considerarse para pacientes dependientes de esteroides con cambios mínimos en la nefropatía, en quienes el tratamiento con Ciclosporina solución oral se ha mantenido por más de 1 año.

En pacientes con síndrome nefrótico tratados con inmunosupresores (incluyendo ciclosporina), se ha reportado ocasionalmente la ocurrencia de neoplasias (incluyendo Linfoma de Hodgkin).

Precauciones especiales en artritis reumatoide:

Después de 6 meses de tratamiento, la función renal debe ser evaluada cada 4 a 8 semanas dependiendo de la estabilidad de la enfermedad y de las co-medicaciones y enfermedades concomitantes. Se necesitan controles más frecuentes cuando se incrementa la dosis de ciclosporina o cuando se inicia un tratamiento concomitante con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o se incrementan sus dosis.

Es también necesaria la discontinuación de Ciclosporina solución oral si se desarrolla hipertensión incontrolable por tratamientos adecuados durante la terapia.

Como en otros tratamientos con inmunodepresores por largo tiempo, debe tenerse en mente un mayor riesgo de alteraciones linfoproliferativas. Debe observarse una precaución especial si ciclosporina se utiliza en combinación con Metotrexato debido a la sinergia nefrotóxica.

Precauciones adicionales en psoriasis:

Se recomienda la discontinuación de Ciclosporina solución oral si se desarrolla hipertensión incontrolable por tratamientos adecuados durante la terapia.

Los pacientes de edad avanzada deberían ser tratados únicamente en presencia de psoriasis incapacitante, debiéndose prestar especial atención a la monitorización de la función renal.

Existe experiencia limitada con el uso de Ciclosporina en niños con psoriasis.

Se ha informado del desarrollo de neoplasias (en particular, de la piel) en pacientes psoriáticos con ciclosporina y en aquellos con tratamientos inmunosupresores convencionales.

Antes de iniciar el tratamiento con Ciclosporina, deben tomarse biopsias de las lesiones cutáneas que no sean características de psoriasis y que se sospeche que sean malignas o premalignas. Los pacientes con lesiones cutáneas malignas o premalignas deben recibir el tratamiento sólo después de haber recibido un tratamiento adecuado para tales lesiones y únicamente si no existe ninguna otra opción terapéutica.

En algunos pacientes con psoriasis tratados con Ciclosporina han ocurrido trastornos linfoproliferativos que han respondido a la retirada rápida del medicamento.

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

Precauciones adicionales en dermatitis atópica:

Se recomienda la discontinuación de Ciclosporina solución oral si se desarrolla hipertensión incontrolable por tratamientos adecuados durante la terapia.

La experiencia con Ciclosporina en niños con dermatitis atópica es limitada.

Los pacientes de edad avanzada deberían ser tratados únicamente en presencia de dermatitis atópica incapacitante, debiéndose prestar especial atención a la monitorización de la función renal.

La linfadenopatía benigna está generalmente asociada a las erupciones en la dermatitis atópica, y desaparece invariablemente de forma espontánea o con la mejoría general de la enfermedad.

Si la linfadenopatía observada persiste a pesar de la mejoría en la enfermedad, debería evaluarse una biopsia como medida preventiva, con la finalidad de garantizar la ausencia de linfoma.

Las infecciones activas por herpes simple deben estar curadas antes de iniciar el tratamiento con ciclosporina, pero no es necesariamente una razón para interrumpir el tratamiento en caso de que aparezca durante el mismo, excepto si se trata de una infección severa.

Las infecciones de la piel por *Staphylococcus aureus* no son una contraindicación absoluta para el tratamiento con ciclosporina, pero deben ser controladas con agentes antibacterianos apropiados. Se conoce que la eritromicina oral posee potencial para incrementar la concentración de ciclosporina en sangre por lo que debe evitarse el tratamiento concomitante o si no hay alternativa se recomienda una monitorización estricta de los niveles de ciclosporina en sangre, de la función renal y de los efectos secundarios de ciclosporina.

Los pacientes tratados con ciclosporina no deben recibir concomitantemente irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

Uso pediátrico en indicaciones distintas al trasplante:

Excepto para el tratamiento de Síndrome nefrótico, no hay experiencia adecuada disponible con Ciclosporina solución oral. No se recomienda su uso en niños menores de 16 años para indicaciones distintas al trasplante que no sea síndrome nefrótico.

Contiene 0.120 ml /ml de etanol (alcohol), que se corresponde que clasifica con un nivel bajo de alcohol.

Contiene aceite de castor, puede producir alteraciones digestivas y diarreas.

Efectos indeseables:

Resumen del perfil toxicológico

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 esta. 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.

Infecciones e infestaciones:

En los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores, 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. Puede ocurrir 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 con desenlaces mortales.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos):

Los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores, 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. Algunos cánceres pueden ser mortales.

Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se clasifican por órgano o sistema según el diccionario MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia y, dentro de cada grupo de frecuencia, se especifican por orden decreciente de gravedad, aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$), no conocidas (no pueden estimarse de los datos disponibles).

Reacciones adversas de los estudios clínicos:

Trastornos de la sangre y el sistema linfático:

Frecuente: Leucopenia.

Poco frecuente: Trombocitopenia y anemia.

Rara: Síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica microangiohepática.

No conocida*: microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Muy frecuente: Hiperlipidemia.

Frecuente: Hiperglicemia, anorexia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia.

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: Temblor, cefalea.

Frecuente: Convulsiones, parestesia.

Poco frecuente: Signos de encefalopatía tales como convulsiones, confusión, desorientación, capacidad de respuesta disminuida, agitación, insomnio, alteraciones de la visión, ceguera cortical, coma, paresia, ataxia cerebelar.

Rara: Polineuropatía motora.

Muy rara: Edema del disco óptico incluyendo papiledema, con posible deterioro visual, secundario a una hipertensión intracraneal benigna.

No conocida*: Migraña.

Trastorno del oído y del laberinto:

No conocida*: Discapacidad auditiva#.

Trastornos vasculares

Muy frecuente: Hipertensión.

Frecuente: Enrojecimiento.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: Náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, úlcera péptica.

Rara: Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares:

Frecuente: Disfunción hepática.

No conocida*: Hepatotoxicidad y daño hepático, incluyendo colestasis, ictericia, hepatitis y fallo hepático con algún desenlace fatal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Muy Frecuente: Hirsutismo.

Frecuente: Acné. Hipertrichosis

Poco frecuente: Rash alérgico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuente: Calambres musculares, mialgia.

Rara: Debilidad muscular, miopatía.

No conocida*: Dolor en las extremidades bajas.

Trastornos renales y urinarios:

Muy frecuente: Disfunción renal.

Trastornos del sistema reproductor y mamas:

Rara: Trastornos menstruales, ginecomastia.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración:

Frecuente: Pirexia, fatiga.

Infrecuente: Edema, aumento de peso.

*Reacciones adversas reportadas de la experiencia de la postcomercialización donde la frecuencia de estas reacciones no se conoce debido a la falta de un denominador real.

La discapacidad auditiva fue reportada en la fase de postcomercialización en pacientes con altos niveles de ciclosporina.

Otras reacciones adversas de la experiencia postcomercialización:

Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesión hepática, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los casos se reportaron en 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.

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 Ciclosporina durante los ensayos clínicos y desde la comercialización del producto. Los casos de nefrotoxicidad aguda incluyeron trastornos de homeostasis iónica como hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Las alteraciones morfológicas crónicas notificadas consistieron en hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

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.

Población pediátrica:

Los estudios clínicos han incluido niños de 1 año usando dosis estándar de ciclosporina con un perfil comparable con el de los adultos.

Posología y modo de administración:

Método de administración:

Uso oral.

La solución oral de Ciclosporina debe diluirse en un recipiente de vidrio (no de plástico) con una bebida fría a base de jugo de naranja o manzana, aunque pueden usarse otras bebidas como los refrescos, que pueden usarse de acuerdo al sabor individual. La solución debe agitarse bien y beberla de inmediato. Por su posible interferencia con el sistema enzimático dependiente del P450, debe evitarse la dilución con jugo de toronja. La jeringuilla no debe

entrar en contacto con el diluyente. Añadir un poco más de diluyente para enjuagar el vaso y beber la mezcla para asegurarse de recibir la dosis completa. La jeringuilla no debe enjuagarse, sino limpiarse por fuera con un paño seco para eliminar las gotas residuales de solución.

Posología:

Los rangos de dosis indicados para administración oral se ofrecen únicamente como guía.

Las dosis diarias de Ciclosporina se deben administrar en dos dosis divididas, distribuidas de manera uniforme a lo largo del día. Se recomienda que Ciclosporina se administre siguiendo un horario constante en relación con la hora del día y las comidas.

Ciclosporina solo debe ser prescrito por un médico con experiencia en terapia inmunosupresora y/o trasplante de órganos, o en estrecha colaboración con este.

Trasplante:

Trasplante de órganos sólidos:

El tratamiento con Ciclosporina debe iniciarse dentro de las 12 horas previas a la cirugía a una dosis de 10 a 15 mg/kg administrada en 2 dosis divididas. Esta dosis debe mantenerse como dosis diaria durante 1 a 2 semanas después de la operación, reduciéndose gradualmente de acuerdo con los niveles sanguíneos según los protocolos inmunosupresores locales hasta alcanzar una dosis de mantenimiento recomendada de aproximadamente 2 a 6 mg/kg administrada en 2 dosis divididas.

Cuando la Ciclosporina se administra con otros inmunosupresores (p. ej., con corticosteroides o como parte de una terapia triple o cuádruple con un medicamento), se pueden utilizar dosis más bajas (p. ej., de 3 a 6 mg/kg administrados en 2 dosis divididas para el tratamiento inicial).

Trasplante de médula ósea:

La dosis inicial debe administrarse el día anterior al trasplante. En la mayoría de los casos, se prefiere Ciclosporina concentrado para solución para perfusión para este propósito. La dosis intravenosa recomendada es de 3 a 5 mg/kg/día. La perfusión se continúa a este nivel de dosis durante el período inmediatamente posterior al trasplante de hasta 2 semanas, antes de realizar un cambio a una terapia de mantenimiento oral con Ciclosporina en dosis diarias de aproximadamente 12,5 mg/kg administrados en 2 dosis divididas.

El tratamiento de mantenimiento debe continuar durante al menos 3 meses (y preferiblemente durante 6 meses) antes de reducir gradualmente la dosis a cero, al año después del trasplante.

Si se utiliza Ciclosporina para iniciar el tratamiento, la dosis diaria recomendada es de 12,5 a 15 mg/kg administrada en 2 dosis divididas, comenzando el día antes del trasplante.

Pueden necesitarse dosis más altas de Ciclosporina o el uso de Ciclosporina en terapia intravenosa en presencia de trastornos gastrointestinales que puedan disminuir la absorción.

En algunos pacientes, la EICH se produce después de la interrupción del tratamiento con ciclosporina, pero generalmente responde favorablemente a la reintroducción del tratamiento. En tales casos, se debe administrar una dosis de carga oral inicial de 10 a 12,5 mg/kg, seguida de la administración oral diaria de la dosis de mantenimiento que se consideró satisfactoria previamente. Se deben utilizar dosis bajas de Ciclosporina para tratar la EICH crónica leve.

Indicaciones distintas del trasplante:

Cuando se utiliza Ciclosporina en cualquiera de las indicaciones distintas del trasplante establecidas, se deben cumplir las siguientes reglas generales:

Antes de iniciar el tratamiento, se debe establecer un nivel basal confiable de la función renal mediante al menos dos mediciones. La tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) según la fórmula MDRD se puede utilizar para estimar la función renal en adultos y se debe utilizar una fórmula adecuada para evaluar la TFGe en pacientes pediátricos. Dado que la Ciclosporina puede alterar la función renal, es necesario evaluar la función renal con frecuencia. Si la TFGe disminuye más del 25 % por debajo del valor inicial en más de una medición, la dosis de Ciclosporina se debe reducir entre un 25 y un 50 %. Si la disminución de la TFGe con respecto al valor inicial supera el 35 %, se debe considerar una reducción adicional de la dosis de Ciclosporina. Estas recomendaciones se aplican incluso si los valores del paciente todavía se encuentran dentro del rango normal del laboratorio. Si la reducción de la dosis no logra mejorar la TFGe en el plazo de un mes, se debe interrumpir el tratamiento con Ciclosporina.

Se requiere un control regular de la presión arterial.

Se requiere la determinación de la bilirrubina y de los parámetros que evalúan la función hepática antes de iniciar el tratamiento y se recomienda un control estricto durante el tratamiento. Se aconseja realizar determinaciones de lípidos séricos, potasio, magnesio y ácido úrico antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo.

La monitorización ocasional de los niveles sanguíneos de ciclosporina puede ser relevante en indicaciones no relacionadas con trasplantes, p. ej., cuando la Ciclosporina se administra de forma conjunta con sustancias que pueden interferir con la farmacocinética de la ciclosporina, o en caso de una respuesta clínica inusual (p. ej., falta de eficacia o mayor intolerancia al fármaco, como disfunción renal).

La vía normal de administración es por vía oral. Si se utiliza el concentrado para solución para perfusión, se debe considerar cuidadosamente la administración de una dosis intravenosa adecuada que corresponda a la dosis oral. Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el uso de ciclosporina.

Excepto en pacientes con uveítis endógena que amenace la visión y en niños con síndrome nefrótico, la dosis diaria total nunca debe superar los 5 mg/kg.

Para el tratamiento de mantenimiento, se debe determinar individualmente la dosis mínima eficaz y bien tolerada.

Uveítis endógena:

Inicialmente se recomienda administrar una dosis única o repartida de 5 mg/kg/día, hasta conseguir la remisión de la inflamación uveal activa, y la mejoría de la agudeza visual. La dosis podrá aumentarse hasta 7 mg/kg/día en casos refractarios durante un período de tiempo limitado. Puede asociarse a corticoides sistémicos (ej: 0,2 a 0,6 mg/kg/día de prednisolona, o equivalente).

En la terapia de mantenimiento, debe reducirse lentamente la dosis a la mínima eficaz, la cual, durante las fases de remisión, no deberá exceder de 5 mg/kg/día.

Las infecciones causadas de uveítis deben regularse antes de usar inmunosupresores.

Síndrome nefrótico:

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

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 exceder 2,5 mg/kg al día.

Si la monoterapia con Ciclosporina no da resultados satisfactorios, se recomienda combinarlo con dosis bajas de corticosteroides orales, sobre todo en los pacientes corticorresistentes.

Si no se observa ninguna mejoría al cabo de 3 a 6 meses de tratamiento, según el tipo de glomerulopatía, debe suspenderse la administración del fármaco.

La dosis de Ciclosporina 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 ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz.

Artritis reumatoide:

Durante las primeras 6 semanas de tratamiento, la dosis recomendada es de 3 mg/kg/día por vía oral, administrada en 2 tomas divididas. Si el efecto es insuficiente, la dosis diaria puede aumentarse gradualmente según lo permita la tolerabilidad, pero sin superar los 5 mg/kg. Para lograr una eficacia completa, pueden ser necesarias hasta 12 semanas de tratamiento con Ciclosporina.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el nivel efectivo más bajo según la tolerabilidad.

La ciclosporina puede administrarse en combinación con corticosteroides a dosis bajas y/o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

La ciclosporina también se puede combinar con metotrexato semanal en dosis bajas en pacientes que tienen una respuesta insuficiente al metotrexato solo, utilizando inicialmente 2,5 mg/kg de Ciclosporina en 2 dosis divididas por día, con la opción de aumentar la dosis según lo permita la tolerabilidad.

Psoriasis:

El tratamiento con Ciclosporina debe iniciarse por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de psoriasis. Debido a la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. Para inducir la remisión, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg/día por vía oral administrada en 2 tomas divididas. Si no hay mejoría después de 1 mes, la dosis diaria puede aumentarse gradualmente, pero no debe superar los 5 mg/kg.

El tratamiento debe interrumpirse en pacientes en los que no se puede lograr una respuesta suficiente de las lesiones psoriásicas en 6 semanas con 5 mg/kg/día, o en los que la dosis efectiva no es compatible con las pautas de seguridad establecidas.

Las dosis iniciales de 5 mg/kg/día se justifican en pacientes cuya enfermedad requiere una mejoría rápida. Una vez que se logra una respuesta satisfactoria, se puede interrumpir el tratamiento con Ciclosporina y tratar la recaída posterior, reintroduciendo Ciclosporina a la dosis efectiva anterior. En algunos pacientes, puede ser necesaria una terapia de mantenimiento permanente.

Para el tratamiento de mantenimiento, las dosis deben ajustarse individualmente hasta el nivel efectivo más bajo, y no deben exceder los 5 mg/kg/día.

Dermatitis atópica:

El tratamiento con Ciclosporina debe iniciarse por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica. Debido a la variabilidad de esta afección, el tratamiento debe ser individualizado. El rango de dosis recomendado es de 2,5 a 5 mg/kg/día administrados en 2 dosis orales divididas. Si una dosis inicial de 2,5 mg/kg/día no logra una respuesta satisfactoria en 2 semanas, la dosis diaria puede aumentarse rápidamente hasta un máximo de 5 mg/kg. En casos muy graves, es más probable que se produzca un control rápido y adecuado de la enfermedad con una dosis inicial de 5

mg/kg/día. Una vez que se logra una respuesta satisfactoria, la dosis debe reducirse gradualmente y, si es posible, debe suspenderse la Ciclosporina. Las recaídas posteriores pueden tratarse con un nuevo ciclo de Ciclosporina.

Aunque un tratamiento de 8 semanas puede ser suficiente para lograr la desaparición de la enfermedad, se ha demostrado que un tratamiento de hasta 1 año es eficaz y bien tolerado, siempre que se sigan las pautas de seguimiento.

Cambio entre formulaciones orales de Ciclosporinas:

El cambio de una formulación oral de ciclosporina a otra debe realizarse bajo supervisión médica, incluido el control de los niveles sanguíneos de ciclosporina en pacientes trasplantados.

Poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal:

Todas las indicaciones:

La ciclosporina experimenta una eliminación renal mínima y su farmacocinética no se ve ampliamente afectada por la insuficiencia renal. Sin embargo, debido a su potencial nefrotóxico, se recomienda un control cuidadoso de la función renal.

Indicaciones distintas de las de trasplante:

A excepción de los pacientes que reciben tratamiento para el síndrome nefrótico, los pacientes con insuficiencia renal no deben recibir ciclosporina. En pacientes con síndrome nefrótico e insuficiencia renal, la dosis inicial no debe superar los 2,5 mg/kg/día.

Pacientes con insuficiencia hepática:

La ciclosporina se metaboliza ampliamente en el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática, puede observarse un aumento aproximado de 2 a 3 veces en la exposición a la ciclosporina. Puede ser necesaria una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave para mantener los niveles sanguíneos dentro del rango objetivo recomendado y se recomienda que se controlen los niveles sanguíneos de ciclosporina hasta que se alcancen niveles estables.

Población pediátrica

Los estudios clínicos han incluido niños a partir de 1 año de edad. En varios estudios, los pacientes pediátricos necesitaron y toleraron dosis más altas de ciclosporina por kg de peso corporal que las utilizadas en adultos. No se puede recomendar el uso de Ciclosporina en niños para indicaciones distintas de trasplantes que no sean el síndrome nefrótico.

Población de edad avanzada (65 años o más)

La experiencia con Ciclosporina en ancianos es limitada.

En ensayos clínicos de artritis reumatoide con ciclosporina oral, los pacientes de 65 años o más tenían más probabilidades de desarrollar hipertensión sistólica durante el tratamiento y de mostrar aumentos de creatinina sérica ≥ 50 % por encima del valor inicial después de 3 a 4 meses de tratamiento.

La selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser cautelosa, comenzando generalmente con el extremo inferior del rango de dosificación, lo que refleja la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de enfermedad o medicación concomitante y mayor susceptibilidad a infecciones.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Se describen a continuación las interacciones adecuadamente justificadas que tienen implicaciones clínicas.

Se conoce 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.

La ciclosporina es también un inhibidor CYP3A4, un sustrato de la bomba de expulsión de fármacos P-gp y transportador de aniones orgánicos (OATP), que puede aumentar los niveles plasmáticos de co-medicaciones que sean sustratos y/o transportadoras de estas enzimas.

Medicamentos que se conoce que reducen o incrementan la biodisponibilidad de la ciclosporina:

En pacientes trasplantados, se necesita la medición frecuente de los niveles de ciclosporina, y el ajuste de la dosis, si se requiere, particularmente durante la introducción o el retiro de la coadministración administrada. En pacientes no trasplantados, la relación entre el nivel en sangre y los efectos clínicos está menos establecida. Si se conoce que son dados concomitantemente medicamentos que aumentan los niveles de ciclosporina, puede ser más apropiado el monitoreo cuidadoso y la evaluación frecuente de la función renal, que la medición del nivel en sangre.

Fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina:

Se espera que todos los inductores de CYP3A4 y/o P-gp disminuyan los niveles de ciclosporina, ejemplos de ellos son:

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina i.v.; probucol; orlistat; hypericum perforatum (hierba de San Juan); ticlopidina, sulfinpirazona, terbinafina, bosentano.

Rifampicina induce el metabolismo intestinal y hepático de ciclosporina. Puede ser necesario aumentar ciclosporina de 3 a 5 veces durante la coadministración.

Octreotida disminuye la absorción oral de ciclosporina y puede ser necesario el aumento de la dosis de ciclosporina en un 50 % o un cambio a la administración intravenosa.

Fármacos que incrementan los niveles de ciclosporina:

Todos los inductores de CYP3A4 y/o P-gp pueden incrementar los niveles de ciclosporina, ejemplos de ellos son:

Nicardipino, metoclopramida oral, anticonceptivos orales, altas dosis de metilprednisolona, alopurinol, ácido cólico y derivados, inhibidores de proteasa, imatinib, colchicina y nefazodona.

Antibióticos macrólidos: Eritromicina puede incrementar la ciclosporina de 4 a 7 veces, resultado en ocasiones en nefrotoxicidad. Claritromicina se ha reportado el doble de exposición de ciclosporina. Azitromicina aumenta los niveles de ciclosporina en alrededor de un 20 %.

Antimicóticos Azólicos: Ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol pudieran doblar más la exposición de ciclosporina.

Verapamilo: Incrementa la concentración de ciclosporina en sangre de 2 a 3 veces.

La coadministración con telaprevir resultó en aproximadamente 4,64 veces por encima en la exposición normalizada en la dosis de ciclosporina (AUC).

Amiodarona: Aumenta sustancialmente la concentración de ciclosporina en el plasma, concurrentemente con un aumento de la creatinina sérica. Esta interacción puede ocurrir por un largo tiempo después de interrumpir la amiodarona, debido a que su semivida es muy larga (alrededor de 50 días).

Danazol: Hay reportes de incremento de las concentraciones de ciclosporina en plasma por aproximadamente 50 %.

Diltiazem (a dosis de 90 mg/día): puede incrementar la concentración de ciclosporina en el plasma por hasta 50 %.

Imatinib: Podría incrementar la exposición de ciclosporina y $C_{\text{máx}}$ por alrededor de 20 %.

Cannabidiol (inhibidor P-gp): Ha habido reportes de incrementos en los niveles en sangre de otro inhibidor de la calcineurina durante el uso concomitante con cannabidiol. Esta interacción puede ocurrir debido a la inhibición intestinal de eflujo P-gp, provocando el incremento de la biodisponibilidad del inhibidor de la calcineurina. Es por eso que Ciclosporina y cannabidiol deben coadministrarse con precaución y seguir una vigilancia cuidadosa para los efectos adversos. En pacientes en trasplantes, es necesario el monitoreo de la ciclosporina en sangre total a través de las concentraciones y el ajuste de la dosis de ciclosporina. En pacientes no trasplantados, debe considerarse el monitoreo de los niveles sanguíneos de ciclosporina y el ajuste de la dosis, si es necesario.

Interacción con los alimentos:

La ingesta concomitante de jugo de toronja aumenta la biodisponibilidad de ciclosporina.

Combinaciones con incremento de riesgo para nefrotoxicidad:

Deberá tenerse precaución cuando se utilice ciclosporina junto con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad: aminoglucósidos (incluidos gentamicina y tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, trimetoprima (+ sulfametoxazol); derivados del ácido fibrótico (ej., bezafibrate, fenofibrate); antiinflamatorios no esteroideos (incluidos diclofenaco, naproxeno, sulindaco); melfalán, antagonistas del receptor H₂ de la histamina (p. ej. cimetidina, ranitidina); metotrexato.

Durante el uso concomitante de un medicamento que puede exhibir sinergia nefrotóxica, deberá realizarse una monitorización cuidadosa de la función renal. Si se produce un deterioro significativo de la función renal, deberá reducirse la dosis del fármaco coadministrado o considerar un tratamiento alternativo.

Debe evitarse el uso concomitante con tacrolimus debido al riesgo de nefrotoxicidad e interacción farmacocinética vía CYP3A4 y/o P-gp

Impacto del tratamiento de DAA:

La farmacocinética de la ciclosporina puede ser impactada por cambios en la función hepática durante la terapia DAA, relacionada a la eliminación del Virus de la Hepatitis C (VHC). Se garantiza un monitoreo cuidadoso y un potencial ajuste de la dosis para asegurar la eficacia continuada.

Efecto de la ciclosporina en otros medicamentos:

Ciclosporina es un inhibidor de CYP3A4, un transportador de expulsión de fármacos P gp y proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP). La coadministración de medicamentos que son sustratos de CYP3A4, P gp y OATP con ciclosporina, pueden aumentar los niveles plasmáticos de las comedificaciones que son sustratos y/o transportadoras de estas enzimas.

Ejemplo de ellas son:

La Ciclosporina puede reducir la eliminación de digoxina, colchicina, inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas) y etoposido. Si alguno de estos medicamentos se usa concurrentemente con ciclosporina, se requiere una observación clínica cerrada en orden de permitir la detección temprana de manifestaciones tóxicas de los fármacos, seguido por la reducción de sus dosis o de su discontinuación. Cuando se administran concurrentemente con ciclosporina, las dosis de las estatinas deben reducirse y el uso concomitante de alguna de ellas debe evitarse de acuerdo a sus recomendaciones declaradas. Los cambios en las exposiciones de estatinas usadas comúnmente con ciclosporina se resumen en la Tabla 1. El tratamiento de estatina necesita ser temporalmente retenido o discontinuado en

pacientes con signos y síntomas de miopatías o aquellos con factores de riesgo predisponente a daño renal severo, incluyendo fallo renal, secundario a rabdomiólisis.

Tabla 1: Resumen de cambios en la exposición de estatinas usadas comúnmente con ciclosporina.

Estatina	Dosis disponible	Veces de cambio en la exposición con ciclosporina
Atorvastatina	De 10 a 80 mg	De 8 a 10
Simvastatina	De 10 a 80 mg	De 6 a 8
Fluvastatina	De 20 a 80 mg	De 2 a 4
Lovastatina	De 20 a 40 mg	De 5 a 8
Pravastatina	De 20 a 80 mg	De 5 a 10
Rosuvastatina	De 5 a 40 mg	De 5 a 10
Pitavastatina	De 1 a 4 mg	De 4 a 6

Se recomienda precaución cuando se coadministra ciclosporina con lercanidipina.

Después de la administración concomitante de ciclosporina y aliskiren, un sustrato P gp, la C_{máx.} de aliskiren se incrementó 2,5 veces y la AUC aproximadamente 5 veces. Sin embargo, el perfil farmacocinético de la ciclosporina no se alteró significativamente. No se recomienda la coadministración de ciclosporina con aliskiren.

No se recomienda la administración concomitante de dabigatrán etexilato debido a la actividad inhibitoria P gp de la ciclosporina.

La administración concurrente de nifedipino con ciclosporina puede resultar en un aumento de la proporción de hiperplasia gingival comparado con la observada cuando se administra ciclosporina sola.

Se ha observado que el uso concomitante de diclofenaco y ciclosporina produce un incremento significativo en la biodisponibilidad de diclofenaco, potenciando la toxicidad renal de ciclosporina, por lo que se recomienda monitorizar los niveles circulantes de ciclosporina ajustando la dosis, si fuera necesario. El aumento en la biodisponibilidad del diclofenaco es más probable que sea causado por una reducción de sus efectos en su metabolismo de primer paso. Si los antiinflamatorios no esteroideos con bajos efectos en de primer paso (ej. *ácido acetilsalicílico*) se dan junto con ciclosporina, es de esperar que no aumenten su biodisponibilidad.

Se observaron elevaciones de la creatinina sérica en los estudios en los que se utilizaba everolimus o sirolimus en combinación con dosis plenas de ciclosporina para microemulsión. Este efecto a menudo es reversible con la reducción de la dosis de ciclosporina. Everolimus y sirolimus tienen solo una influencia menor sobre la farmacocinética de ciclosporina. La administración conjunta de ciclosporina, incrementa significativamente los niveles sanguíneos de everolimus y sirolimus.

Se requiere precaución para el uso concomitante de fármacos ahorradores de potasio (p.ej. diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de la angiotensina II) o fármacos conteniendo potasio, ya que pueden conducir a un aumento significativo del potasio.

Ciclosporina puede elevar la concentración en el plasma de repaglinida y a su vez, incrementar el riesgo de hipoglicemia.

La coadministración con bosentan y ciclosporina en voluntarios sanos incrementa la exposición de bosentan varias veces y decreció un 35 % en la exposición de la ciclosporina.

La administración de múltiples dosis de ambrisetam y ciclosporina en voluntarios sanos resultó en un incremento del doble de la exposición de ambrisetam, mientras que la exposición de ciclosporina aumentó marginalmente (aproximadamente 10 %).

Se observó en pacientes oncológicos una exposición significativamente aumentada de antibióticos del tipo antraciclinas (ej. doxorubicina, mitoxantrona, daunorrubicina) con la coadministración intravenosa de antibióticos del tipo antraciclinas y dosis muy altas de ciclosporina.

Durante el tratamiento con ciclosporina, la vacunación puede ser menos efectiva y el uso de vacunas de virus vivos debe evitarse.

Interacciones resultantes en la disminución de los niveles de otros fármacos:

La administración concomitante de ciclosporina y micofenolato de sodio o micofenolato mofetil en pacientes trasplantados, puede disminuir la exposición principal de ácido micofenólico por 20 a 50 %, cuando se compara con otros inmunosupresores.

Esta información debe tomarse en consideración, especialmente en casos de interrupción o discontinuación del tratamiento con ciclosporina.

La coadministración de una dosis única de ciclosporina (de 200 a 600 mg) con una dosis única de eltrombopag (50 mg) disminuyó el eltrombopag del plasma AUC inf por 18 a 24 % y C_{máx.} por 25 a 39 %. Se permite el ajuste de la dosis de eltrombopag durante el curso de tratamiento basado en el conteo de plaquetas del paciente. El conteo de plaquetas debe monitorearse al menos por 2 ó 3 semanas cuando se coadministra eltrombopag con ciclosporina. La dosis de eltrombopag puede necesitar un aumento basado en esos conteos de plaquetas.

Población pediátrica:

Los estudios de interacción se han realizado solo en adultos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

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 una cantidad moderada de 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 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.

Por consiguiente, no debe administrarse Ciclosporina durante el embarazo, a no ser que los beneficios previstos para la madre justifiquen los posibles riesgos para el feto. El contenido de etanol de las formulaciones de Ciclosporina también debe tenerse en cuenta en las mujeres embarazadas.

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 útero* 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.

Lactancia

La ciclosporina pasa a la leche materna. Las madres que reciben Ciclosporina no deben amamantar. Dado que este fármaco 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 Ciclosporina solución oral también debe tenerse en cuenta en mujeres que amamantan.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

La DL50 oral de ciclosporina es de 2329 mg/kg en ratones, 1480 mg/kg en ratas y >1000 mg/kg en conejos. La DL50 i.v. 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 tras la administración parenteral accidental de 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 emesis 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: L04AD01.

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L04: Agentes inmunosupresores, L04A: Agentes inmunosupresores, L04AD: Inhibidor de la calcineurina.

La ciclosporina es un polipéptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos. Es un potente inmunosupresor, el cual prolonga la supervivencia en los animales de los alotrasplantes de piel, corazón, riñón, páncreas, médula ósea, intestino delgado o pulmón. Los estudios sugieren que inhibe el desarrollo de reacciones celulares implicadas en la hipersensibilidad cutánea retardada, la encefalomiелitis alérgica experimental, la artritis por adyuvante de Freund, la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y la producción de anticuerpos dependiente de linfocitos T. A nivel celular inhibe la producción y la liberación de linfocinas,

incluida la interleucina 2 (IL-2, factor de crecimiento de los linfocitos T). Ciclosporina parece bloquear los linfocitos inmunocompetentes que se encuentran en las fases G0 o G1 del ciclo celular e inhibe la liberación de antígenos activados por las células T activadas.

Toda la evidencia disponible sugiere que la ciclosporina actúa específicamente y reversiblemente en los linfocitos. A diferencia de los citostáticos, ésta no deprime la hematopoyesis y no tiene efecto en la función de las células fagocíticas.

En humanos, se han realizado con éxito trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea utilizando Ciclosporina para la prevención y el tratamiento del rechazo y de la EICH. La ciclosporina se ha empleado exitosamente en receptores de trasplantes de hígado, tanto en virus de la hepatitis C (VHC) positivo, como negativo. También se han evidenciado notables efectos beneficiosos del tratamiento en una gran variedad de afecciones que se conoce o pueden considerarse que tienen origen autoinmune.

Población pediátrica: Se ha demostrado la eficacia de Ciclosporina en síndrome nefrótico dependiente de esteroide.

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

Tiempo para concentración máxima: 6 horas.

En estado de equilibrio, la biodisponibilidad absoluta de la solución oral es de 20-50 %.

Distribución: Se distribuye grandemente fuera del volumen sanguíneo. En la sangre el 33-47 % se encuentra en el plasma, el 4-9 % en los linfocitos, el 5-12 % en los granulocitos, y el 41-58 % en los eritrocitos.

Unión a proteínas plasmáticas: 90 % aproximadamente, principalmente a las lipoproteínas.

Metabolismo: La biotransformación de la ciclosporina es amplia por el sistema microsomal hepático P-450, y da lugar a la formación de unos 15 metabolitos. En menor grado se metaboliza en el TGI y los riñones.

Eliminación:

Biliar/fecal; renal: Sólo un 6 % de la dosis oral se elimina por la orina (0,1 % o en forma de fármaco inalterado).

En diálisis: No dializable.

Vida media: Variable.

Niños: Aproximadamente, 7 horas (intervalos de 7 a 19 horas).

Adultos: Aproximadamente, 19 horas (intervalo de 10 a 17 horas), en independencia de la dosis.

Tiempo hasta la concentración máxima en plasma o en sangre: Oral: 3,5 horas.

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 29 de julio de 2025.