

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA**I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA****SANDIMMUN®****II. DENOMINACION GENERICA**

Ciclosporina

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN**FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable para perfusión.

FORMULACIÓN:

Cada mL contiene:

Ciclosporina	50	mg
Vehículo cbp	1	mL

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS**Trasplante de órganos sólidos**

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

Tratamiento del rechazo de injerto en pacientes previamente tratados con otros inmunosupresores.

Trasplante de médula ósea

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

Prevención de la enfermedad de «injerto contra huésped» (EICH).

V. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la ciclosporina o a cualquiera de los excipientes de la formulación de **SANDIMMUN®** incluyendo al aceite de ricino polietoxilado.

VI. PRECAUCIONES GENERALES

◆ **SANDIMMUN®** sólo debe ser prescrito por médicos experimentados en el tratamiento inmunosupresor que hayan consultado la información de prescripción completa.◆ Vigilar de cerca las funciones renal y hepática, la presión arterial y las concentraciones sanguíneas de lípidos y de ciclosporina en pacientes trasplantados. ◆Se requiere precaución porque contiene aceite de ricino polietoxilado que puede provocar reacciones anafilactoides. ◆Evitar la inmunodepresión excesiva ya que podría provocar trastornos linfoproliferativos, otros tipos de cáncer y elevar el riesgo de infección. Evitar la exposición excesiva al sol y a la luz UV sin protección.◆ La activación de infecciones latentes de poliomavirus que pueden provocar una nefropatía asociada a pliomavirus, en particular nefropatía asociada al virus BK, o leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada al virus JC. ◆Vigilar la función renal con especial cuidado en los pacientes de edad avanzada. ◆Precaución con medicamentos que contienen potasio o ahorradores de potasio, y restringir el consumo de potasio en la dieta.◆ Se recomienda vigilar las concentraciones séricas de potasio y magnesio.◆ Se requiere precaución en pacientes con hiperuricemia. ◆ Manténgase cuidado en

caso de vacunación (evitar las vacunas vivas atenuadas) y al co-administrarlo con el lecanidipino. ♦La ciclosporina aumenta los niveles sanguíneos de los medicamentos concomitantes que son sustratos para la proteína extrusora de fármacos (glicoproteína-P), como el aliskireno (no se recomienda su administración conjunta) o dabigatrán (evitar la administración conjunta) o las proteínas transportadoras de aniones orgánicos tales como bosentán (evitar la administración conjunta). ♦Tomar en cuenta el contenido de alcohol (etanol) en caso de administración a mujeres embarazadas o que amamantan, a pacientes con enfermedades hepáticas o epilépticos, a pacientes alcohólicos o en caso de administración a niños. ♦**SANDIMMUN®** contiene aceite de ricino polietoxilado, que puede causar redisolución del ftalato del PVC. De ser posible, debe utilizarse un recipiente de vidrio para su infusión. Los contenedores de plástico para la infusión intravenosa sólo se podrán utilizar si no están fabricados o contienen PVC. Los contenedores y los tapones deben estar libres de aceite de silicona y sustancias grasas.

VII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Mujeres en edad fértil: No existen recomendaciones especiales en esta población de pacientes.

Embarazo: Los estudios con animales han demostrado efectos tóxicos en la función reproductora de ratas y conejos, (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD). Existe una cantidad moderada de datos sobre el uso de **SANDIMMUN®** en mujeres 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). 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 presión arterial normales. Sin embargo, no se dispone de datos adecuados en mujeres embarazadas, por lo que **SANDIMMUN®** no debe emplearse durante el embarazo a menos que los beneficios esperados para la madre justifiquen los riesgos potenciales para el feto. El contenido de alcohol también debe tenerse en cuenta en las mujeres embarazadas (véase el apartado PRECAUCIONES GENERALES).

Lactancia: La ciclosporina se excreta en la leche materna. El contenido de alcohol de las formulaciones de **SANDIMMUN®** también debe tenerse en cuenta (véase el apartado PRECAUCIONES GENERALES). Las madres que reciben **SANDIMMUN®** no deben amamantar. Dado que **SANDIMMUN®** puede causar graves reacciones adversas en el recién nacido o lactante, debe decidirse entre suspender la lactancia o abstenerse de usar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.

Fertilidad: Son escasos los datos sobre el efecto de **SANDIMMUN®** en la fertilidad humana. Los estudios realizados con ratas machos y hembras no revelaron ninguna alteración de la fertilidad (ver PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

VIII. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

♦ **Muy frecuentes:** anorexia, hiperglucemia, temblor, cefalea, hipertensión, náuseas, vómito, molestias abdominales, diarrea, hiperplasia gingival, hirsutismo y disfunción renal. ♦ **Frecuentes:** leucocitopenia, convulsiones, parestesia, rubefacción, úlcera péptica, hepatotoxicidad, acné, exantema, fiebre y edema. ♦ **Raras:** trastornos menstruales. ♦ **Frecuencia desconocida:** microangiopatía trombótica, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia, trombocitopenia, hiperlipidemia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia, 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 cerebelar, edema del disco óptico (incluido papiledema con posible trastorno visual secundario a hipertensión intracraneana benigna), neuropatía periférica, migraña, pancreatitis aguda, hepatotoxicidad y daño hepático que pueden incluir colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática, a veces mortales, hipertrichosis, miopatía, espasmo muscular, mialgia, adinamia, dolor en las extremidades inferiores, ginecomastia, cansancio, aumento de peso y nefrotoxicidad aguda y crónica.

IX. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

◆ **Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante:** vacunas vivas atenuadas. ◆ **Interacciones que deben tenerse en cuenta:** medicamentos ahorradores de potasio y que contienen potasio y lercanidipino. ◆ **Fármacos que provocan aumentos o disminuciones de las concentraciones de ciclosporina:** barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, rifampicina, nafcilina, sulfadimidina IV, octreotida, probucol, orlistat, *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan), ticlopidina, sulfipirazona, terbinafina, bosentán, macrólidos (p.ej. eritromicina, azitromicina, claritromicina), ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales, danazol, metilprednisolona (dosis elevadas), alopurinol, amiodarona, ácido cólico y sus derivados, inhibidores de la proteasa, imatinib, nefazodona. ◆ **Aumento potencial de la nefrotoxicidad:** aminoglucósidos, anfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, melfalán, trimetoprima (+ sulfametoxazol), AINE (incluido el diclofenaco), melfalán, antagonistas de los receptores de histamina H₂, tacrolímús, metotrexato, derivados del ácido fibrótico (p.ej. bezafibrato, fenofibrato). ◆ Nifedipino debido al aumento de la incidencia de hiperplasia gingival. ◆ **Aumento de las concentraciones de otros fármacos:** inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), colchicina, digoxina, etópósido, everolimus, sirolímús, repaglinida, aliskireno, dabigatrán, bosetán, ambrisentán y antibióticos de la familia de las antraciclinas (p.ej. doxorubicina).

X. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.

La ciclosporina no mostró efectos mutágenos ni teratógenos en los sistemas analíticos convencionales que utilizan la aplicación oral (hasta 17 mg/kg diarios en ratas y hasta 30 mg/kg y en conejos ambos por vía oral). Con dosis tóxicas (30 mg/kg al día en ratas y 100 mg/kg en conejos ambos por vía oral), 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. Las ratas preñadas que fueron tratadas con 12 mg/kg/día de ciclosporina por vía intravenosa (el doble de la dosis intravenosa recomendada para el ser humano) presentaron fetos con un aumento de la incidencia de defectos del septo ventricular. Estos hallazgos no se han reproducido en otras especies y se desconoce su relevancia para el ser humano. Se llevaron a cabo estudios de carcinogenia 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 hepatocelulares 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 fertilidad. Se ha demostrado que la ciclosporina no es mutágena ni genotóxica en el ensayo de Ames, en el estudio v79-hgprt, en el estudio de micronúcleos en ratones y hamsters chinos, en los estudios de aberraciones cromosómicas en médula ósea de hámster chino, en el estudio de letalidad dominante en ratones y en el estudio de reparación del ADN en espermatozoides de ratones tratados. En un estudio que investigó la inducción del intercambio de cromátidas hermanas por la ciclosporina en linfocitos humanos *in vitro* se encontraron indicios de un efecto positivo (es decir, inducción del intercambio de cromátidas hermanas) con altas concentraciones en este sistema. El aumento de la incidencia de cáncer constituye una complicación reconocida de la inmunosupresión 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 ciclosporina es mayor que en la población sana normal, pero similar al que se observa en pacientes que reciben otros tratamientos inmunosupresores. Se ha informado que la reducción o interrupción de la inmunosupresión puede provocar una regresión de las lesiones.

XI. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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

Trasplante de órgano sólido: El tratamiento con **SANDIMMUN®** 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 **SANDIMMUN®** 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). La dosis recomendada de **SANDIMMUN®** es de aproximadamente un tercio de la dosis oral adecuada y se aconseja cambiar lo antes posible al tratamiento por vía oral.

Trasplante de médula ósea: La dosis inicial debe administrarse el día anterior al trasplante. La forma de administración preferida para iniciar el tratamiento con **SANDIMMUN®** 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. 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 producen trastornos gastrointestinales inducidos por la ciclosporina que podrían reducir la absorción del fármaco, puede ser necesario continuar el 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.

Poblaciones especiales

Disfunción renal: La eliminación renal de la ciclosporina es mínima y la disfunción renal no afecta su farmacocinética. No obstante, debido a su potencial nefrotóxico (ver REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS), se recomienda una estricta vigilancia de la función renal (ver PRECAUCIONES GENERALES).

Disfunción hepática: La ciclosporina es objeto de un extenso metabolismo hepático. Su vida media terminal varía entre 6.3 horas en voluntarios sanos y 20.4 horas en pacientes con afecciones hepáticas graves. 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 PRECAUCIONES GENERALES).

Población pediátrica: La experiencia con **SANDIMMUN®** en niños sigue siendo limitada. Sin embargo, niños desde 1 año de edad han recibido la dosis recomendada de **SANDIMMUN®** sin problemas particulares. En varios estudios clínicos, los niños han necesitado y tolerado dosis de **SANDIMMUN®** (en mg/kg) más elevadas que los adultos.

Población geriátrica (pacientes mayores de 65 años): Aunque es limitada la experiencia con **SANDIMMUN®** en los ancianos, no se han señalado problemas particulares después del uso de las dosis recomendadas. En los estudios 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 estudios clínicos sobre **SANDIMMUN® NEORAL®** 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.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Parenteral (Intravenosa) para infusión.**Método de Administración**

SANDIMMUN® contiene aceite de ricino polietoxilado, que puede causar redisolución del ftalato del PVC. De ser posible, debe utilizarse un recipiente de vidrio para su infusión. Los contenedores de plástico para la infusión intravenosa sólo se podrán utilizar si no están fabricados o contienen PVC. Los contenedores y los tapones deben estar libres de aceite de silicona y sustancias grasas.

SANDIMMUN® debe diluirse entre 1:20 y 1:100 con solución salina isotónica o solución de glucosa al 5% y debe administrarse como infusión intravenosa lenta por espacio de entre 2 y 6 horas.

Una vez que la ampolla se ha abierto, su contenido debe utilizarse de inmediato. Las soluciones de infusión diluidas deben desecharse después de 24 horas.

XII. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

La DL₅₀ de la ciclosporina es de 2,329 mg/kg en ratones, 1.480 mg/kg en ratas y > 1,000 mg/kg en conejos. La DL₅₀ intravenosa es de 148 mg/kg en ratones, 104 mg/kg en ratas y 46 mg/kg en conejos.

Síntomas: La experiencia con la sobredosis aguda de ciclosporina es limitada. Las dosis orales de ciclosporina de hasta 10 g (aproximadamente 150 mg/kg) han sido bien toleradas, con consecuencias clínicas relativamente menores, como vómitos, somnolencia, dolor de cabeza, taquicardia y, en algunos pacientes, un deterioro reversible de la función renal de moderado a grave. Sin embargo, los síntomas graves de intoxicación han sido reportados después de una sobredosis accidental con ciclosporina parenteral en recién nacidos prematuros.

Tratamiento: En todos los casos de sobredosis, se deben tomar medidas generales y deben seguirse un tratamiento sintomático. La emesis forzada y el lavado gástrico pueden ser de importancia en las primeras horas después de la ingesta oral. La ciclosporina no es dializable de forma importante, y tampoco se elimina adecuadamente por hemoperfusión con carbón activado.

XIII. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja con 10 ampollitas de 1 mL (50mg/mL).

Caja con 10 ampollitas de 5 mL (250mg/5 mL).

XIV. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se use durante el embarazo y la lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo farmacovigilancia@cofepris.gob.mx.

XV. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Representante legal e importador

Para:

NOVARTIS FARMACÉUTICA, S.A. DE C. V.

NOVARTIS PHARMA AG

Calz. de Tlalpan No.1779

Lichtstrasse 35,

Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120,

4056 Basel, Suiza.

Deleg. Coyoacán, Ciudad de México, México.

XVI. NÚMERO DE REGISTRO

Reg. No. 099M84 SSA IV

®Marca Registrada

BSS: 05.Ago.2014

NSS: 22.Ago.2014

T.N.: 2014-PSB/GLC-0688-s