



- Eficacia
- Posttrasplante
- Seguridad
- Dosis Crítica

Protección a largo plazo en buenas manos

- Eficacia comprobada a corto y a largo plazo. ^{1,4}
- Más de 30 años de experiencia en trasplantes.



Información para prescribir



Referencias

 SANDIMMUN
NEORAL[®]
CICLOSPORINA-A EN MICROEMULSIÓN
Reg. No. 223M90 SSA IV
Reg. No. 106M84 SSA IV

Claves Sector Salud
4294 / 4298
4306 / 4236

La supervivencia del injerto alcanzada con Neoral[®], en pacientes con trasplantes de riñón no ha sido superada.²

Efectividad: Neoral[®] + MMF vs Tacrolimus + MMF Seguimiento 6 meses. n=682

DIRECT¹

Incidencia de RACB, Pérdida del Injerto y Muerte a 6 meses

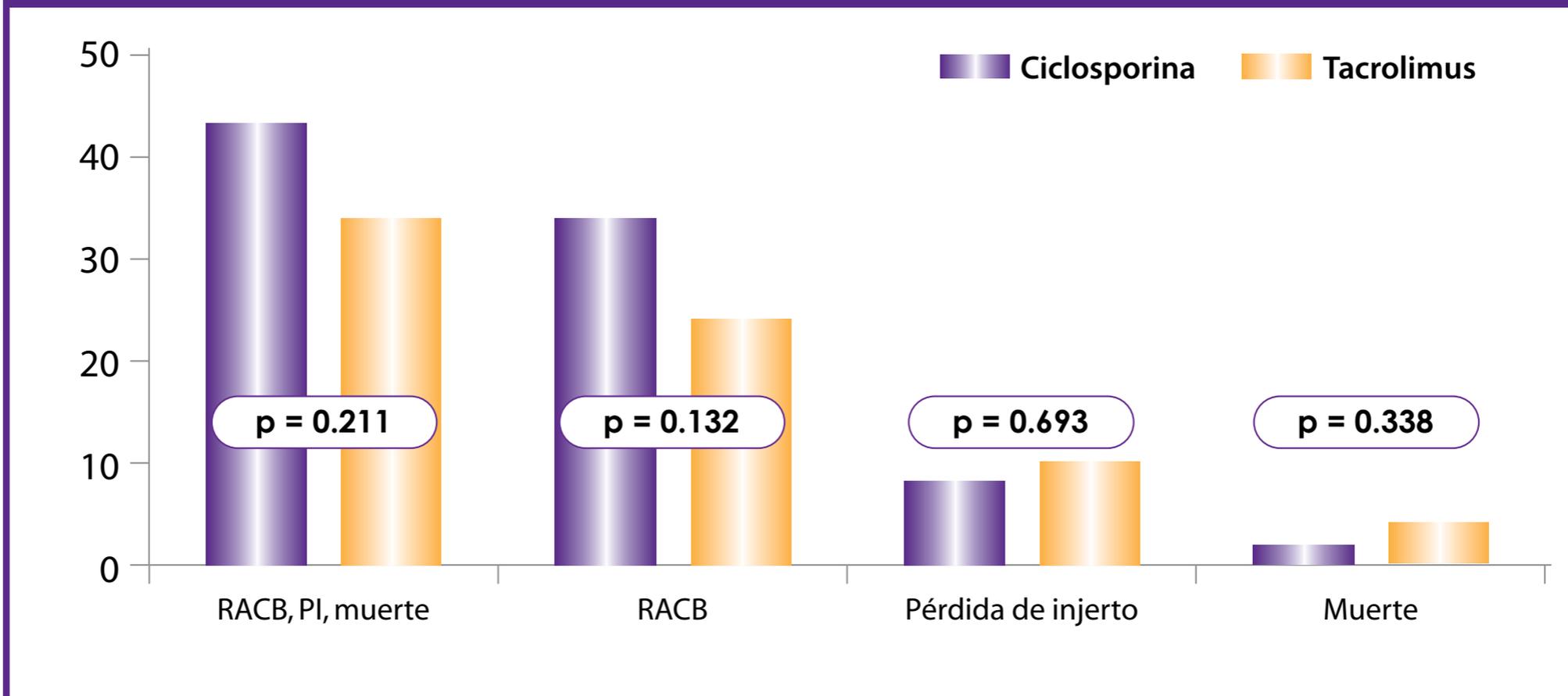
	Neoral [®] (N=336)	Tacrolimus (N=345)	Valor de P
RACB	34(10.1%)	24(6.9%)	0.132
Pérdida del Injerto	8(2.4%)	10(2.9%)	0.693
Muerte	1(0.3%)	3(0.9%)	0.338
RACB, Pérdida del Injerto o Muerte	43(12.8%)	34(9.8%)	0.211

Después de la terminación del estudio 12 pacientes murieron (7 Neoral y 5 Tacrolimus).

Adaptado del estudio DIRECT: a 6 meses, prospectivo, abierto, aleatorizado, multicéntrico con 682 pacientes, usando criterios ADA para definir anomalías de la glucosa. Comparando 1.CsA-ME o 2.Tacrolimus con MPA, esteroides y basiliximab. Objetivo primario de seguridad fue una combinación de NODAT o IFG en los primeros 6 meses después del trasplante. Criterio de valoración de eficacia fue la combinación de RACB, pérdida del injerto o muerte a los 6 meses después del trasplante en todos los pacientes. Vincenti et al, Am J Transp 2007; 7: 1506-14

La eficacia a corto plazo de Neoral[®] es equiparable a tacrolimus.^{1,12,13}

Estudio DIRECT: Eficacia a 6 meses



Estudio multicéntrico, con asignación aleatoria en pacientes con trasplante renal comparando ciclosporina y tacrolimus para evaluar la incidencia de DMPT. La población total fue de 682 pacientes (336 con CsA y 346 con tacrolimus). Vincenti Am J. Transp 2007; 7: 1506-14, Ekberg NEJM 2007; 256:75^{1,12}

PI = Pérdida de injerto



La eficacia a corto plazo de Neoral[®] es equiparable a tacrolimus.^{1,12,13}

Sobrevida del injerto - 12 meses

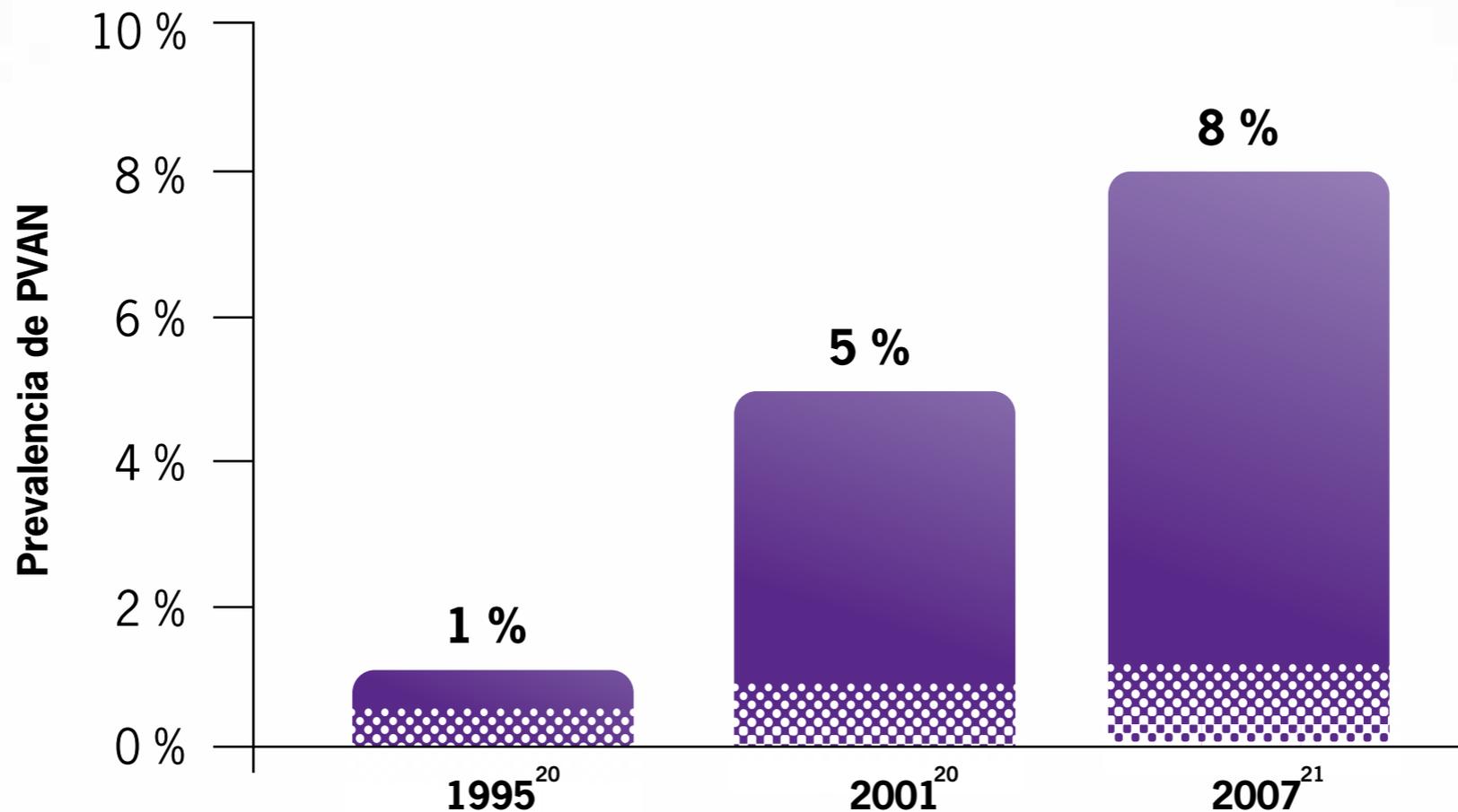
Estudio	n	Duración	Ciclosporina	Tacrolimus	p
Ekberg. H ¹² 2007	800	12 meses	94.2%	93.1%	ns
Silva. HT ¹³ 2007	638	12 meses	95.7%	92.9%	ns

Ekberg,¹² Estudio multicéntrico, aleatorizado, a 12 meses, prospectivo, abierto, de 4 grupos paralelos con 1589 receptores de trasplante renal para evaluar eficacia en diferentes regímenes inmunosupresores Silva HT.¹³ Estudio aleatorizado, abierto en 638 pacientes con trasplante renal que comparó tacrolimus una vez al día, tacrolimus estándar dos veces al día y ciclosporina; todos los pacientes recibieron micofenolato mofetilo.



La nefropatía ocasionada por BKV es un factor de creciente importancia para la supervivencia del injerto renal¹⁹

Prevalencia de Nefropatía asociada a Poliomavirus^{19, 20}



Se recomienda pesquisaje de BKV cada tres meses durante los 2 primeros años post trasplante y anual hasta el 5to. año.²⁰

Hirsch HH et al. Transplantation 2005;79:1277-1286.¹⁹
Sessa A. et al. Transplantation Proceedings 2008;40: 2055-2058.²⁰

Incremento marcado de la prevalencia de nefropatía por BKV desde 1995.^{19,20,21}



Neoral demostró menor incidencia de viruria por BKV versus Tacrolimus en pacientes con trasplante renal.²¹

- La incidencia de viruria por BKV fue menor en el 1er año en pacientes que recibieron Ciclosporina + MMF (13%) comparado con Tacrolimus + MMF (46%) $p=0.005$.²¹
- La viruria por BKV es el primer signo activo de replicación, la progresión a viremia por BK virus parece ser un requisito para el desarrollo de la nefropatía.²¹

Incidencia acumulativa de viruria por BKV en pacientes con trasplante renal de novo⁸

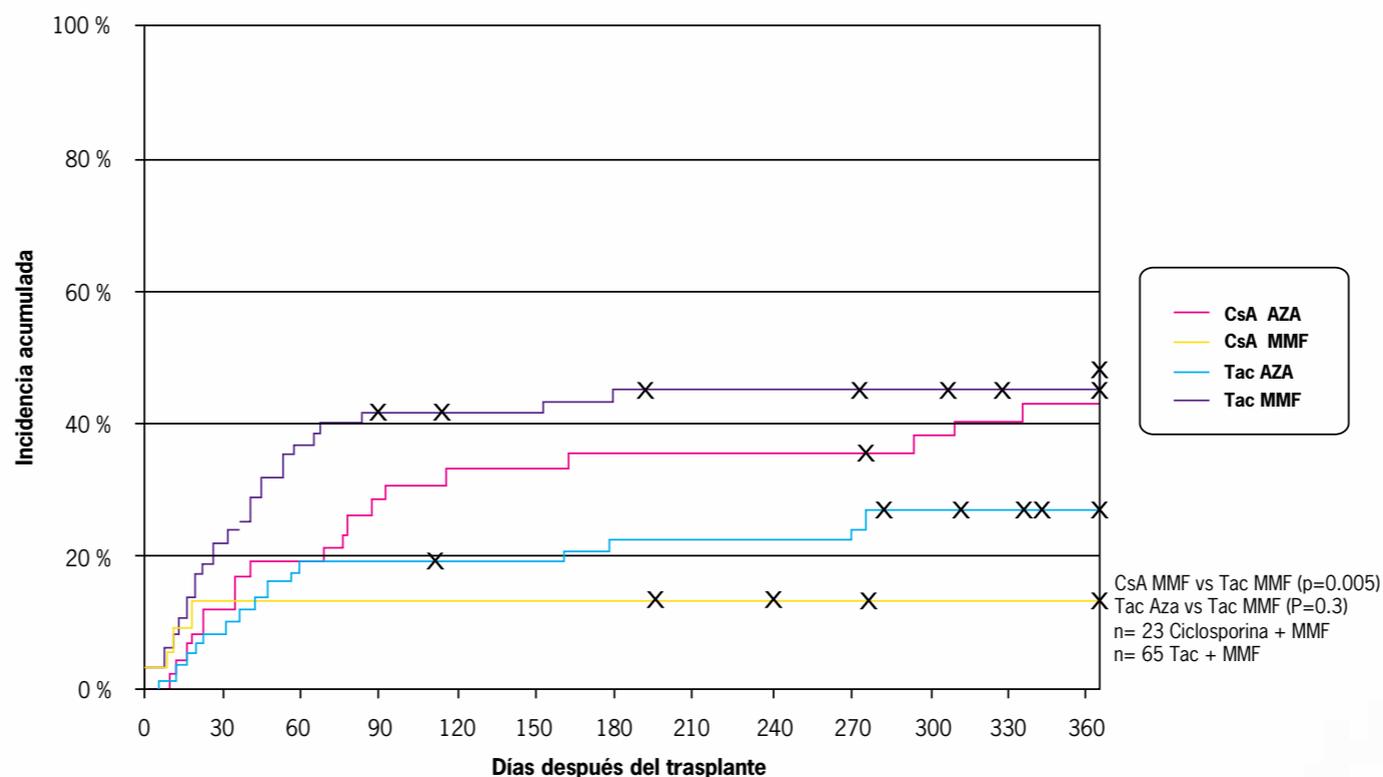


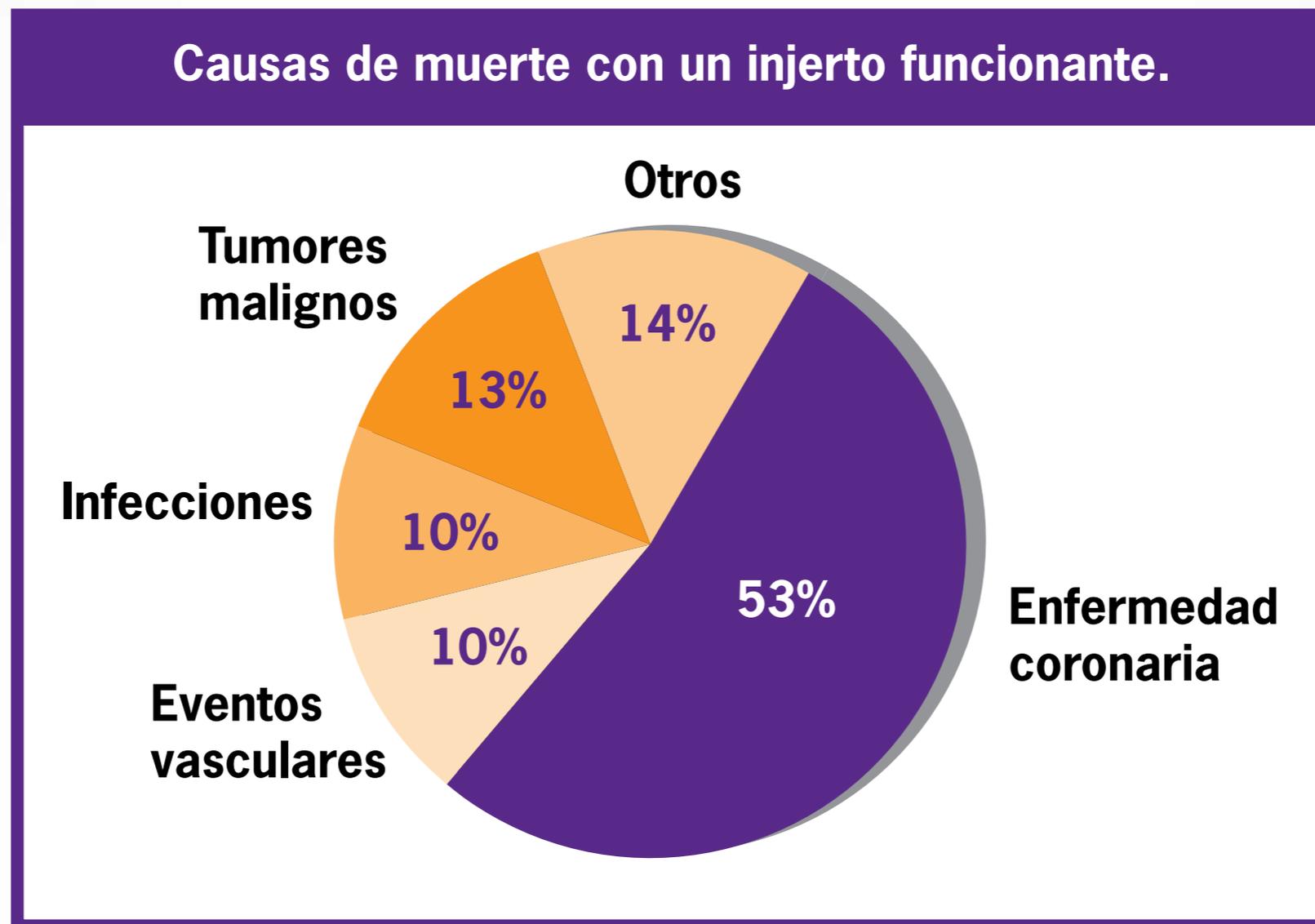
Gráfico adaptado de Brennan D et al.²¹

Diseño del estudio: prospectivo, abierto, randomizado con pacientes trasplantados *de novo* en tratamiento con Tacrolimus o Ciclosporina.

Objetivo del estudio: Determinar el efecto de los inhibidores de calcineurina en la incidencia de infección por BKV en los pacientes trasplantados *de novo*.²²



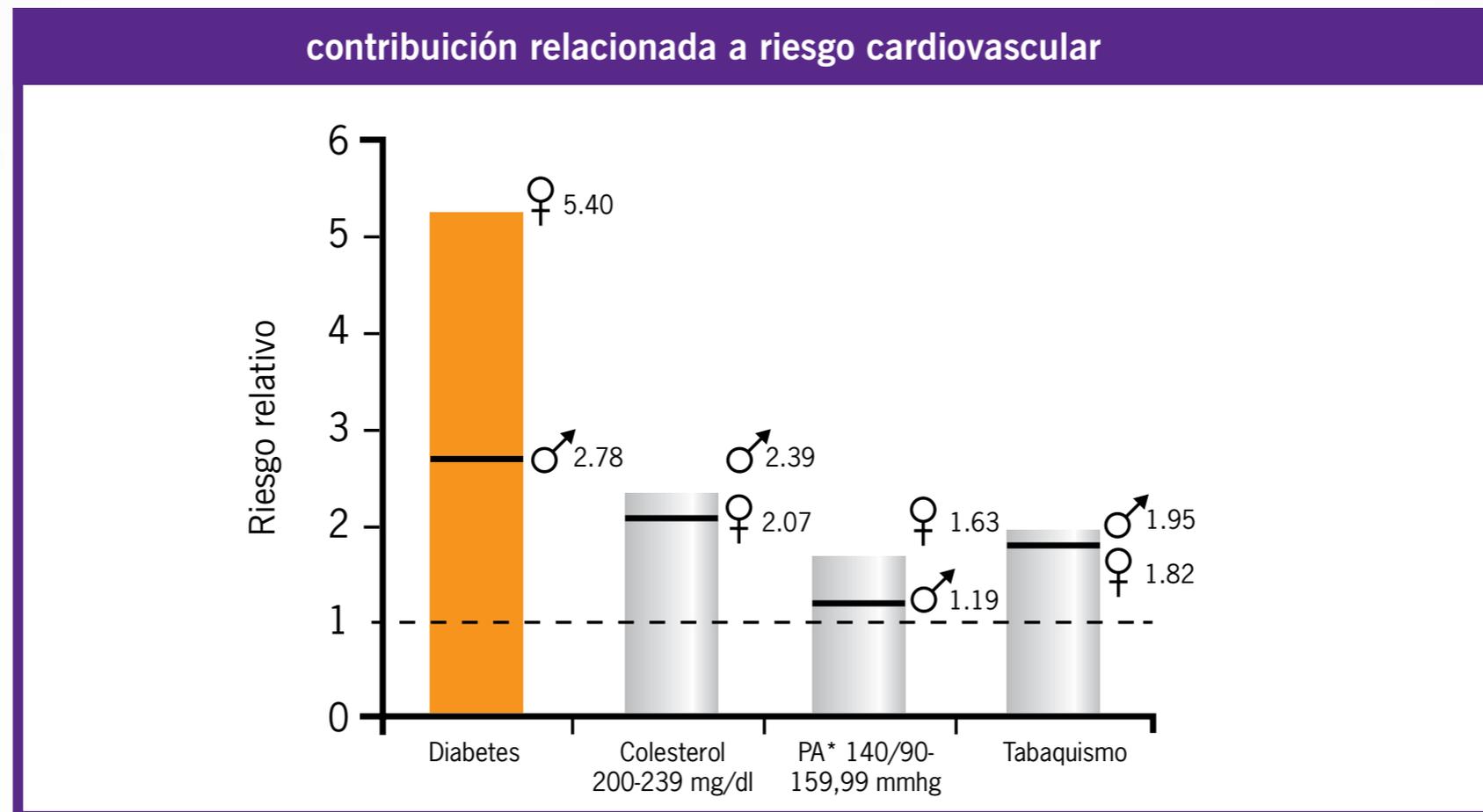
La enfermedad CDV es la principal causa de muerte con injerto funcionando después del primer año.^{5,8}



Adaptado de Lindholm⁵ et al, Estudio multicentrico de 1347 pacientes Escandinavos, en seguimiento por 5 años luego del trasplante renal. La terapia consistia en CsA en dosis alta o media con prednisolona o dosis baja de CsA, prednisolona y azatrioprina.

La DM contribuye de manera importante a elevar el riesgo CDV.⁹

La Enfermedad CDV es la principal causa de muerte con injerto funcionando despues del primer año.⁹



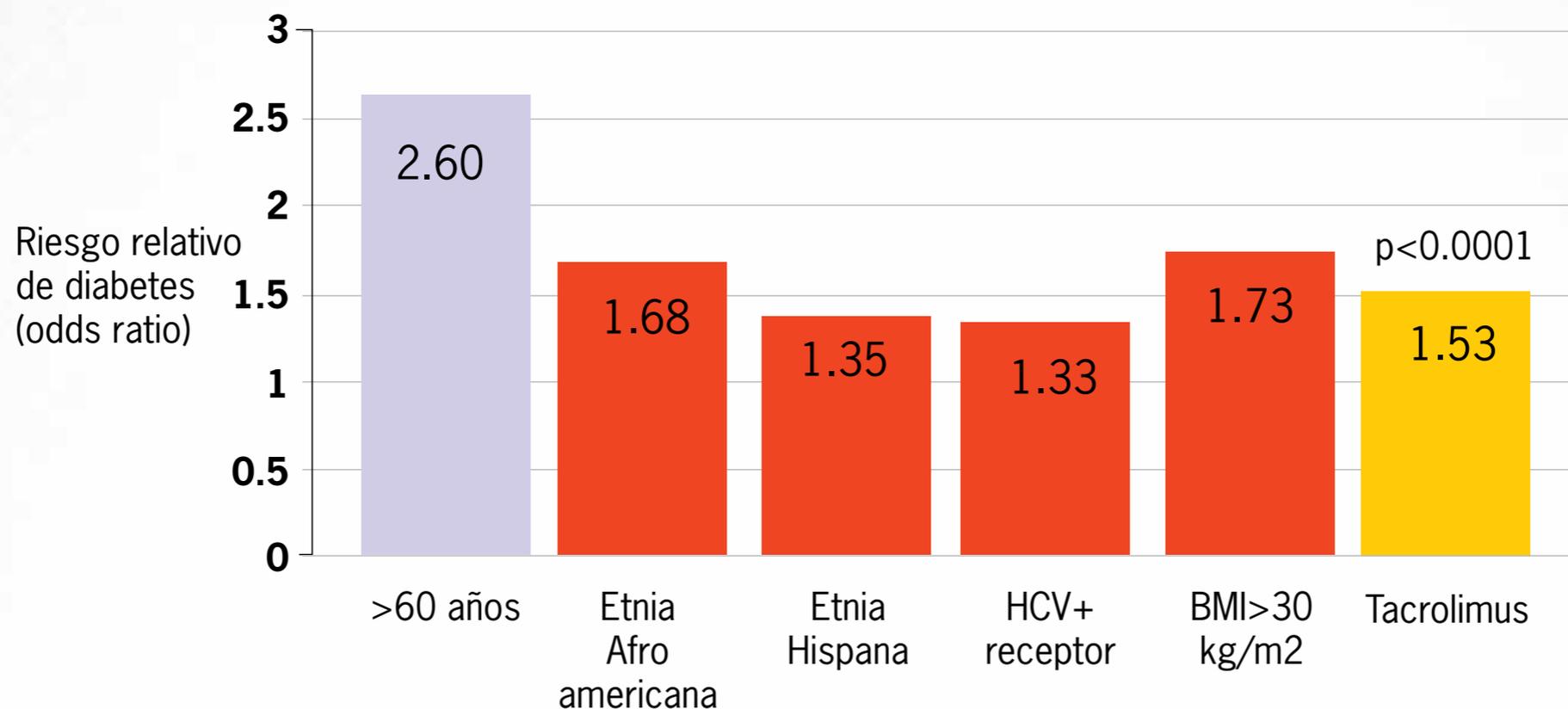
Gráfica adaptada de Kassiske.BI et al.⁷
Análisis multivariado

Estudio retrospectivo en 1124 pacientes trasplantados en seguimiento al menos por 12 meses. Un analisis primario evaluo quienes tuvieron enfermedad cardiaca isquemica documentada por enzimas y EKG, o revascularizacion coronaria. Un analisis secundario evaluo los factores de riesgo de enfermedad cardiaca isquemica que ocurrieron en cualquier momento luego del trasplante.



La Diabetes *de Novo* se asocia al uso de Tacrolimus.⁷

Riesgo Relativo de la DM *de Novo* asociada con Tacrolimus



Análisis de la United States Renal Data System (USRDS) en el periodo 1996-2000 donde se identificaron 11659 receptores del primer trasplante renal y se identificaron los factores de riesgo para el desarrollo de DMPT.

- 53% de aumento de riesgo de diabetes *de novo* asociado al uso de Tacrolimus.⁹

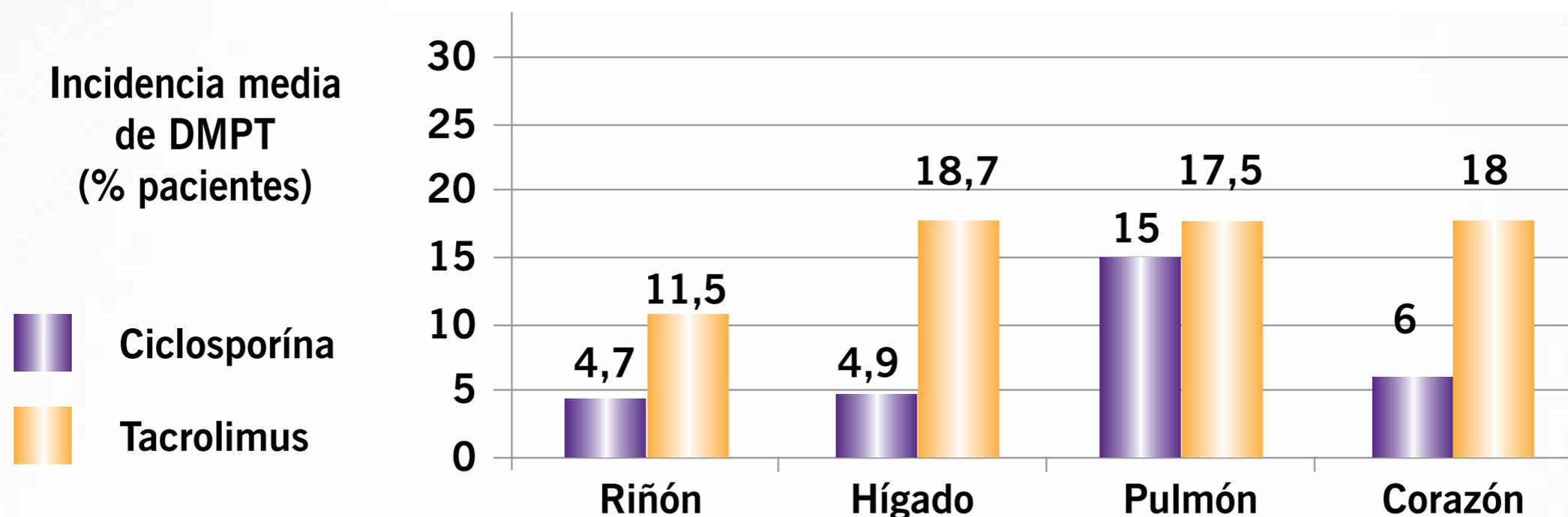
La DM *de novo* post Tx se asocia con aumento de riesgo de pérdida del injerto y muerte del paciente.^{7,9}

- 63% del aumento de riesgo de pérdida del injerto (p < 0.0001)
- 87% aumento del riesgo de muerte.



Los pacientes tratados con Neoral tienen 4 veces menor riesgo de DMPT que los que reciben Tacrolimus.¹⁰

Riesgo de DMPT en trasplantes de diferentes órganos



Adaptado de Heisel O,¹⁰ Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Am J Transplant. 2004;4(4):583-95

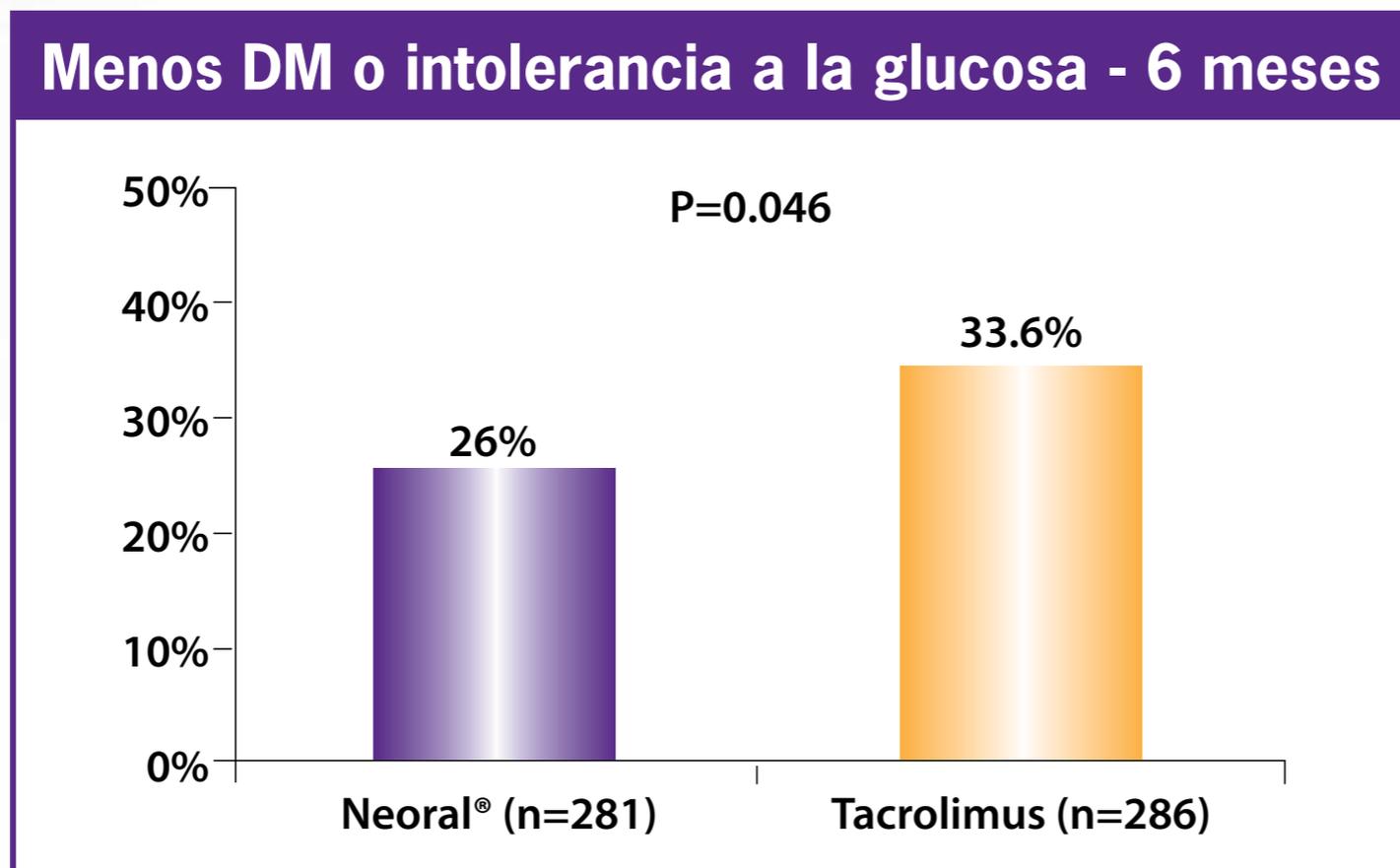
Meta-analisis reportando la incidencia de DMPT luego de trasplante de organo solido en pacientes recibiendo ICN como tratamiento inmunosupresor. Revision de bases datos de enero 1992 –abril 2002, y 56 articulos publicados con evidencia de DMPT.

La probabilidad de desarrollar diabetes es 4 veces menor con Neoral en comparación con tacrolimus como inmunosupresión inicial.¹⁰



Mayor incidencia de DM *de Novo* con Tacrolimus vs Neoral[®].^{1,2,10}

Los pacientes tratados con Neoral[®] tienen menos anomalías del metabolismo de la glucosa que los pacientes tratados con tacrolimus.^{1,2,10}



Estudio DIRECT: a 6 meses, prospectivo, abierto, aleatorizado, multicéntrico con 682 pacientes, usando criterios ADA para definir anomalías de la glucosa. Comparando 1. CsA-ME o 2. Tacrolimus con MPA, esteroides y basiliximab. Objetivo primario de seguridad fue una combinación de NODAT o IFG en los primeros 6 meses después del trasplante. Criterio de valoración de eficacia fue la combinación de BPAR, pérdida del injerto o muerte a los 6 meses después del trasplante en todos los pacientes.

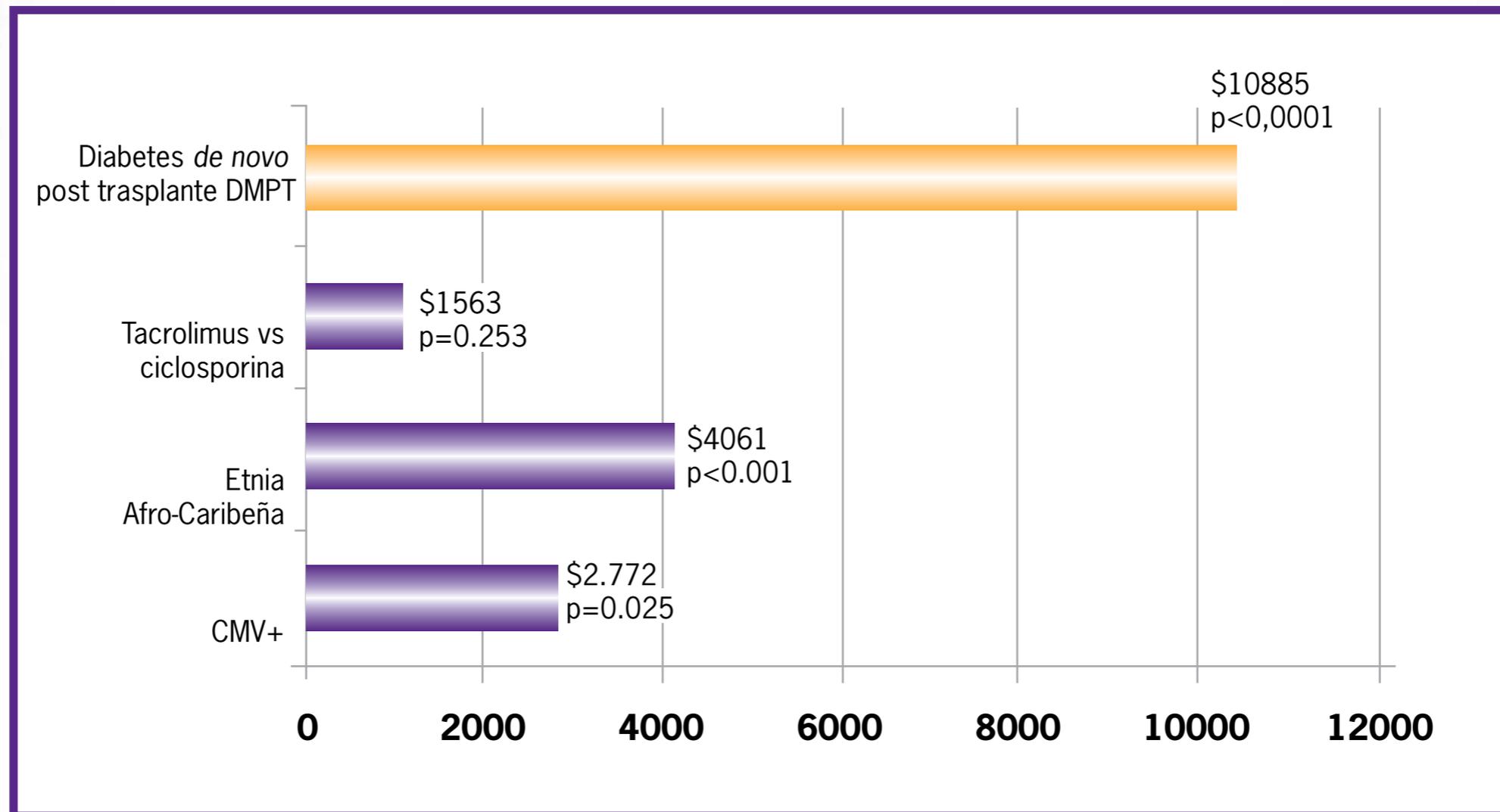
Vincenti et al. *American Journal of Transplantation* 2007; 7: 1506-1514

- Población de pacientes que no eran diabéticos al inicio del estudio¹
- Se excluyeron las anomalías de la glucosa que ocurrieron en los primeros 14 días después del trasplante¹



La DMPT ocasiona costos adicionales en el cuidado de la salud.¹¹

Costos adicionales en el cuidado de la salud durante el primer año postrasplante (US\$)



Gráfica adaptada de: Woodward RS y col. Am J Transplant 2002¹¹

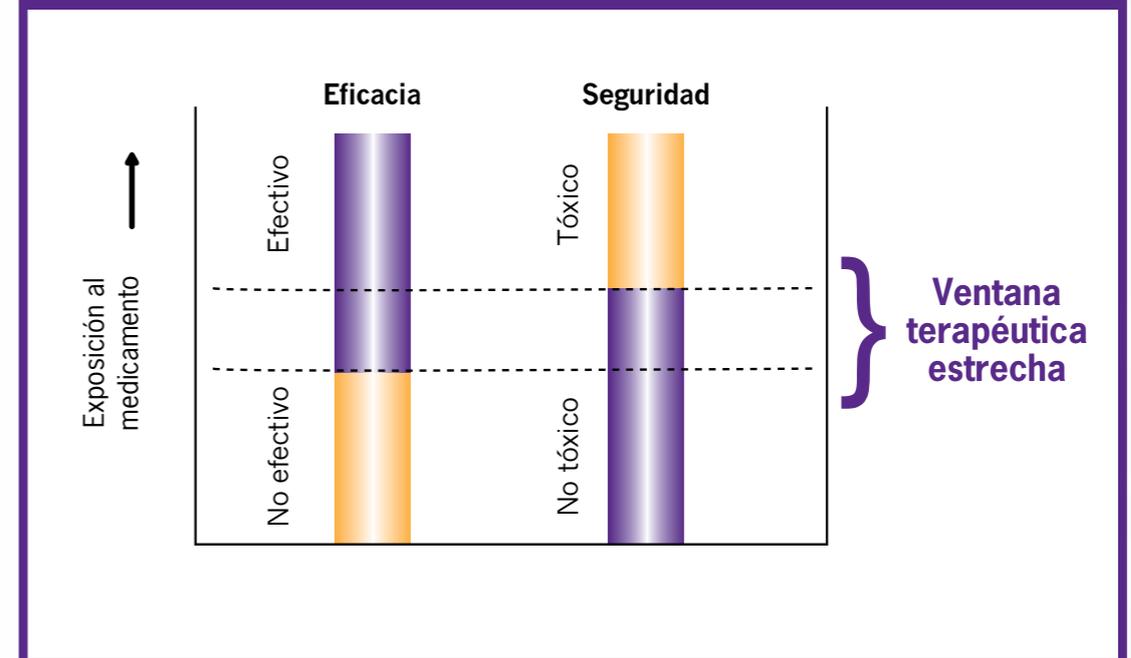


Los ICN (Ciclosporina y tacrolimus) son “medicamentos críticos”¹⁵

La ciclosporina es considerada un “medicamento crítico” debido a:¹⁵⁻¹⁹

- Su estrecha ventana terapéutica.
- La variabilidad de su farmacocinética.
- La administración de dosis sub-terapéuticas puede producir rechazo del injerto.
- La sobre-exposición se asocia con efectos adversos que incluyen el daño del órgano trasplantado.
- Diferentes formulaciones de ciclosporina se asocian con diferentes grados de exposición.

La Ciclosporina tiene una ventana terapéutica estrecha

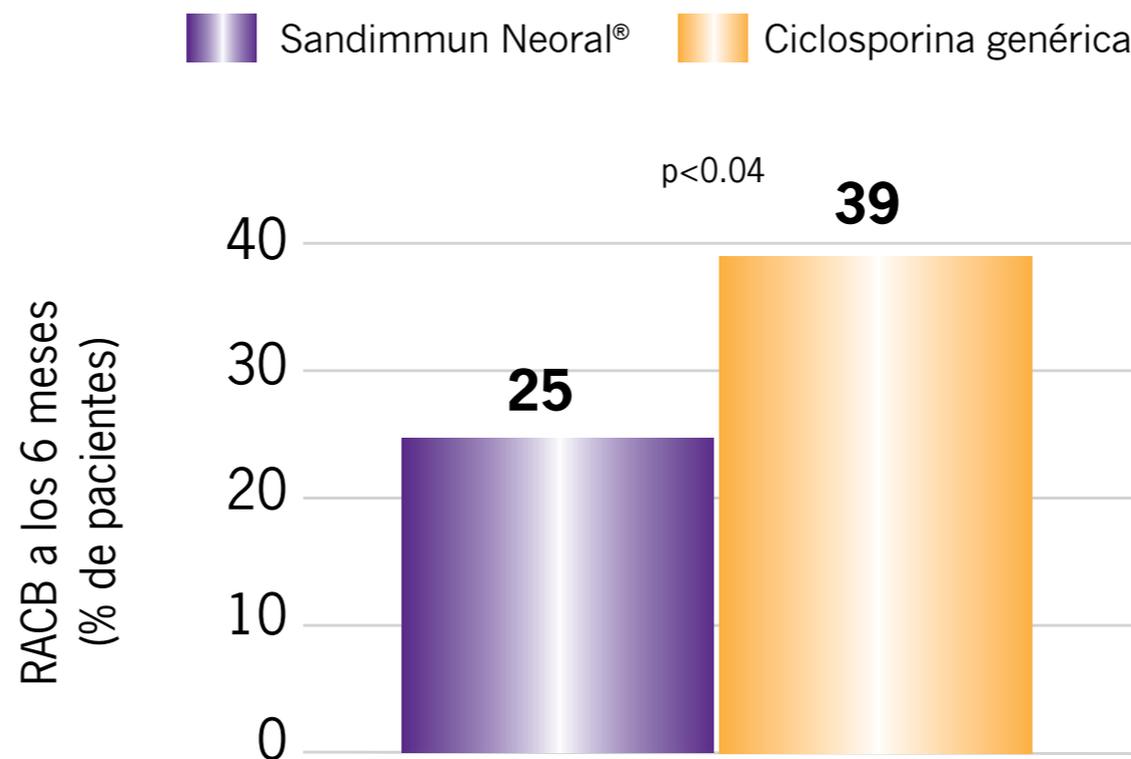


Bowers LD. Clin Biochem 1991; 24: 81-87. Bowers. Revisión que analiza la problemática para monitorizar los niveles séricos de CsA y la dificultad para mantener rangos terapéuticos estables.¹⁶



El *uso de novo* de formulaciones diferentes de ciclosporina puede aumentar el riesgo de rechazo agudo¹⁴

Sandimmun Neoral® vs. Ciclosporina genérica



Adaptada de: Taber DJ, Baillie GM, Ashcraft EE y cols. Does Bioequivalence Between Modified Cyclosporine Formulations Translate into Equal Outcomes? *Transplantation* 2005; 80: 1633-1635¹⁴



Neoral®

Neoral proporciona protección a corto y largo plazo.^{1,2}

- Bajas tasas de rechazo agudo equiparable con tacrolimus ^{1,12,13}
- Tasa de CAN similar a tacrolimus en los riñones trasplantados^{19,20}
- Menor riesgo de desarrollar infección por virus BK que los pacientes tratados con tacrolimus²¹
- Cuatro veces menos riesgo de DMPT que los pacientes tratados con tacrolimus¹⁰
- Neoral se asocia con menores niveles de rechazo agudo que la ciclosporina genérica¹⁴

*Material Exclusivo Para El Visitador Médico Profesional de Novartis.

El mal uso de la información es un delito.

Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V. Calzada de Tlalpan 1779,
Col. San Diego Churubusco, Delegación Coyoacán

No de aviso:



Información para prescribir

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA - SANDIMMUN NEORAL® **II. DENOMINACIÓN GENÉRICA** - Ciclosporina **III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN** - FORMA FARMACÉUTICA Cápsulas **FORMULACIÓN:** Cada cápsula contiene: Ciclosporina A 10mg, 25mg, 50mg, 100mg - Excipiente cbp una cápsula **IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS** Trasplantes **Trasplante de órganos sólidos** Prevención del rechazo del injerto después de un trasplante alogénico de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas o trasplante combinado de corazón-pulmón. 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 injerto contra huésped (EICH). Otras indicaciones diferentes del trasplante **Uveítis endógena** Uveítis intermedia o posterior activa que amenaza la visión, de etiología no infecciosa, cuando el tratamiento convencional ha fracasado o provocado reacciones adversas inaceptables. Enfermedad de Behçet acompañada de ataques inflamatorios repetidos que afectan la retina. **Síndrome nefrótico** Síndrome nefrótico corticodependiente o corticorresistente en adultos y niños, provocado por enfermedades glomerulares tales como nefropatía de cambios mínimos, glomeruloesclerosis focal o segmentaria, o glomerulonefritis membranosa. Sandimmun Neoral® puede emplearse tanto para inducir y mantener remisiones. También puede emplearse para mantener la remisión inducida con corticosteroides y poder suspender éstos últimos. **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 los pacientes con dermatitis atópica grave que necesitan un tratamiento sistémico. **V. CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad a la ciclosporina o a uno de los excipientes de Sandimmun Neoral®. **VI. PRECAUCIONES GENERALES** Sandimmun Neoral® deberá ser prescrito sólo por médicos con experiencia en el tratamiento con inmunosupresores, que puedan proporcionar un adecuado seguimiento, lo cual comprende la realización de exploraciones físicas completas de forma periódica, la determinación de la presión arterial y el control de los parámetros de inocuidad de laboratorio. Los pacientes con trasplante que reciban este medicamento deberán ser supervisados en locales dotados de un equipo de laboratorio adecuado y de personal médico de apoyo. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento deberá recibir toda la información necesaria a los fines del seguimiento del paciente. Al igual que otros inmunosupresores, la ciclosporina eleva el riesgo de contraer linfomas y otras neoplasias malignas, sobre todo neoplasias de la piel. El riesgo elevado parece guardar relación con el grado de inmunosupresión y la duración de ésta más que con la utilización de agentes específicos. Por consiguiente, se debería tener cautela al aplicar un régimen terapéutico a base de varios inmunosupresores pues podrían sobrevenir trastornos linfoproliferativos y tumores de órganos sólidos, que pueden conducir a la muerte. En vista del riesgo potencial de neoplasia maligna, debe advertirse a los pacientes tratados con Sandimmun Neoral® que eviten la exposición excesiva a los rayos ultravioleta. A semejanza de otros inmunosupresores, la ciclosporina predispone al paciente a contraer bacteriosis, micosis, parasitosis y virosis, con frecuencia asociadas a patógenos oportunistas. La activación de infecciones latentes de poliomavirus que pueden conducir a una nefropatía asociada poliomavirus (NAPV), especialmente a la nefropatía asociada a el virus BK (NAV BK)], o a la leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada al virus JC (LMP) se han observado en pacientes recibiendo ciclosporina. Estas condiciones están asociadas frecuentemente a una elevada carga inmunosupresora total y debe considerarse en el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunosuprimidos con deterioro de la función renal o síntomas neurológicos. Se han reportado condiciones serias y desenlaces fatales. Por consiguiente, para evitar desenlaces fatales, se deben tomar medidas preventivas y terapéuticas, especialmente en los pacientes en tratamiento prolongado con varios inmunosupresores. Durante las primeras semanas de tratamiento con Sandimmun Neoral® podría presentarse frecuentemente aumento de las concentraciones de creatinina y urea que pueden constituir complicaciones graves. Estos cambios funcionales son dependientes de la dosis y reversibles y suelen responder a una reducción de la dosis. En los tratamientos prolongados, el riñón del paciente podría experimentar cambios orgánicos (p.ej., fibrosis intersticial) que, en los pacientes con trasplante renal, deben distinguirse de los cambios debidos al rechazo crónico. Sandimmun Neoral® también puede causar aumentos dosis-dependientes y reversibles de la bilirrubina plasmática y, a veces, de las enzimas hepáticas (ver sección Reacciones Secundarias y Adversas). Existen reportes tanto por solicitud como espontáneos post-comercialización para los pacientes tratados con ciclosporina relacionados con hepatotoxicidad y daño hepático, los cuales incluyen colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática. La mayoría de los reportes incluían pacientes con comorbilidades de importancia, condiciones subyacentes y algunos otros factores que dificultan el diagnóstico, como complicaciones infecciosas tratamientos concomitantes con potencial hepatotóxico. En algunos casos, principalmente en los pacientes trasplantados, se han reportado desenlaces fatales (ver sección Reacciones Secundarias y Adversas). Se vigilarán estrechamente las variables de importancia para la función renal y hepática. Las cifras anómalas podrían requerir de una reducción de la dosis. En ancianos, la función renal debe vigilarse con especial cuidado. Para supervisar los niveles de ciclosporina en la sangre total, se debe utilizar de preferencia un anticuerpo monoclonal específico (para la valoración del compuesto original); asimismo se puede utilizar un método de HPLC, que también permite valorar el compuesto original. Si se usa plasma o suero, debe seguirse un protocolo de separación convencional (tiempo y temperatura). Para la supervisión inicial de los pacientes con trasplante hepático, o bien se usará el anticuerpo monoclonal específico, o bien se efectuarán determinaciones paralelas usando el anticuerpo monoclonal específico y el anticuerpo monoclonal no específico, a fin de estar seguros de que la posología proporciona la inmunosupresión adecuada. Debe recordarse que la concentración de ciclosporina en sangre, plasma o suero es sólo uno de los muchos factores que contribuyen al cuadro clínico del paciente. Por lo tanto, los resultados sólo deberán servir de pauta terapéutica en relación con otras variables clínicas y de laboratorio. Es necesario un control periódico de la presión arterial durante el tratamiento con Sandimmun Neoral®; en caso de hipertensión, debe instituirse un tratamiento antihipertensivo adecuado. En raras ocasiones, Sandimmun Neoral® puede inducir un ligero aumento reversible de los lípidos sanguíneos, por lo tanto, es aconsejable valorar los lípidos antes del tratamiento y al cabo del primer mes de terapia. Si llegara a aumentar la concentración de lípidos, se pensará en restringir las grasas alimentarias y, si procede, en reducir la dosis. La ciclosporina aumenta el riesgo de hiperpotasemia, especialmente en los pacientes con disfunción renal. También se requiere cuidado al coadministrar la ciclosporina con diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y fármacos que contengan potasio, así como en los pacientes que sigan un régimen rico en potasio. En estos casos es aconsejable controlar las concentraciones de potasio. La ciclosporina aumenta la depuración de magnesio. Ello puede acarrear una hipomagnesemia sintomática, especialmente en el período de peritrasplante. Así pues, se recomienda



Información para prescribir

controlar las concentraciones plasmáticas de magnesio en el período de peritrasplante, sobre todo en presencia de síntomas o signos neurológicos. Si se estima necesario, pueden administrarse suplementos de magnesio.

Se ejercerá cautela al tratar los pacientes con hiperuricemia. Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunaciones pueden ser menos eficaces; debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas. Debe tenerse precaución al coadministrar lercanidipino y ciclosporina (véase Interacciones Medicamentosas y de otro género). La ciclosporina puede aumentar las concentraciones sanguíneas de los medicamentos que sean sustratos de la glicoproteína P (PgP) como el Aliskireno (véase Interacciones Medicamentosas y de otro género). **Precauciones adicionales en otras indicaciones diferentes del trasplante** Los pacientes con insuficiencia renal (salvo los que padecen de síndrome nefrótico con un grado aceptable de insuficiencia renal), hipertensión no controlada, infecciones no controladas o con cualquier tipo de neoplasia maligna, no deben recibir ciclosporina. **Precauciones adicionales en uveítis endógena** Como Sandimmun Neoral® puede alterar la función renal, es necesario evaluarla con frecuencia, y si la cifra de creatinina sérica es un 30% superior al valor basal en más de una determinación, se debe reducir la dosis de Sandimmun Neoral® en un 25 a 50%. Estos consejos son válidos incluso si los valores del paciente están dentro del intervalo de valores normales de laboratorio. Es limitada la experiencia sobre el uso de Sandimmun Neoral® en niños con uveítis endógena. **Precauciones adicionales en síndrome nefrótico** Como Sandimmun Neoral® puede alterar la función renal, es necesario evaluarla con frecuencia, y si la cifra de creatinina sérica es un 30% superior al valor basal en más de una determinación, se debe reducir la dosis de Sandimmun Neoral® en un 25 a 50%. Los pacientes con insuficiencia renal inicial deben recibir inicialmente 2.5 mg/kg por día y deben ser objeto de estrecha vigilancia médica. En algunos pacientes, debido a que el síndrome nefrótico se asocia con cambios de la función renal, resulta difícil detectar la disfunción renal inducida por Sandimmun Neoral®. Ello explica por qué, en raras ocasiones, se han observado alteraciones renales estructurales asociadas con Sandimmun Neoral® sin aumentos de la creatinina sérica. La biopsia renal es una posibilidad que debe tomarse en consideración en los pacientes con nefropatía esteroideodependiente con cambios mínimos que hayan recibido Sandimmun Neoral® durante más de un año. En los pacientes con síndrome nefrótico en tratamiento con inmunosupresores (incluido Sandimmun Neoral®), se han registrado ocasionalmente neoplasias malignas (p.ej., linfoma de Hodgkin). **Precauciones adicionales en artritis reumatoide** Dado que Sandimmun Neoral® puede afectar la función renal, se determinará un nivel basal fidedigno de la creatinina sérica mediante al menos dos valoraciones antes del tratamiento, y se vigilarán las cifras de creatinina sérica cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y una vez por mes después. Al cabo de seis meses de tratamiento, es necesario determinar la cifra de creatinina sérica cada 4 a 8 semanas según la estabilidad de la enfermedad, los medicamentos utilizados y las enfermedades concomitantes. Es preciso realizar controles más frecuentes si se aumenta la dosis de Sandimmun Neoral® o se instaura un tratamiento simultáneo con un fármaco antiinflamatorio no esteroide o se aumenta su dosificación.

Si la cifra de creatinina sérica sigue siendo un 30% superior al valor basal en más de una determinación, se debe reducir la dosificación de Sandimmun Neoral®. Si la cifra de creatinina sérica aumenta en más de un 50 %, es obligatorio reducir la dosis en un 50%. Estas recomendaciones son válidas incluso si las cifras del paciente siguen estando en el intervalo de valores normales de laboratorio. Si, pese a la reducción de la dosis, los niveles no llegaran a disminuir en el curso de un mes, se interrumpirá el tratamiento con Sandimmun Neoral®. Podría ser necesario interrumpir la administración del fármaco si la hipertensión asociada al tratamiento con Sandimmun Neoral® no puede ser regulada con un tratamiento antihipertensivo apropiado. A semejanza de otros tratamientos inmunosupresores de larga duración, no puede descartarse el elevado riesgo de que se produzcan trastornos linfoproliferativos. Se ejercerá especial cautela si se emplea Sandimmun Neoral® con el metotrexato a la par. **Precauciones adicionales en psoriasis** Dado que Sandimmun Neoral® puede afectar la función renal, se determinará un nivel basal fidedigno de la creatinina sérica mediante al menos dos valoraciones antes del tratamiento, y se vigilará la creatinina sérica cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento. Posteriormente, si se han estabilizado las concentraciones de creatinina, las valoraciones se realizarán una vez por mes. En cambio, si la cifra de creatinina sérica aumenta y sigue siendo más de un 30 % superior al valor basal en más de una determinación, se debe reducir la dosis de Sandimmun Neoral® en un 25-50 %. Estas recomendaciones son válidas incluso si las cifras del paciente siguen estando en el intervalo de valores normales de laboratorio. Si, pese a la reducción de la dosis, los niveles no llegaran a disminuir en el curso de un mes, se interrumpirá el tratamiento con Sandimmun Neoral®.

También se aconseja suspender el tratamiento con Sandimmun Neoral® si la hipertensión asociada al tratamiento con Sandimmun Neoral® no puede ser regulada con un tratamiento antihipertensivo apropiado. Los pacientes geriátricos sólo recibirán tratamiento si padecen de psoriasis incapacitante, en cuyo caso la función renal deberá vigilarse con extrema atención. Es limitada la experiencia sobre el uso de Sandimmun Neoral® en niños con psoriasis. En los pacientes psoriásicos tratados con ciclosporina y en los pacientes en tratamiento inmunosupresor convencional se ha descrito la aparición de neoplasias malignas, especialmente en la piel. Antes de comenzar el tratamiento con Sandimmun Neoral® se debe realizar una biopsia de las lesiones cutáneas atípicas de la psoriasis bajo sospecha de ser malignas o premalignas. Los pacientes con alteraciones malignas o premalignas de la piel deben recibir tratamiento con Sandimmun Neoral® únicamente después de un tratamiento adecuado de dichas lesiones, y cuando no exista ninguna otra opción terapéutica eficaz. Los pacientes en tratamiento con Sandimmun Neoral® no deben recibir fototerapia UVB ni fotoquimioterapia PUVA al mismo tiempo.

Precauciones adicionales en la dermatitis atópica Dado que Sandimmun Neoral® puede afectar la función renal, se determinará un nivel basal fidedigno de la creatinina sérica mediante al menos dos valoraciones antes del tratamiento, y se vigilará la creatinina sérica cada dos semanas durante los primeros tres meses de tratamiento. Posteriormente, si se han estabilizado las concentraciones de creatinina, las valoraciones se realizarán una vez por mes. En cambio, si la cifra de creatinina sérica aumenta y sigue siendo más de un 30% superior al valor basal en más de una determinación, se debe reducir la dosis de Sandimmun Neoral® en un 25-50%. Estas recomendaciones son válidas incluso si las cifras del paciente siguen estando en el intervalo de valores normales de laboratorio. Si, pese a la reducción de la dosis, los niveles no llegaran a disminuir en el curso de un mes, se interrumpirá el tratamiento con Sandimmun Neoral®. La suspensión del tratamiento con Sandimmun Neoral® se aconseja asimismo si la hipertensión asociada a este tratamiento no se puede regular con un tratamiento apropiado. Es limitada la experiencia sobre el uso de Sandimmun Neoral® en niños con dermatitis atópica. Los pacientes geriátricos deberán ser tratados únicamente cuando padezcan dermatitis atópica incapacitante, además de que deberá vigilarse estrechamente la función renal. La linfadenopatía benigna se asocia comúnmente con brotes de dermatitis atópica y desaparece



Información para prescribir

habitualmente de forma espontánea o con una mejoría general de la enfermedad. La linfadenopatía observada en los tratamientos con ciclosporina se ha de vigilar de forma periódica. La linfadenopatía que persiste, pese a la mejoría de la enfermedad, se ha de someter a biopsia como medida profiláctica para estar seguros de la ausencia de linfoma. Las infecciones con herpes simple activo deben sanar antes de iniciar el tratamiento con Sandimmun Neoral®; si aparecen durante el tratamiento, no se debe suspender la administración del fármaco, salvo si la infección es grave. Las infecciones cutáneas con Staphylococcus aureus no constituyen una contraindicación absoluta para administrar el tratamiento con Sandimmun Neoral®, aunque se deben controlar con agentes antibacterianos adecuados. Se ha de evitar la eritromicina oral, que aumenta la concentración sanguínea de la ciclosporina (véase Interacciones Medicamentosas); en ausencia de otra alternativa, se aconseja vigilar estrechamente las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, la función renal y los efectos colaterales de la ciclosporina. Los pacientes tratados con Sandimmun Neoral® no deben recibir radiación ultravioleta B ni fotoquimioterapia PUVA durante el tratamiento. Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria. No existen datos sobre los efectos de Sandimmun Neoral® en la habilidad para conducir y operar maquinaria. **VII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA - Embarazo** Los estudios con animales han demostrado efectos tóxicos en la función reproductora de ratas y conejos, (ver Precauciones en relación con efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y sobre la Fertilidad) La experiencia con Sandimmun Neoral® en mujeres embarazadas es limitada. En mujeres embarazadas portadoras de trasplantes que reciben inmunosupresores, aumenta el riesgo de parto prematuro. En niños expuestos a ciclosporina in utero se ha hecho una cantidad limitada de observaciones hasta la edad de aproximadamente 7 años. Estos niños mostraron función renal y presión arterial normales. Sin embargo, no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por lo que Sandimmun Neoral® no debe emplearse durante el embarazo a menos que los posibles beneficios justifiquen los riesgos potenciales para el feto. **Lactancia** La ciclosporina se secreta en la leche materna. Las madres que reciben Sandimmun Neoral® no deben amamantar. **VIII. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Muchos de los efectos colaterales asociados con el tratamiento ciclosporínico son dosis-dependientes y sensibles a la reducción de la dosis. En las diversas indicaciones, los efectos colaterales son esencialmente los mismos; no obstante, subsisten diferencias con respecto a la incidencia y a la gravedad. Debido a que después del trasplante se necesitan dosis iniciales más elevadas y un tratamiento de mantenimiento más prolongado, los efectos secundarios son más frecuentes y usualmente más graves en los pacientes con trasplante que en los pacientes que reciben tratamiento por otras indicaciones. **Infecciones e Infestaciones** Los pacientes que reciben terapias inmunosupresoras, incluyendo ciclosporina y las terapias que la incluyan, se encuentran en alto riesgo de contraer infecciones (virales, bacterianas, fúngicas y parasíticas) (ver Precauciones Generales) Pueden ocurrir tanto infecciones locales como sistémicas. Las infecciones pre-existentes pueden agravarse así como es probable que se desarrolle una neuropatía asociada a poliomavirus (PVAN por sus siglas en inglés) por reactivación de las infecciones por poliomavirus así como una leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada al virus JC. Se han reportado trastornos serios y/o desenlaces fatales. Neoplasias benignas, malignas y no especificadas, (incluyendo quistes y pólipos). Los pacientes que reciben terapias inmunosupresoras, incluyendo ciclosporina y las terapias que la incluyan, se encuentran en alto riesgo de desarrollar linfomas o trastornos linfoproliferativos, entre otras neoplasias, particularmente de la piel. La frecuencia de las neoplasias aumenta con la intensidad y la duración del tratamiento (ver Precauciones Generales). Algunas neoplasias pueden resultar fatales. Las reacciones adversas (Tabla 1) están clasificadas conforme a su frecuencia, siendo la primera la más frecuente, utilizando la siguiente convención: muy frecuente $\geq 10\%$, frecuente $\geq 1\% - < 10\%$; Poco frecuente $\geq 0.1\% - < 1\%$; rara $\geq 0.01\% - < 0.1\%$; muy rara $< 0.01\%$ incluyendo los casos aislados. **Tabla 1:**

Trastornos hematopoyéticos	
Poco frecuentes	Anemia, trombocitopenia.
Raros	Anemia hemolítica microangiopática, síndrome urémico hemolítico.
Trastornos Metabólicos	
Muy Frecuentes	Hiperlipidemia
Frecuentes	Anorexia, Hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia.
Poco Frecuentes	Hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Temblor, cefalea la cual incluye migraña.
Frecuentes	Parestesia.
Poco frecuentes	Signos de encefalopatía tales como convulsiones, confusión, desorientación, disminución de la capacidad de reacción, agitación, insomnio, trastornos visuales, ceguera cortical, coma, parálisis, ataxia cerebelosa.



Información para prescribir

Raros	Polineuropatía motora
Muy Raros	Edema del disco óptico que puede incluir papiledema con posibles trastornos visuales secundarios a una hipertensión intracraneal benigna.
Trastornos cardiovasculares	
Muy frecuentes	Hipertensión.
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival.
Raros	Pancreatitis.
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Función hepática anormal (ver <i>Precauciones Generales</i>)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hipertricosis.
Poco frecuentes	Exantemas alérgicos.
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conectivo.	
Frecuentes	Espasmos musculares, mialgia.
Raros	Adinamia, miopatía.
Trastornos renales	
Muy frecuentes	Disfunción renal (véase precauciones generales).
Trastornos reproductivos y sobre la lactancia.	
Raros	Disturbios Menstruales, ginecomastia
Trastornos generales	
Frecuentes	Fatiga.
Poco frecuentes	Edema, aumento de peso.



Información para prescribir

Otras reacciones adversas reportadas en la experiencia post-comercialización. Existen reportes tanto por solicitud como espontáneos post-comercialización para los pacientes tratados con ciclosporina relacionados con hepatotoxicidad y daño hepático, los cuales incluyen colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática. La mayoría de los reportes incluían pacientes con comorbilidades de importancia, condiciones subyacentes y algunos otros factores que dificultan el diagnóstico, como complicaciones infecciosas tratamientos concomitantes con potencial hepatotóxico. En algunos casos, principalmente en los pacientes trasplantados, se han reportado desenlaces fatales (ver Precauciones Generales). **I. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO** Interacciones con los alimentos: La ingestión simultánea de jugo de toronja aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina. **Interacciones farmacológicas** Más abajo se enumeran los fármacos que interactúan con la ciclosporina, cuyas repercusiones clínicas e interacciones medicamentosas están debidamente documentadas. Se conocen distintos agentes que pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas o sanguíneas de la ciclosporina mediante la inhibición o la inducción de las enzimas implicadas en el metabolismo de la ciclosporina, en particular las enzimas del citocromo P450. La ciclosporina es también un inhibidor de la CYP3A4 y de la glucoproteína-P multi-transportadora de fármacos y puede aumentar los niveles plasmáticos de otros fármacos coadministrados que son sustratos de esta enzima y / o del transportador. **Fármacos que disminuyen la concentración de ciclosporina.** Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, nafcilina, sulfadimidina i.v., rifampicina, octreotida, probucol, orlistat, *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan), triclopidina, sulfonpirazona, terbinafina, bosentán. **Fármacos que aumentan la concentración de ciclosporina** Los antibióticos macrólidos (principalmente eritromicina y claritromicina), ketoconazol, fluconazol, itraconazol, diltiazem, nifedipino, verapamilo, imetoclopramida, anticonceptivos orales, danazol, metilprednisolona (dosis alta), alopurinol, amiodarona, ácido cólico y sus derivados, y los inhibidores de la proteasa, imatinib, colchicina. **Otras interacciones farmacológicas importantes** Se debe ejercer cautela cuando la ciclosporina se utiliza con otros fármacos que presentan sinergia nefrotóxica, a saber, aminoglucósidos (incluidas la gentamicina y tobramicina), amfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprima (+ sulfametoxazol), antiinflamatorios no esteroideos (incluidos diclofenaco, naproxeno y sulindaco) melfalán, antagonistas de los receptores H2 de histamina (p.ej. cimetidina, ranitidina), metotrexato (véase precauciones generales). Debe evitarse la coadministración con tacrolimus debido al aumento del riesgo de nefrotoxicidad. La coadministración de nifedipino y ciclosporina puede aumentar la frecuencia de hiperplasia gingival con respecto a la frecuencia registrada con ciclosporina sola. Después de la coadministración de ciclosporina y lercanidipino, se triplicó el ABC de éste último, mientras que el ABC de la ciclosporina aumentó un 21%. Por lo tanto, se recomienda precaución al coadministrar ciclosporina junto con el lercanidipino (véase Precauciones generales). La ciclosporina es un inhibidor muy potente de la P-gP y puede incrementar las concentraciones sanguíneas de los medicamentos que sean sustratos de la P-gP como el Aliskireno. Después de la administración concomitante de Aliskireno y Ciclosporina, la C_{max} de Aliskireno se incrementó 2.5 veces aproximadamente y el ABC se incrementó aproximadamente 5 veces. Sin embargo, el perfil farmacocinético de la ciclosporina no se vio alterado de forma significativa. Se recomienda tener precaución al administrar Ciclosporina con Aliskireno (ver sección de Precauciones Generales). El uso simultáneo de diclofenaco y ciclosporina aumenta significativamente la biodisponibilidad del diclofenaco, lo cual puede acarrear una insuficiencia renal reversible. El aumento de la biodisponibilidad del diclofenaco se debe muy probablemente a la reducción del gran efecto de primer paso al que se ve sometido. No cabe esperar un aumento de la biodisponibilidad de los antiinflamatorios no esteroideos que sufren un pequeño efecto de primer paso (p.ej., el ácido acetilsalicílico) cuando éstos se administran a la par que la ciclosporina.

La ciclosporina puede reducir la depuración de digoxina, colchicina, prednisolona e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). En varios pacientes que tomaban digoxina se observó una grave toxicidad digitalica en los días siguientes al inicio de la administración de ciclosporina. También varios informes describieron la capacidad de la ciclosporina de potenciar los efectos tóxicos de la colchicina como miopatía y neuropatía, sobre todo en pacientes con disfunción renal. Si se utilizan digoxina o colchicina junto con ciclosporina, se requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de la digoxina o la colchicina, y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento. En la literatura médica y durante la farmacovigilancia se han informado casos de miotoxicidad que pueden incluir mialgia y adinamia, miositis y rabdomiólisis con la coadministración de ciclosporina con lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y raramente, fluvastatina. Cuando se coadministran con 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 la rabdomiólisis. En los estudios que utilizaron everolimus o sirolimus combinados con dosis normales de ciclosporina en microemulsión se observaron elevaciones de la creatinina sérica. Este efecto fue generalmente reversible reduciendo la dosis de ciclosporina. Everolimus y 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. 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 provocar aumentos importantes de las concentraciones séricas de potasio (véase Precauciones Generales). La ciclosporina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de la repaglinida y por lo tanto puede aumentar el riesgo de hipoglucemia. **Recomendaciones** Si no se puede evitar el uso simultáneo de fármacos que interactúan con ciclosporina, se deben observar las siguientes recomendaciones básicas: Durante el uso concurrente de un fármaco que pueda presentar sinergia nefrotóxica debe vigilarse estrechamente la función renal (especialmente la creatinina sérica). Si se observa una notoria alteración de la función renal, se debe reducir la posología del fármaco coadministrado o se debe pensar en administrar otro tratamiento. En portadores de injertos se han señalado 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. Medicamentos que se sabe que reducen o aumentan la biodisponibilidad de la ciclosporina: en los pacientes trasplantados es necesario efectuar determinaciones frecuentes de las concentraciones de ciclosporina y, de ser necesario, ajustar la dosis, sobre todo durante la introducción o el retiro del medicamento coadministrado. En los demás pacientes,



Información para prescribir

es discutible la utilidad de vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina pues no está tan bien establecida la relación entre las concentraciones sanguíneas y el efecto clínico en tales pacientes. 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. Debe evitarse la coadministración de nifedipino en pacientes que desarrollan hiperplasia gingival como efecto secundario de la ciclosporina. Los antiinflamatorios no esteroides con un importante metabolismo de primer paso (p.ej. diclofenaco) deben administrarse con dosis más bajas de las que se emplearían en pacientes no tratados con ciclosporina. La coadministración de digoxina, colchicina o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) con ciclosporina requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de los medicamentos y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento.

II. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, 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 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 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 de carcinogénesis 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 que 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 fecundidad. Se ha demostrado que la ciclosporina no es mutágena ni genotóxica en el ensayo de Ames, el ensayo v79-hgprt, 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 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.

III. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN - Dosis

Las dosis diarias de Sandimmun Neoral® deben dividirse sistemáticamente en dos tomas. Las cápsulas deben deglutirse enteras. **Trasplante - Trasplante de órganos sólidos** - El tratamiento con Sandimmun Neoral® debe comenzar dentro de las 12 horas previas a la operación, con una dosis de 10-15 mg/kg administrada en dos tomas. Esta dosis se repetirá cada día durante 1 o 2 semanas después de la operación y luego se reducirá gradualmente de conformidad con los niveles sanguíneos, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 2-6 mg/kg, que se ha de administrar en 2 tomas. Si se administra Sandimmun Neoral® con otros inmunosupresores (p.ej., con corticosteroides o en farmacoterapia triple o cuádruple), se pueden usar dosis menores (p.ej. 3-6 mg/kg administrados en 2 tomas para el tratamiento inicial). **Trasplante de médula ósea.** La primera dosis se deberá administrar un día antes del trasplante. En la mayoría de los casos conviene administrarla por infusión i.v.; la dosis recomendada es de 3-5 mg/kg por día. Inmediatamente después del trasplante y durante las dos semanas siguientes, se continuará con la infusión en ese nivel de dosis para pasar luego a un tratamiento oral de mantenimiento con Sandimmun Neoral® aplicando una dosis diaria de 12.5 mg/kg aprox. dividida en dos tomas. El tratamiento de mantenimiento deberá proseguir unos 3 meses como mínimo (6 meses de preferencia) antes de reducir progresivamente la dosis a cero hacia el año del trasplante. Si se emplea Sandimmun Neoral® para iniciar la terapia, la dosis recomendada será de 12.5-15 mg/kg administrada en dos tomas, comenzando el día anterior al trasplante.

Pueden ser necesarias dosis orales más elevadas de Sandimmun Neoral®, o un tratamiento i.v., en presencia de trastornos gastrointestinales que podrían reducir la absorción del fármaco. En algunos pacientes, la interrupción del tratamiento con Sandimmun Neoral® se acompaña de la aparición de EICH, que en general responde favorablemente a la reanudación del tratamiento. Se deben usar dosis pequeñas de Sandimmun Neoral® para tratar la EICH crónica leve.

Otras indicaciones diferentes del trasplante - Uveítis endógena Para inducir la remisión, se recomienda una dosis inicial de 5 mg/kg/día administrada en dos tomas orales hasta obtener alivio de la inflamación uveal activa y mejoría de la agudeza visual. En casos refractarios, se puede aumentar la dosis hasta 7 mg/kg/día durante cierto tiempo. Para obtener la remisión inicial o neutralizar las crisis oculares inflamatorias, si Sandimmun Neoral® por sí solo no fuera suficiente para controlar la situación, se puede añadir un tratamiento corticosteroideo sistémico con dosis diarias de 0.2-0.6 mg/kg de prednisona, o de algún principio activo equivalente. Para la terapia de mantenimiento, se debe reducir la dosis lentamente hasta el nivel eficaz mínimo, el cual, durante las fases de remisión, no deberá exceder de 5 mg/kg por día. **Síndrome nefrótico** Para inducir la remisión, la dosis diaria recomendada, administrada en dos tomas, es de 5 mg/kg en los adultos y de 6 mg/kg en los niños si, salvo la proteinuria, la función renal es normal. En pacientes con insuficiencia renal, la dosis inicial no deberá exceder de 2.5 mg/kg por día. Se recomienda administrar Sandimmun Neoral® con bajas dosis de corticosteroides orales si el efecto de Sandimmun Neoral® solo no fuera suficiente, especialmente en pacientes esteroideorresistentes. Si no se observa mejoría al cabo de tres meses de tratamiento, se interrumpirá el tratamiento con Sandimmun Neoral®. Las dosis deberán



Información para prescribir

ser ajustadas individualmente conforme a la eficacia (proteinuria) e inocuidad (principalmente creatinina sérica), pero no deberán exceder de 5 mg/kg al día en los adultos y de 6 mg/kg al día en los niños.

Para la terapia de mantenimiento, se debe reducir la dosis lentamente hasta el nivel eficaz mínimo. **Artritis reumatoide** En las primeras seis semanas de tratamiento la dosis aconsejada es de 3 mg/kg al día administrada por vía oral en dos tomas. Si no surte efecto, se podrá aumentar la dosis diaria gradualmente mientras la tolerabilidad lo permita, aunque no deberá exceder de 5 mg/kg. Para lograr una completa eficacia, posiblemente sean necesarias 12 semanas de tratamiento con Sandimmun Neoral®. Para la terapia de mantenimiento, se debe valorar la dosis individualmente conforme a la tolerabilidad. Sandimmun Neoral® se puede administrar asociado con bajas dosis de corticosteroides y/o fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Sandimmun Neoral® también se puede administrar con una pequeña dosis semanal de metotrexato si el paciente no responde adecuadamente a la monoterapia con metotrexato, usando inicialmente 2.5 mg/kg diarios de Sandimmun Neoral® suministrado en dos tomas, con la opción de aumentar la dosis si la tolerabilidad lo permite. **Psoriasis** Dada la variabilidad de esta afección, el tratamiento se ha de adaptar a las necesidades del individuo. Para inducir la remisión, la dosis inicial aconsejada es de 2.5 mg/kg al día administrada oralmente en dos tomas separadas. Si no se observa ninguna mejoría al cabo de un mes, se podrá aumentar gradualmente la dosis diaria, aunque sin sobrepasar los 5 mg/kg. Se detendrá el tratamiento cuando no se haya conseguido una respuesta adecuada de las lesiones psoriásicas del paciente en un plazo de seis semanas de administración diaria de 5 mg/kg, o cuando la dosis eficaz no sea compatible con las directrices de inocuidad establecidas. Se justifica el uso de dosis iniciales de 5 mg/kg al día en pacientes cuyas afecciones requieran un rápido restablecimiento. Cuando se haya logrado una respuesta satisfactoria, se podrá suspender la terapia con Sandimmun Neoral® y tratar la recidiva ulterior con otra tanda de Sandimmun Neoral® a la dosis eficaz precedente. En algunos pacientes quizás sea preciso instaurar una terapia continua de mantenimiento. Para la terapia de mantenimiento, la dosis debe ser ajustada individualmente al nivel eficaz mínimo y no debe exceder de 5 mg/kg al día. **Dermatitis atópica** Dada la variabilidad de esta afección, el tratamiento se ha de adaptar a las necesidades del individuo. La gama posológica aconsejada es de 2.5 a 5 mg/kg por día, administrados en dos tomas orales separadas. Si la dosis inicial de 2.5 mg/kg por día no diera resultados satisfactorios en dos semanas de tratamiento, se puede aumentar la dosis diaria rápidamente hasta un máximo de 5 mg/kg. En muy raros casos, el control rápido y adecuado de la enfermedad se logrará probablemente con una dosis inicial de 5 mg/kg por día. Una vez lograda la respuesta adecuada, se reducirá la dosis paulatinamente y, si fuera posible, se retirará Sandimmun Neoral®. Las recaídas posteriores se pueden tratar con una tanda adicional de Sandimmun Neoral®. Aunque para lograr la curación suelen bastar ocho semanas de tratamiento, se ha visto que una terapia de hasta un año es eficiente y bien tolerada (siempre que se respeten las directrices de vigilancia). **CAMBIO DE SANDIMMUN® 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 mínimas de ciclosporina comparables en la sangre total. No obstante, en muchos pacientes pueden registrarse concentraciones máximas (Cmax) más altas y una mayor exposición al medicamento (ABC). 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 variabilidad individual de la absorción de 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 ciclosporina es menos variable y la correlación entre las concentraciones mínimas de ciclosporina y la exposición (ABC) es mucho más estrecha que con Sandimmun®. De esta forma, las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina constituyen un parámetro más sólido 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 mínimas de ciclosporina en la sangre total 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 presión arterial durante los 2 primeros meses después del cambio. Si las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina salen del intervalo terapéutico y/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 presión arterial deben determinarse 2, 4 y 8 semanas después del cambio. Si las concentraciones séricas de creatinina o la presión 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 Precauciones generales). En caso de toxicidad imprevista o de ineficacia de la ciclosporina, también deben monitorearse las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina. **Conversión entre formulaciones orales de ciclosporina.** Cambiar de una formulación oral de ciclosporina a otra debe hacerse con precaución y bajo supervisión médica. La introducción de la nueva formulación se debe hacer bajo monitoreo de los niveles sanguíneos de ciclosporina para garantizar que se alcanzan los niveles de pre-conversión. **Administración oral** Las dosis diarias de Sandimmun Neoral® siempre se deben administrar en 2 tomas. Las cápsulas deben deglutirse enteras. **Uso en pacientes geriátricos** Aunque los antecedentes de utilización de Sandimmun Neoral® en pacientes geriátricos son escasos, no se han comunicado problemas específicos tras el uso del fármaco en la dosis recomendada. En los ensayos clínicos sobre ciclosporina en 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 basal después de 3 a 4 meses de tratamiento. Los ensayos clínicos sobre Sandimmun Neoral® en pacientes con trasplante o psoriasis no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos mayores de 65 años para poder determinar si su respuesta es diferente de la de sujetos más jóvenes. Otros



Información para prescribir

experimentos clínicos no identificaron diferencias de respuesta entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes. En general, la dosis debe seleccionarse de manera prudente para las personas de edad avanzada, empezando normalmente con una dosis situada en el extremo inferior del intervalo recomendado para tomar en cuenta la mayor frecuencia de insuficiencia hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes y otros tratamientos coadministrados. **Uso en pacientes pediátricos.** Los antecedentes de utilización de Sandimmun Neoral® en niños son asimismo escasos todavía. Sin embargo, se han dado dosis convencionales de Sandimmun Neoral® a niños de 1 año de edad sin ningún problema. En varios estudios, los niños necesitaron y toleraron dosis más altas de Sandimmun Neoral® por kg de peso corporal que las de los adultos. **XII. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL** La DL50 oral de ciclosporina es de 2,329 mg/kg en los ratones, de 1,480 mg/kg en las ratas y superior a 1,000 mg/kg en los conejos. La DL50 i.v. es de 148 mg/kg en los ratones, de 104 mg/kg en las ratas y de 46 mg/kg en los conejos. **Síntomas.** No hay antecedentes de intoxicaciones agudas con Sandimmun Neoral®. Las dosis orales no mayores de 10 g, (aproximadamente 150 mg/kg) han sido toleradas con consecuencias clínicas relativamente menores, como vómito, somnolencia, cefálea, taquicardia y, en la minoría de pacientes, disfunción moderadamente grave y reversible de la función renal. Sin embargo, se han reportado síntomas serios de intoxicación por sobredosis accidental con ciclosporina por los padres en neonatos prematuros. **Tratamiento.** En todos los casos de sobredosis, deben adoptarse medidas de apoyo generales seguidas de tratamiento de apoyo a los síntomas generados. La eliminación por emesis forzada o el lavado gástrico pueden ser de útiles en las primeras horas después de la ingesta oral, pues la ciclosporina no es dializable en grado alguno ni tampoco se elimina correctamente por hemoperfusión con carbón activado. **XIII. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES** Caja de cartón con 50 ó 100 cápsulas de 10 mg; 50 cápsulas de 25 mg, 50mg ó 100 mg. **XIV. LEYENDAS DE PROTECCIÓN** No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. **XV. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO** Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V. La Candelaria No. 186, Local A, Col. Atlántida, C.P. 04370, Deleg. Coyoacán, D.F., México. **XVI. NÚMERO DE REGISTRO** Reg. No. 223M90 SSA IV IPPR: CDS/BSS: 13-Jul-2010 NPI: 17-Ene-2013 Tracking Number: 2010-PSB/GLC-0306-s.



Información
para prescribir



Referencias



Claves Sector Salud
4294 / 4298
4306 / 4236

Información para prescribir

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA SANDIMMUN NEORAL® **II. DENOMINACIÓN DISTINTIVA** Ciclosporina **III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN** FORMA FARMACÉUTICA Emulsión **FORMULACIÓN:** Cada ml contiene: Ciclosporina en microemulsión 100 mg Vehículo cbp 1 ml **IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS** **Trasplantes - Trasplante de órganos sólidos** Prevención del rechazo del injerto después de un alotrasplante de riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas o trasplante combinado de corazón-pulmón. 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 injerto contra huésped (EICH). **Otras indicaciones diferentes del trasplante - Uveítis endógena** Uveítis intermedia o posterior activa que amenaza la visión, de etiología no infecciosa, cuando el tratamiento convencional ha fracasado o provocado reacciones adversas inaceptables. Enfermedad de Behçet acompañada de ataques inflamatorios repetidos que afectan la retina. **Síndrome nefrótico** Síndrome nefrótico corticodependiente o corticorresistente en adultos y niños, provocado por enfermedades glomerulares tales como nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal o segmentaria, o glomerulonefritis membranosa. Sandimmun Neoral® puede emplearse tanto para inducir remisiones como para mantenerlas. También puede emplearse para mantener la remisión inducida con corticosteroides y poder suspender éstos últimos. **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 los pacientes con dermatitis atópica grave que necesitan un tratamiento sistémico. **V. CONTRAINDICACIONES** Hipersensibilidad a la ciclosporina o a uno de los excipientes de Sandimmun Neoral®. **VI. PRECAUCIONES GENERALES** Sandimmun Neoral® deberá ser prescrito sólo por médicos con experiencia en el tratamiento con inmunosupresores, 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 transplantados. Evitar la inmunosupresión excesiva ya que podría provocar trastornos linfoproliferativos, otros tipos de neoplasia maligna y elevar el riesgo de infección. La activación de infecciones latentes poliomavirus que pueden conducir a la nefropatía asociada a Polyomavirus, en particular la nefropatía por virus BK, o al virus JC asociados leucoencefalopatía multifocal progresiva. Evitar la exposición excesiva al sol sin protección y el tratamiento con rayos UV. No utilizar 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, en caso de vacunación (evitar las vacunas vivas atenuadas), al utilizar Sandimmun Neoral® y al coadministrarlo con lercanidipino el uso en menores de 16 años no se recomienda (excepto en el síndrome nefrótico). El tratamiento se interrumpirá en pacientes con psoriasis si después de 3 meses de tratamiento, no hay respuesta adecuada o se presentan efectos adversos indeseables. Además, para indicaciones diferentes del trasplante: disfunción renal (véase los datos sobre el síndrome nefrótico en la información para prescribir amplia), hipertensión, descompensada, infección no controlada, antecedentes o presencia de neoplasias malignas, así como en pacientes de edad avanzada. No debe emplearse durante el embarazo a menos que los posibles beneficios justifiquen los riesgos potenciales para el feto. Las madres que reciben Sandimmun Neoral® no deben amamantar. **VII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA - Embarazo** Los estudios con animales han demostrado efectos tóxicos en la función reproductora de ratas y conejos. Es limitada la experiencia con Sandimmun Neoral® en mujeres embarazadas. En mujeres embarazadas portadoras de trasplantes que reciben inmunosupresores, aumenta el riesgo de parto prematuro. 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 presión arterial normales. Sin embargo, no se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por lo que Sandimmun Neoral® no debe emplearse durante el embarazo a menos que los posibles beneficios justifiquen los riesgos potenciales para el feto. **Lactancia** La ciclosporina se secreta en la leche materna. Las madres que reciben Sandimmun Neoral® no deben amamantar. **VIII. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS** Muy frecuentes: disfunción renal, hipertensión, temblor, cefalea, hiperlipidemia. Frecuentes: disfunción hepática, hipertricotosis, hipertrofia gingival, parestesia, cansancio, anorexia, náuseas, vómito, dolor abdominal, diarrea, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, espasmos musculares, mialgia. Poco frecuente: signos de encefalopatía tales como convulsiones, confusión, desorientación, disminución de la capacidad de reacción, agitación, insomnio, trastornos visuales, ceguera cortical, coma, paresia, ataxia cerebral, aumento de peso, edema, exantema alérgico, anemia, trombocitopenia. Raras: pancreatitis, trastornos menstruales, ginecomastia, adinamia, miopatía, polineuropatía motora, anemia hemolítica microangiopática, síndrome urémico hemolítico, hiperglucemia. Muy raras: edema del disco óptico que puede incluir papiledema con posibles trastornos visuales secundarios a una hipertensión intracraneal benigna. **IX. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO** **Interacciones con los alimentos** La ingestión simultánea de jugo de toronja aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina. **Interacciones farmacológicas** Más abajo se enumeran los fármacos que interactúan con la ciclosporina, cuyas repercusiones clínicas e interacciones medicamentosas están debidamente documentadas. Se conocen distintos agentes que pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas o sanguíneas de la ciclosporina mediante la inhibición o la inducción de las enzimas implicadas en el metabolismo de la ciclosporina, en particular las enzimas del citocromo CYP3A4. La ciclosporina es un inhibidor de CYP3A4 y de los múltiples fármacos transportador de P-glicoproteína puede aumentar los niveles plasmáticos de los otros medicamentos utilizados que son sustratos de esta enzima o transportador. **Fármacos que disminuyen la concentración de ciclosporina.** Barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, nafcilina, sulfadimidina i.v., rifampicina, octreotida, probucol, orlistat, Hypericum perforatum (hierba de San Juan), triclopídina, sulfipirazona, terbinafina, bosentán. **Fármacos que aumentan la concentración de ciclosporina** Los antibióticos macrólidos (principalmente eritromicina azitromicina y claritromicina), ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol diltiazem, nicardipino, verapamilo, imetoclopramida, anticonceptivos orales, danazol, metilprednisolona (dosis alta), alopurinol, amiodarona, ácido cólico y sus derivados, y los inhibidores de la proteasa, imatinib, colquicina, nefazodona. **Otras interacciones farmacológicas importantes** Se debe ejercer cautela cuando ciclosporina se utiliza con otros fármacos que presentan sinergia nefrotóxica, a saber, aminoglucósidos (incluidas la gentamicina y tobramicina), amfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprima (+ sulfametoxazol), antiinflamatorios no esteroideos (incluidos diclofenaco, naproxeno y sulindaco) melfalán, antagonistas de los receptores H2 de histamina (p.ej. cimetidina, ranitidina), metotrexato (véase precauciones generales) Debe evitarse la coadministración con tacrolimús debido al aumento del riesgo de nefrotoxicidad. La coadministración de nifedipino y ciclosporina puede aumentar la frecuencia de hiperplasia gingival con respecto a la frecuencia registrada con ciclosporina sola.



Información para prescribir

Después de la coadministración de ciclosporina y lercanidipino, se triplicó el ABC de éste último, mientras que el ABC de ciclosporina aumentó un 21%. Por lo tanto, se recomienda precaución al coadministrar ciclosporina junto con el lercanidipino (véase Precauciones generales). El uso simultáneo del diclofenaco y ciclosporina aumenta significativamente la biodisponibilidad del diclofenaco, lo cual puede acarrear una insuficiencia renal reversible. El aumento de la biodisponibilidad del diclofenaco se debe muy probablemente a la reducción del gran efecto de primer paso al que se ve sometido. No cabe esperar un aumento de la biodisponibilidad de los antiinflamatorios no esteroideos que sufren un pequeño efecto de primer paso (p.ej., el ácido acetilsalicílico) cuando éstos se administran a la par que ciclosporina. La ciclosporina puede reducir la depuración de digoxina, colquicina, prednisolona e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas).

En varios pacientes que tomaban digoxina se observó una grave toxicidad digitalica en los días siguientes al inicio de la administración de la ciclosporina. También varios informes describieron la capacidad de ciclosporina de potenciar los efectos tóxicos de la colquicina como miopatía y neuropatía, sobre todo en pacientes con disfunción renal. Si se utilizan digoxina o colquicina junto con 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 durante la farmacovigilancia se han informado casos de miotoxicidad que pueden incluir mialgia y adinamia, miositis y rhabdomiólisis con la coadministración de ciclosporina con lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y raramente, fluvastatina. Cuando se coadministran con 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 la rhabdomiólisis. En los estudios que utilizaron everolimus o sirolimus combinados con dosis normales de ciclosporina para microemulsión se observaron elevaciones de la creatinina sérica. Este efecto fue generalmente reversible reduciendo la dosis de ciclosporina. Everolimus y 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. 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 provocar aumentos importantes de las concentraciones séricas de potasio (véase Advertencias y precauciones). **Recomendaciones** Si no se puede evitar el uso simultáneo de fármacos que interactúan con ciclosporina, se deben observar las siguientes recomendaciones básicas: Durante el uso concurrente de un fármaco que pueda presentar sinergia nefrotóxica debe vigilarse estrechamente la función renal (especialmente la creatinina sérica). Si se observa una notoria alteración de la función renal, se debe reducir la posología del fármaco coadministrado o se debe pensar en administrar otro tratamiento. En portadores de injertos se han señalado 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. Medicamentos que se sabe que reducen o aumentan la biodisponibilidad de la ciclosporina: en los pacientes trasplantados es necesario efectuar determinaciones frecuentes de las concentraciones de ciclosporina y, de ser necesario, ajustar la dosis, sobre todo durante la introducción o el retiro del medicamento coadministrado. En los demás pacientes, es discutible la utilidad de vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina pues no está tan bien establecida la relación entre las concentraciones sanguíneas y el efecto clínico en tales pacientes. 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. Debe evitarse la coadministración de nifedipino en pacientes que desarrollan hiperplasia gingival como efecto secundario de la ciclosporina. Los antiinflamatorios no esteroideos con un importante metabolismo de primer paso (p.ej. diclofenaco) deben administrarse con dosis más bajas de las que se emplearían en pacientes no tratados con ciclosporina. La coadministración de digoxina, colquicina o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) con ciclosporina requiere una estricta observación clínica para permitir la detección precoz de las manifestaciones tóxicas de los medicamentos y la reducción de la dosis o suspensión del tratamiento. **X. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, 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 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 de carcinogénesis 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 fecundidad. Se ha demostrado que la ciclosporina no es mutágena ni genotóxica en el ensayo de Ames, el ensayo v79-hgprt, 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 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



Información para prescribir

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**

Las dosis diarias de Sandimmun Neoral® siempre se deben administrar en 2 tomas. **Trasplante - Trasplante de órganos sólidos** El tratamiento con Sandimmun Neoral® debe comenzar dentro de las 12 horas previas a la operación, con una dosis de 10-15 mg/kg administrada en dos tomas. Esta dosis se repetirá cada día durante 1 o 2 semanas después de la operación y luego se reducirá gradualmente de conformidad con los niveles sanguíneos, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 2-6 mg/kg, que se ha de administrar en 2 tomas. Si se administra Sandimmun Neoral® con otros inmunosupresores (p.ej., con corticosteroides o en farmacoterapia triple o cuádruple), se pueden usar dosis menores (p.ej. 3-6 mg/kg administrados en 2 tomas para el tratamiento inicial). **Trasplante de médula ósea** La primera dosis se deberá administrar un día antes del trasplante. En la mayoría de los casos conviene administrarla por infusión i.v.; la dosis recomendada es de 3-5 mg/kg por día. Inmediatamente después del trasplante y durante las dos semanas siguientes, se continuará con la infusión en ese nivel de dosis para pasar luego a un tratamiento oral de mantenimiento con Sandimmun Neoral® aplicando una dosis diaria de 12.5 mg/kg aprox. dividida en dos tomas. El tratamiento de mantenimiento deberá proseguir unos 3 meses como mínimo (6 meses de preferencia) antes de reducir progresivamente la dosis a cero hacia el año del trasplante. Si se emplea Sandimmun Neoral® para iniciar la terapia, la dosis recomendada será de 12.5-15 mg/kg administrada en dos tomas, comenzando el día anterior al trasplante. Pueden ser necesarias dosis orales más elevadas de Sandimmun Neoral®, o un tratamiento i.v., en presencia de trastornos gastrointestinales que podrían reducir la absorción del fármaco. En algunos pacientes, la interrupción del tratamiento con Sandimmun Neoral® se acompaña de la aparición de EICH, que en general responde favorablemente a la reanudación del tratamiento. Se deben usar dosis pequeñas de Sandimmun Neoral® para tratar la EICH crónica leve. **Otras indicaciones diferentes del trasplante - Uveítis endógena** Para inducir la remisión, se recomienda una dosis inicial de 5 mg/kg/día administrada en dos tomas orales hasta obtener alivio de la inflamación uveal activa y mejoría de la agudeza visual. En casos refractarios, se puede aumentar la dosis hasta 7 mg/kg/día durante cierto tiempo. Para obtener la remisión inicial o neutralizar las crisis oculares inflamatorias, si Sandimmun Neoral® solo no fuera suficiente para controlar la situación, se puede añadir un tratamiento corticosteroideo sistémico con dosis diarias de 0.2-0.6 mg/kg de prednisona, o de algún principio activo equivalente. Para la terapia de mantenimiento, se debe reducir la dosis lentamente hasta el nivel eficaz mínimo, el cual, durante las fases de remisión, no deberá exceder de 5 mg/kg por día. **Síndrome nefrótico** Para inducir la remisión, la dosis diaria recomendada, administrada en dos tomas, es de 5 mg/kg en los adultos y de 6 mg/kg en los niños si, salvo la proteinuria, la función renal es normal. En pacientes con insuficiencia renal, la dosis inicial no deberá exceder de 2.5 mg/kg por día. Se recomienda administrar Sandimmun Neoral® con bajas dosis de corticosteroides orales si el efecto de Sandimmun Neoral® solo no fuera suficiente, especialmente en pacientes esteroideorresistentes. Si no se observa mejoría al cabo de tres meses de tratamiento, se interrumpirá el tratamiento con Sandimmun Neoral®. Las dosis deberán ser ajustadas individualmente con arreglo a la eficacia (proteinuria) e inocuidad (principalmente creatinina sérica), pero no deberán exceder de 5 mg/kg al día en los adultos y de 6 mg/kg al día en los niños. Para la terapia de mantenimiento, se debe reducir la dosis lentamente hasta el nivel eficaz mínimo. **Artritis reumatoide** En las primeras seis semanas de tratamiento la dosis aconsejada es de 3 mg/kg al día administrada por vía oral en dos tomas. Si no surte efecto, se podrá aumentar la dosis diaria gradualmente mientras la tolerabilidad lo permita, aunque no deberá exceder de 5 mg/kg. Para lograr una completa eficacia, posiblemente sean necesarias 12 semanas de tratamiento con Sandimmun Neoral®. Para la terapia de mantenimiento, se debe valorar la dosis individualmente con arreglo a la tolerabilidad. Sandimmun Neoral® se puede administrar asociado con bajas dosis de corticosteroides y/o fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Sandimmun Neoral® también se puede administrar con una pequeña dosis semanal de metotrexato si el paciente no responde adecuadamente a la monoterapia con metotrexato, usando inicialmente 2.5 mg/kg diarios de Sandimmun Neoral® suministrado en dos tomas, con la opción de aumentar la dosis si la tolerabilidad lo permite. **Psoriasis** Dada la variabilidad de esta afección, el tratamiento se ha de adaptar a las necesidades del individuo. Para inducir la remisión, la dosis inicial aconsejada es de 2.5 mg/kg al día administrada oralmente en dos tomas separadas. Si no se observa ninguna mejoría al cabo de un mes, se podrá aumentar gradualmente la dosis diaria, aunque sin sobrepasar los 5 mg/kg. Se detendrá el tratamiento cuando no se haya conseguido una respuesta adecuada de las lesiones psoriásicas del paciente en un plazo de seis semanas de administración diaria de 5 mg/kg, o cuando la dosis eficaz no sea compatible con las directrices de inocuidad establecidas. Se justifica el uso de dosis iniciales de 5 mg/kg al día en pacientes cuyas afecciones requieran un rápido restablecimiento. Cuando se haya logrado una respuesta satisfactoria, se podrá suspender la terapia con Sandimmun Neoral® y tratar la recidiva ulterior con otra tanda de Sandimmun Neoral® a la dosis eficaz precedente. En algunos pacientes quizás sea preciso instaurar una terapia continua de mantenimiento. Para la terapia de mantenimiento, la dosis debe ser ajustada individualmente al nivel eficaz mínimo y no debe exceder de 5 mg/kg al día. **Dermatitis atópica** Dada la variabilidad de esta afección, el tratamiento se ha de adaptar a las necesidades del individuo. La gama posológica aconsejada es de 2.5 a 5 mg/kg por día, administrados en dos tomas orales separadas. Si la dosis inicial de 2.5 mg/kg por día no diera resultados satisfactorios en dos semanas de tratamiento, se puede aumentar la dosis diaria rápidamente hasta un máximo de 5 mg/kg. En muy raros casos, el control rápido y adecuado de la enfermedad se logrará probablemente con una dosis inicial de 5 mg/kg por día. Una vez lograda la respuesta adecuada, se reducirá la dosis paulatinamente y, si fuera posible, se retirará Sandimmun Neoral®. Las recaídas posteriores se pueden tratar con una tanda adicional de Sandimmun Neoral®. Aunque para lograr la curación suelen bastar ocho semanas de tratamiento, se ha visto que una terapia de hasta un año es eficiente y bien tolerada (siempre que se respeten las directrices de vigilancia). **Cambio de Sandimmun® 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 mínimas de ciclosporina comparables en la sangre total. No obstante, en muchos pacientes pueden registrarse concentraciones máximas (Cmax) más altas y una mayor exposición al medicamento (ABC). 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 variabilidad individual de la absorción de 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



Información para prescribir

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 ciclosporina es menos variable y la correlación entre las concentraciones mínimas de ciclosporina y la exposición (ABC) es mucho más estrecha que con Sandimmun®. De esta forma, las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina constituyen un parámetro más sólido 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 mínimas de ciclosporina en la sangre total 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 presión arterial durante los 2 primeros meses después del cambio. Si las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina salen del intervalo terapéutico y/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 presión arterial deben determinarse 2, 4 y 8 semanas después del cambio. Si las concentraciones séricas de creatinina o la presión 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 Precauciones generales). En caso de toxicidad imprevista o de ineficacia de la ciclosporina, también deben controlarse las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina.

Conversión entre formulaciones orales de ciclosporina El cambio de una formulación de la ciclosporina oral a otro debe hacerse con precaución y bajo supervisión médica. La introducción de la nueva formulación se debe hacer con el seguimiento de los niveles sanguíneos de ciclosporina para garantizar que los niveles anteriores a la conversión sean alcanzados.

Administración oral Las dosis diarias de Sandimmun Neoral® siempre se deben administrar en 2 tomas. La solución oral deberá diluirse de preferencia con jugo de naranja o de manzana, aunque pueden utilizarse otras bebidas no alcohólicas según el gusto del paciente. Se debe agitar bien antes de beber la solución oral. Se evitará el jugo de toronja como diluyente pues podría interferir en el sistema de enzimas dependientes del citocromo P450. La jeringa no deben entrar en contacto con el diluyente. Si la jeringa se va a limpiar, no se enjuague, limpie el exterior con un paño seco.

Uso en pacientes geriátricos Aunque los antecedentes de utilización de Sandimmun Neoral® en pacientes geriátricos son escasos, no se han comunicado problemas específicos tras el uso del fármaco en la dosis recomendada. En los ensayos clínicos sobre ciclosporina en 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 ≥ 50 % de la creatinina sérica con respecto a su nivel basal después de 3 a 4 meses de tratamiento. Los ensayos clínicos sobre Sandimmun Neoral® en pacientes con trasplante o psoriasis no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos mayores de 65 años para poder determinar si su respuesta es diferente de la de sujetos más jóvenes. Otros experimentos clínicos no identificaron diferencias de respuesta entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes. En general, la dosis debe seleccionarse de manera prudente para las personas de edad avanzada, empezando normalmente con una dosis situada en el extremo inferior del intervalo recomendado para tomar en cuenta la mayor frecuencia de insuficiencia hepática, renal o cardíaca, enfermedades concomitantes y otros tratamientos coadministrados.

Uso en niños Los antecedentes de utilización de Sandimmun Neoral® en niños son asimismo escasos todavía. Sin embargo, se han dado dosis convencionales de Sandimmun Neoral® a niños de 1 año de edad sin ningún problema. En varios estudios, los niños necesitaron y toleraron dosis más altas de Sandimmun Neoral® por kg de peso corporal que las de los adultos.

XII. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL - La DL50 oral de ciclosporina es de 2 329 mg/kg en los ratones, de 1 480 mg/kg en las ratas y superior a 1000 mg/kg en los conejos. La DL50 i.v. es de 148 mg/kg en los ratones, de 104 mg/kg en las ratas y de 46 mg/kg en los 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 tolerado, con consecuencias clínicas menores, como vómitos, somnolencia, dolor de cabeza, taquicardia y, en algunos pacientes, de moderado a grave ,deterioro reversible de la función renal. Sin embargo, los síntomas graves de intoxicación han sido informados después de una sobredosis accidental con ciclosporina parenteral en prematuros recién nacidos.

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

XIII. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES Caja con frasco de vidrio ámbar con 50 ml (100mg/ml), pipeta dosificadora e instructivo anexo.

XIV. LEYENDAS DE PROTECCIÓN No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica.

XV. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO Hecho en Francia por: Delpharm Huingue SAS - 26 rue de la Chapelle - 68330 Huingue, Francia. Acondicionado y/o distribuido por: Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V. Calz. de Tlalpan No. 1779, Col. San Diego Churubusco, C.P. 04120, Deleg. Coyoacán, D.F., México.

XVI. NÚMERO DE REGISTRO Reg. No. 106M84 SSA IV BPI: 29.Oct. 2009 - NPI: 31-Ago-2011- Tracking number: 2009-PSB/GLC-0218-s - "Para mayor información comuníquese al Centro de Atención a Clientes de Novartis Farmacéutica S.A. de C.V., Calzada de Tlalpan No. 1779 Col. San Diego Churubusco, Coyoacán, C.P. 04120, teléfono 54 20 86 85, en el Interior de la República 01 800 718 54 59".



Referencias

1. Vincenti F. et al. *Am J Transplant* 2007;7:1506-1514.
2. Kaplan B. et al. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2980-2984.
3. Levy G et al. *liver Transplantation* 2006;12:1464-1472.
4. Levy G et al. *Transplantation* 2004;77:11:1632-8
5. Lindholm A et al. *Transplantation* 1995;60:451-7
6. Rowshani et al : *Journal American Society of Nephrology* 2006;17:305-312
7. Kasiske B et al, *American Journal of Transplantation* 2003; 3: 178--185
8. Howard RJ et al *Transplantation* 2002. 73, 12: 1923-8.
9. Kasiske BL et al *J AM SOC Nephrology* 2000;11:1735-1743.
10. Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2004;4(4):583-95.
11. Woodward RS et al. *Am J Transplant* 2003; 3: 590-598
12. Ekberg H, Silva HT, Demirbas A y cols. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med.* 2007; 57:2562-75.
13. Silva HT, Yang HC, Abouljoud M y cols. One-Year Results with Extended-Release Tacrolimus/MMF, Tacrolimus/MMF and Cyclosporine/MMF in *De Novo* Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 595-608.
14. Taber DJ, Baillie GM, Ashcraft EE y cols. Does Bioequivalence Between Modified Cyclosporine Formulations Translate into Equal Outcomes? *Transplantation* 2005; 80: 1633-1635.
15. Health Canada. Guidance for industry. Bioequivalence requirements: critical dose drugs (2006). Available at: http://www.hc-sc.gc.ca/dhpmpps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/critical_dose_critique-eng.php (accesada el 2 de mayo de 2012).
16. Bowers LD. *Clin Biochem* 1991; 24: 81-87. Bowers. Revisión que analiza la problemática para monitorizar los niveles séricos de CsA y la dificultad para mantener rangos terapéuticos estables.
17. Sabatini S, Ferguson RM, Helderman JH y cols. Drug substitution in transplantation. A National Kidney Foundation White Paper. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 389-397
18. Kahan BD. High Variability of Drug Exposure: A Biopharmaceutic Risk Factor for Chronic Rejection. *Transplant Proc* 1998; 30: 1639-1641.
19. Hirsch HH et al. *Transplantation* 2005;79:1277-1286.
20. Sessa A. et al. *Transplantation Proceedings* 2008;40: 2055-2058.
21. Brennan D. et al. *American Journal of Transplantation* 2005;5:582-594.
22. Hirsch HH et al. *Am J Transplant* 2009;9(suppl 2):337,abs 505.



Glosario

ADA= American Diabetes Association

AZA = Azatioprina

BMI = Índice de Masa Corporal

BKV = Virus BK

CsA = Ciclosporina

CsA-AZA = Ciclosporina-Azatioprina

CsA-ME= Ciclosporina Microemulsion

CsA-MMF = Ciclosporina Micofenolato de Mofetilo

CMV: Citomegalovirus

CV = Cardiovascular

DM = Diabetes Mellitus

DMPT = Diabetes Mellitus Post Trasplante

EKG = Electrocardiograma

MMF= Micofenolato de Mofetilo

MPA: Acido Micofenolico

NODAT = New onset diabetes after transplant

HCV = Virus de la Hepatitis C

ICN = Inhibidores de Calcineurina

IFG = Impaired fasting glucose

PA = Presión arterial

PI = Pérdida del injerto

PVAN = Nefropatía asociada a poliomavirus

RACB = Rechazo agudo comprobado por biopsia

Tac = Tacrolimus

Tac AZA = Tacrolimus-Azatioprina

Tac MMF = Tacrolimus-Micofenolato de Mofetilo

