

Departamento de Registro Farmacéutico

SANDIMMUN[®] (ciclosporina)
100 mg/ml, solución oral
50 mg/ml, solución inyectable
250 mg/ 5ml, concentrado de solución para perfusión

Información básica para la prescripción

Versión 3.0

AVISO

La información básica para la prescripción (CDS, *Core Data Sheet*) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a características importantes del medicamento, como puede ser la información básica sobre la seguridad según la directriz E2C del ICH.

La CDS de Novartis contiene todos los datos pertinentes relacionados con las indicaciones, la posología, la farmacología y la información básica sobre la seguridad que Novartis exige que se especifiquen en todos los países donde se registra el producto farmacéutico en cuestión.

Fecha de entrada en vigor: 18 de julio de 2022

N.º de referencia (SLC): 2022-PSB/GLC-1292-s

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

Índice

Índice	2
Lista de tablas	2
Lista de figuras	3
1 Marcas comerciales	4
2 Descripción y composición	4
3 Indicaciones	4
4 Posología y administración.....	5
5 Contraindicaciones	11
6 Advertencias y precauciones	11
7 Reacciones adversas	16
8 Interacciones.....	19
9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear.....	23
9.1 Embarazo	23
9.2 Lactancia.....	25
9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear	25
10 Sobredosis.....	25
11 Farmacología clínica	26
12 Estudios clínicos	28
13 Datos sobre toxicidad preclínica	35
14 Información farmacéutica.....	36
15 Referencias	Error! Bookmark not defined.

Lista de tablas

Tabla 7-1	Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos	17
Tabla 7-2	Reacciones adversas notificadas espontáneamente y en la literatura científica (frecuencia desconocida).....	18
Tabla 12-1	Trasplante de órgano sólido: ensayos clínicos europeos y ensayo clínico australiano	28
Tabla 12-2	Trasplante de órgano sólido: ensayos clínicos norteamericanos.....	29
Tabla 12-3	Trasplante de órgano sólido: ensayos clínicos sobre el trasplante de hígado	30
Tabla 12-4	Trasplante de órgano sólido: ensayos clínicos sobre el trasplante de corazón y de corazón y pulmón	31

Lista de figuras

Figura 12-1	Eficacia de la ciclosporina en el tratamiento de la artritis reumatoide severa en 5 ensayos clínicos (651, 652, 2008, 654 y 302)	34
-------------	--	----

1 Marcas comerciales

SANDIMMUN SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

SANDIMMUN SOLUCIÓN INYECTABLE 50 mg/1 mL

SANDIMMUN SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 250 mg/5 mL

2 Descripción y composición

Formas farmacéuticas

Solución oral para administración oral: líquido de color amarillo a amarillo pardusco, límpido o con una pequeña cantidad de sedimento muy fino.

Concentrado para solución de infusión: solución oleaginosa límpida, de color amarillo pardusco, que debe diluirse antes de la administración por vía parenteral.

Sustancia activa

La solución oral contiene 100 mg de ciclosporina por ml. Cada frasco de 50 ml contiene 5000 mg de ciclosporina.

El concentrado para solución de infusión contiene 50 mg por ml. Cada ampolla de 1 ml contiene 50 mg de ciclosporina. Cada ampolla de 5 ml contiene 250 mg de ciclosporina.

Excipientes

Solución oral

Etanol absoluto, aceite de maíz interesterificado, aceite de maíz. La solución oral Sandimmun contiene un 12,6% v/v (10,0% p/v) de etanol (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Concentrado para solución de infusión

Etanol 94%, aceite de ricino polietoxilado (35) (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones). El concentrado Sandimmun para solución de infusión contiene alrededor de un 34% v/v (27,8% p/v) de etanol.

La información puede variar en algunos países.

3 Indicaciones

Trasplantes

Trasplante de órgano sólido

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

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

Trasplante de médula ósea

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

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

Otras indicaciones distintas del trasplante

Síndrome nefrótico

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

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

Artritis reumatoide

Tratamiento de la artritis reumatoide activa grave y activa, cuando los antirreumáticos tradicionales de acción lenta son inadecuados o ineficaces.

Psoriasis

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

4 Posología y administración

Posología

Las dosis diarias de las formulaciones orales de Sandimmun siempre deben dividirse en dos tomas.

Dado que la absorción y la eliminación varían considerablemente de una persona a otra y en una misma persona y que existe un riesgo de interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos (véase el apartado 8 Interacciones), las dosis deben ajustarse individualmente en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

En los *pacientes trasplantados*, es preciso vigilar regularmente las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina para evitar reacciones adversas por concentraciones excesivas, y el rechazo del órgano debido a concentraciones insuficientes (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

En pacientes tratados para *otras indicaciones diferentes del trasplante*, el control de las concentraciones de ciclosporina en la sangre no es de gran utilidad, salvo en caso de fracaso imprevisto del tratamiento o de recidiva para poder determinar si las bajas concentraciones del fármaco se deben al incumplimiento del tratamiento, a un trastorno de la absorción gastrointestinal o a interacciones farmacocinéticas (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Población destinataria general

Trasplante

Trasplante de órgano sólido

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

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

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

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

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

Trasplante de médula ósea

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

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

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

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

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

Indicaciones diferentes del trasplante

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

- Antes de empezar el tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones, y debe valorarse regularmente la función renal durante todo el periodo de tratamiento para permitir el ajuste de la dosis (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).
- Para estas indicaciones, la única vía de administración autorizada es la vía oral (no debe emplearse el concentrado para infusión intravenosa) y la dosis diaria debe dividirse en dos tomas.
- Salvo en pacientes con uveítis endógena que pone en peligro la visión y en niños con síndrome nefrótico, la dosis diaria total nunca debe sobrepasar 5 mg/kg.
- Para el tratamiento de mantenimiento debe determinarse individualmente la dosis mínima que sea eficaz y bien tolerada.
- Si un paciente no muestra una respuesta suficiente en un determinado plazo (véase la información específica más adelante) o si la dosis eficaz no es compatible con las directrices aceptadas en materia de seguridad, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun.

Síndrome nefrótico

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

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

- 5 mg/kg en los adultos
- 6 mg/kg en los niños

En los pacientes con disfunción renal (pacientes con un grado aceptable de disfunción renal, es decir, creatinina sérica máxima de 200 $\mu\text{mol/l}$ en adultos y 140 $\mu\text{mol/l}$ en niños), la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

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

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

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

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

Artritis reumatoide

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

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis debe ajustarse individualmente hasta el mínimo nivel que sea eficaz, en función de la tolerabilidad. Sandimmun puede combinarse con dosis bajas de corticoesteroides o con antiinflamatorios no esteroideos (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones). También puede combinarse con dosis bajas semanales de metotrexato en los pacientes que no han mostrado una respuesta suficiente a la monoterapia con el metotrexato, administrando inicialmente 2,5 mg/kg de Sandimmun en 2 tomas diarias, con la posibilidad de aumentar la dosis en función de la tolerabilidad.

Psoriasis

Dada la variabilidad de esta enfermedad, el tratamiento debe ser individualizado. Para la *inducción de la remisión*, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg al día por vía oral en 2 tomas. Si no se observa ninguna mejoría después de 1 mes de tratamiento, la dosis diaria puede incrementarse progresivamente, pero sin sobrepasar 5 mg/kg. El tratamiento debe suspenderse en los pacientes cuyas lesiones psoriásicas no presenten una respuesta satisfactoria al cabo de 6 semanas con una dosis de 5 mg/kg al día o cuando la dosis eficaz no sea compatible con las directrices de seguridad aceptadas (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

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

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

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Todas las indicaciones

La eliminación renal de la ciclosporina es mínima y la disfunción renal no afecta su farmacocinética (véase el apartado 11 Farmacología clínica). No obstante, debido a su potencial nefrotóxico (véase el apartado 7 Reacciones adversas), se recomienda una estricta vigilancia de la función renal (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones – Todas las indicaciones).

Indicaciones distintas del trasplante

Los pacientes con disfunción renal, salvo aquellos con síndrome nefrótico, no deben recibir ciclosporina (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones – Precauciones adicionales en indicaciones distintas del trasplante). En pacientes con síndrome nefrótico y disfunción renal, la dosis inicial no debe sobrepasar 2,5 mg/kg al día.

Disfunción hepática

La ciclosporina es objeto de un extenso metabolismo hepático. Su vida media terminal varía entre 6,3 horas en voluntarios sanos y 20,4 horas en pacientes con afecciones hepáticas severas (véase el apartado 11 Farmacología clínica). En los pacientes con disfunción hepática severa puede ser necesario reducir la dosis para mantener las concentraciones sanguíneas dentro de los límites recomendados (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones y 11 Farmacología clínica).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

En los ensayos clínicos han participado niños desde 1 año de edad que han recibido la posología normal de la ciclosporina sin problemas particulares. En varios ensayos clínicos, los niños han necesitado y tolerado dosis de ciclosporina (en mg/kg) más elevadas que los adultos.

En niños no se puede recomendar el uso de Sandimmun para indicaciones distintas del trasplante, salvo en el síndrome nefrótico (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones – Precauciones adicionales en indicaciones distintas del trasplante).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

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

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

Cambio entre formulaciones orales de la ciclosporina

El cambio de una formulación oral de la ciclosporina a otra debe efectuarse con precaución y bajo supervisión médica. Al introducir la nueva formulación, se deben vigilar las

concentraciones sanguíneas de ciclosporina para asegurarse de que alcancen los niveles previos al cambio.

Modo de administración

Administración oral

Justo antes de tomar la *solución oral Sandimmun*, diluirla en un recipiente de vidrio (no de plástico) con una bebida fría a base de chocolate, leche, jugo de fruta o refresco de cola, agitarla bien y beberla de inmediato. Por su posible interferencia con el sistema enzimático dependiente del P450, debe evitarse la dilución con jugo de pomelo (véase el apartado 8 Interacciones). La jeringa no debe entrar en contacto con el diluyente. Añadir un poco más de diluyente para enjuagar el vaso y beber la mezcla para asegurarse de recibir la dosis completa. La jeringa no debe enjuagarse sino limpiarse por fuera con un paño seco para eliminar las gotas residuales de solución (véase el apartado 14 Información farmacéutica).

Administración intravenosa

Los tipos de envases adecuados para la solución de perfusión se describen en el apartado 14 Información farmacéutica.

En vista del riesgo de anafilaxia (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones), el concentrado *Sandimmun* para solución de perfusión se reserva exclusivamente a pacientes con trasplante de órgano que no pueden tomar el medicamento por vía oral (p. ej., justo después de una intervención quirúrgica) o con posibles alteraciones de la absorción de formas orales debido a episodios de trastornos gastrointestinales. En tales casos se recomienda cambiar lo antes posible a la forma oral. Otra indicación aceptada del concentrado para solución de perfusión es el tratamiento inicial de pacientes con trasplante de médula ósea.

El concentrado para solución de perfusión debe diluirse en una proporción de 1:20 a 1:100 con solución fisiológica o con solución glucosada al 5% y debe administrarse por perfusión intravenosa lenta durante 2 a 6 horas.

Una vez abierta la ampolla, su contenido debe usarse inmediatamente. Las soluciones de infusión diluidas deben desecharse después de 24 horas.

5 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la ciclosporina o a cualquiera de los excipientes de Sandimmun.

Cuando se usa el concentrado Sandimmun para solución de perfusión: hipersensibilidad al aceite de ricino polietoxilado (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

6 **Advertencias y precauciones**

Todas las indicaciones

Supervisión médica

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

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

El concentrado Sandimmun para solución de infusión contiene aceite de ricino polietoxilado (véase el apartado 2 Descripción y composición), que puede provocar reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa. Tales reacciones pueden consistir en rubefacción de la cara y la parte superior del tórax y edema pulmonar no cardiogénico con síndrome de dificultad respiratoria, disnea, sibilancias, variaciones de la tensión arterial y taquicardia. Por lo tanto, se requieren precauciones especiales en pacientes que han recibido anteriormente, por inyección o infusión intravenosas, preparaciones con aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, productos que contienen Cremophor® EL) y en pacientes con predisposición alérgica. Así, los pacientes tratados con el concentrado Sandimmun para solución de infusión deben permanecer en observación continua por lo menos durante los 30 minutos siguientes al inicio de la infusión y luego regularmente. En caso de anafilaxia, la infusión debe interrumpirse. Siempre deben estar accesibles junto a la cama una solución acuosa de adrenalina al 1:1000 y una fuente de oxígeno. La administración profiláctica de un antihistamínico (bloqueador H₁ + H₂), antes del concentrado Sandimmun para solución de infusión, ha permitido evitar reacciones anafilactoides.

Linfomas y otras neoplasias

Como otros inmunodepresores, la ciclosporina aumenta el riesgo de desarrollar linfomas y otros tipos de cáncer, en particular de la piel. Este aumento del riesgo parece relacionarse con el grado y la duración de la inmunodepresión más que con el uso de determinados fármacos. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los regímenes terapéuticos con varios inmunodepresores (incluida la ciclosporina), ya que pueden conducir a trastornos linfoproliferativos y tumores de órganos sólidos, a veces mortales (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

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

Infecciones

Como otros inmunodepresores, la ciclosporina predispone al paciente al desarrollo de un amplio espectro de infecciones bacterianas, micóticas, parasitarias y víricas, a menudo causadas por patógenos oportunistas. En pacientes tratados con la ciclosporina se ha observado la activación de infecciones latentes por poliomavirus que pueden conducir a nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV), especialmente a nefropatías asociadas con el virus BK (NVBK) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada con el virus JC. Estas afecciones se asocian frecuentemente con un elevado grado de inmunodepresión y deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de pacientes inmunodeprimidos cuya función renal se está deteriorando o que presentan síntomas neurológicos. Se han notificado manifestaciones graves e incluso desenlaces mortales. Deben aplicarse estrategias profilácticas y terapéuticas eficaces, especialmente en los pacientes que reciben un tratamiento inmunodepresor crónico con varios medicamentos (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

Nefrotoxicidad aguda y crónica

Durante las primeras semanas del tratamiento con Sandimmun pueden presentarse frecuentemente elevaciones de las concentraciones séricas de creatinina y urea que pueden constituir complicaciones graves. Estos trastornos funcionales dependen de la dosis, son reversibles y suelen responder a una reducción de la dosis. Durante el tratamiento a largo plazo pueden desarrollarse trastornos renales estructurales en algunos pacientes (p. ej., hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial); en los pacientes con trasplante renal, tales trastornos deben diferenciarse de las alteraciones vinculadas al rechazo crónico (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Es preciso vigilar de cerca los parámetros de la función renal, ya que, si se detectan valores anormales, podría ser necesario reducir la dosis (véanse los apartados 4 Posología y administración y 11 Farmacología clínica).

Hepatotoxicidad y lesión hepática

Sandimmun también puede provocar elevaciones reversibles de la bilirrubina sérica y a veces de las enzimas hepáticas, en función de la dosis (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesión hepática, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los casos se referían a pacientes con comorbilidades, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos coadministrados con un potencial hepatotóxico. En algunos casos, sobre todo en pacientes trasplantados, se han notificado desenlaces mortales (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Se requiere una estricta vigilancia de los parámetros de la función hepática, ya que, si se detectan valores anormales, podría ser necesario reducir la dosis (véanse los apartados 4 Posología y administración y 11 Farmacología clínica).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Supervisión de las concentraciones de ciclosporina en pacientes trasplantados

En los pacientes trasplantados tratados con Sandimmun, la supervisión regular de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina representa una medida de seguridad importante (véase el apartado 4 Posología y administración).

El método preferido para medir las concentraciones sanguíneas de ciclosporina consiste en utilizar un anticuerpo monoclonal específico (determinación del fármaco original), o bien, un método de cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC) que también permite determinar las concentraciones del compuesto original. Si se utiliza plasma o suero, debe seguirse un protocolo de separación normalizado (tiempo y temperatura). Para la supervisión inicial de los pacientes con trasplante de hígado debe usarse o bien el anticuerpo monoclonal específico o bien mediciones en paralelo con el anticuerpo monoclonal específico y el anticuerpo monoclonal inespecífico para garantizar la administración de una dosis que produzca una inmunodepresión adecuada.

Cabe recordar que la concentración de ciclosporina en la sangre, el plasma o el suero no es más que uno de los numerosos factores que influyen en el estado clínico del paciente. Por lo tanto, los resultados solo representan una guía para ajustar la dosis tomando en cuenta los demás parámetros clínicos y de laboratorio (véase el apartado 4 Posología y administración).

Hipertensión

El tratamiento con Sandimmun requiere un control regular de la tensión arterial. En caso de hipertensión, debe emprenderse un tratamiento antihipertensivo adecuado (véase el apartado 7 Reacciones adversas), de preferencia con un antihipertensivo que no interfiera con la farmacocinética de la ciclosporina, por ejemplo el isradipino (véase el apartado 8 Interacciones).

Aumento de los lípidos en la sangre

Puesto que Sandimmun ha provocado en raras ocasiones una elevación leve y reversible de las concentraciones sanguíneas de lípidos, es aconsejable efectuar determinaciones de los lípidos antes y después del primer mes de tratamiento. Si se detecta un aumento de los lípidos, debe considerarse una dieta con un bajo contenido de grasas y, si es adecuado, reducir la dosis (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

Hiperpotasemia

La ciclosporina aumenta el riesgo de hiperpotasemia, sobre todo en los pacientes con disfunción renal (véase el apartado 7 Reacciones adversas). También se requiere precaución al coadministrar la ciclosporina con medicamentos ahorradores de potasio (p. ej., diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II) y medicamentos que contienen potasio, así como en pacientes que siguen una dieta con un alto contenido de potasio (véase el apartado 8 Interacciones). En tales casos se recomienda controlar las concentraciones de potasio.

Hipomagnesemia

La ciclosporina favorece la eliminación de magnesio, lo que puede conducir a hipomagnesemia sintomática, especialmente durante el periodo peritrasplante (véase el apartado 7 Reacciones adversas). Por lo tanto, se recomienda vigilar las concentraciones séricas de magnesio durante dicho periodo, sobre todo en presencia de síntomas o signos neurológicos. Si se considera necesario, administrar suplementos de magnesio.

Hiperuricemia

Se requiere precaución en pacientes con hiperuricemia (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

Vacunas vivas atenuadas

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces; debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas (véase el apartado 8 Interacciones).

Interacciones

Debe tenerse precaución al coadministrar el lercanidipino y la ciclosporina (véase el apartado 8 Interacciones).

Cuando la ciclosporina se coadministra con sustratos de la bomba de expulsión de fármacos (glucoproteína P, gpP) o sustratos de proteínas transportadoras de aniones orgánicos (OATP) como el aliskireno, el dabigatrán o el bosentán, puede elevar las concentraciones sanguíneas de estos medicamentos. No se recomienda la coadministración de ciclosporina y aliskireno y debe evitarse la coadministración con dabigatrán o bosentán. Tales recomendaciones se deben a los posibles efectos clínicos de estas interacciones (véase el apartado 8 Interacciones).

Excipientes especiales: Etanol

El contenido de etanol (véase el apartado 2 Descripción y composición) debe tenerse en cuenta al administrar el medicamento a mujeres embarazadas o que amamantan, a pacientes con hepatopatía o epilépticos, a pacientes alcohólicos o en caso de administración de Sandimmun a niños.

Conducción y uso de máquinas

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

Precauciones adicionales en indicaciones distintas del trasplante

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

Precauciones adicionales en el síndrome nefrótico

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

En algunos pacientes puede ser difícil detectar una disfunción renal inducida por Sandimmun debido a los trastornos renales relacionados con el síndrome nefrótico en sí. Esto explica por qué, en casos raros, se han observado trastornos renales estructurales asociados con Sandimmun sin elevaciones de la creatinemia. Por lo tanto, debe considerarse la biopsia renal en los pacientes con nefropatía de cambios mínimos corticodependiente que han recibido Sandimmun durante más de 1 año. Se han notificado ocasionalmente casos de cáncer (entre otros, linfoma de Hodgkin) en pacientes con síndrome nefrótico tratados con inmunodepresores (incluida la ciclosporina).

Precauciones adicionales en la artritis reumatoide

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

Si la creatinina sérica se mantiene más de un 30% por encima del valor inicial en más de una ocasión, debe reducirse la dosis de Sandimmun. Si el aumento sobrepasa el 50%, se debe reducir la dosis al menos un 50%. Estas recomendaciones son válidas aunque los valores del paciente permanezcan dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la disminución de la dosis no logra reducir la creatinina en un plazo de un mes, debe suspenderse el tratamiento con Sandimmun.

También podría ser necesario suspender el tratamiento con Sandimmun si el paciente desarrolla hipertensión y esta no puede controlarse con un antihipertensivo adecuado (véase el apartado 8 Interacciones).

Con todos los tratamientos inmunodepresores crónicos (incluida la ciclosporina), conviene tener en mente el aumento del riesgo de desarrollar trastornos linfoproliferativos. Se tendrá especial precaución en caso de combinación de Sandimmun con el metotrexato (véase el apartado 8 Interacciones).

Precauciones adicionales en la psoriasis

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

También se recomienda suspender el tratamiento con Sandimmun si el paciente desarrolla hipertensión y esta no puede controlarse con un tratamiento adecuado (véase el apartado 8 Interacciones).

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

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

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

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

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

7 Reacciones adversas

Resumen del perfil toxicológico

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

Muchos efectos secundarios del tratamiento con la ciclosporina dependen de la dosis y responden a una reducción de esta. El espectro general de los efectos secundarios es prácticamente idéntico en todas las indicaciones; no obstante, existen algunas diferencias de incidencia e intensidad. Como consecuencia de las mayores dosis iniciales y de la mayor duración del tratamiento de mantenimiento después de un trasplante, los efectos secundarios

son más frecuentes y suelen ser más intensos en los pacientes con trasplante que en aquellos tratados para otras indicaciones.

Se han observado reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

En los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, aumenta el riesgo de infecciones (víricas, bacterianas, micóticas y parasitarias), que pueden ser generalizadas o localizadas (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones). Puede producirse asimismo una agravación de las infecciones preexistentes. La reactivación de infecciones por poliomavirus puede conducir a nefropatía asociada al poliomavirus (NAPV) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Se han notificado manifestaciones graves e incluso desenlaces mortales.

Los pacientes que reciben tratamientos inmunodepresores, lo cual incluye la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están sujetos a un mayor riesgo de linfoma o trastornos linfoproliferativos y otros tipos de cáncer, especialmente de la piel. La frecuencia de cáncer aumenta cuanto mayores son la intensidad y la duración del tratamiento (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones). Algunos cánceres pueden ser mortales.

Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 7-1) se clasifican por órgano o sistema según el diccionario MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se clasifican por orden decreciente de frecuencia y, dentro de cada grupo de frecuencia, se especifican por orden decreciente de gravedad, aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\ 000$), incluidos los casos aislados.

Tabla 7-1 Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Leucopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Anorexia, hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Temblor, cefalea
Frecuentes	Convulsiones, parestesia
Trastornos vasculares	
Muy frecuentes	Hipertensión (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones)
Frecuentes	Rubefacción
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas, vómitos, molestia abdominal, diarrea, hiperplasia gingival
Frecuentes	Úlcera péptica
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Hepatotoxicidad (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	

Muy frecuentes	Hirsutismo
Frecuentes	Acné, erupción
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	Disfunción renal (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Raros	Trastornos menstruales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fiebre, edema

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

Las siguientes reacciones adversas se han registrado desde la comercialización de Sandimmun en forma de notificaciones espontáneas e informes publicados en la literatura científica. Dado que estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria y provienen de una población de tamaño indeterminado, no es posible dar una estimación fiable de su frecuencia, por lo que se han clasificado en la categoría de «frecuencia desconocida». En la Tabla 7-2 a continuación, las reacciones adversas se clasifican por órgano, aparato o sistema según el diccionario MedDRA y, dentro de cada categoría de trastornos, se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 7-2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente y en la literatura científica (frecuencia desconocida)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Microangiopatía trombótica, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia, trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Hiperlipidemia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia
Trastornos del sistema nervioso Encefalopatía, incluido el síndrome de encefalopatía posterior reversible, signos y síntomas como convulsiones, confusión, desorientación, hiporreactividad, agitación, insomnio, trastornos visuales, ceguera cortical, coma, parálisis, ataxia cerebelar, edema del disco óptico, incluido papiledema con posible trastorno visual secundario a hipertensión intracraneana benigna, neuropatía periférica, migraña
Trastornos gastrointestinales Pancreatitis aguda
Trastornos hepato biliares Hepatotoxicidad y lesión hepática que pueden incluir colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática, a veces mortales (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Hipertrichosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Miopatía, espasmo muscular, mialgia, debilidad muscular, dolor en las extremidades inferiores
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Fatiga, aumento de peso

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Hepatotoxicidad y lesión hepática

Durante la farmacovigilancia ha habido notificaciones espontáneas y solicitadas de hepatotoxicidad y lesión hepática, incluidas colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con la ciclosporina. La mayoría de los casos se referían a pacientes con comorbilidades, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos coadministrados con un potencial hepatotóxico. En algunos casos, sobre todo en pacientes trasplantados, se notificaron desenlaces mortales (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Nefrotoxicidad aguda y crónica

Los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina (ICN), entre ellos la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están expuestos a un mayor riesgo de nefrotoxicidad aguda o crónica. Se han notificado casos con Sandimmun durante los ensayos clínicos y desde la comercialización del producto. Los casos de nefrotoxicidad aguda incluyeron trastornos de la homeostasis iónica como hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Las alteraciones morfológicas crónicas notificadas consistieron en hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Dolor de extremidades inferiores

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

8 Interacciones

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

Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces. Debe evitarse el uso de **vacunas vivas atenuadas** (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Interacciones que deben tenerse en cuenta

Se requiere precaución al coadministrar medicamentos **ahorradores de potasio** (p. ej., diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina I) o medicamentos que contienen potasio, ya que pueden producirse aumentos importantes de las concentraciones séricas de potasio (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Después de la coadministración de ciclosporina y **lercanidipino**, se triplicó el AUC (área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo) de este último, mientras que el AUC de la ciclosporina aumentó un 21%. Por lo tanto, se recomienda precaución al

coadministrar la ciclosporina junto con el lercanidipino (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Debe tenerse precaución al combinar la ciclosporina con el **metotrexato** en la artritis reumatoide debido al riesgo de sinergia nefrotóxica (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

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

Se sabe que distintos fármacos aumentan o disminuyen las concentraciones de ciclosporina en el plasma o la sangre, generalmente mediante la inhibición o la inducción de enzimas que participan en el metabolismo de la ciclosporina, en particular la forma CYP3A4. La ciclosporina es un sustrato de la gpP, por lo que los inhibidores o inductores de la gpP pueden alterar las concentraciones de ciclosporina.

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

- En *pacientes trasplantados*: determinaciones frecuentes de las concentraciones de ciclosporina y, de ser necesario, ajustes de la dosis, sobre todo durante la introducción o el retiro del medicamento coadministrado.
- *Indicaciones distintas del trasplante*: es discutible la utilidad de vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina en estos pacientes, pues no se ha definido perfectamente la relación entre las concentraciones sanguíneas y el efecto clínico. Si se coadministran medicamentos que se sabe que aumentan las concentraciones de ciclosporina, puede ser más adecuado valorar frecuentemente la función renal y vigilar de cerca los efectos secundarios de la ciclosporina, en lugar de medir las concentraciones sanguíneas.

Fármacos que reducen las concentraciones de ciclosporina

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

Fármacos que elevan las concentraciones de ciclosporina

Antibióticos de la familia de los macrólidos (p. ej., eritromicina [véase el apartado 6 Advertencias y precauciones – Precauciones especiales en la dermatitis atópica], azitromicina y claritromicina), ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo, metoclopramida, anticonceptivos orales, danazol, metilprednisolona (dosis altas), alopurinol, amiodarona, ácido cólico y derivados, inhibidores de la proteasa, imatinib, colquicina, nefazodon.

Otras interacciones importantes

Interacciones con alimentos y bebidas

Se ha informado que la ingesta simultánea de una comida de alto contenido en grasas o de jugo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina (véase el apartado 4 Posología y administración).

Interacciones que provocan un aumento potencial de la nefrotoxicidad

Durante la coadministración de un *medicamento que puede producir sinergia nefrotóxica*, debe vigilarse de cerca la función renal (en particular la creatinina sérica). Si la disfunción renal es significativa, debe reducirse la dosis del medicamento coadministrado o considerarse otra opción terapéutica. Debe tenerse precaución al utilizar la ciclosporina con otros medicamentos que producen una sinergia nefrotóxica tales como: aminoglucósidos (incl. gentamicina y tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprima (+ sulfametoxazol), antiinflamatorios no esteroideos (incl. diclofenaco, naproxeno, sulindaco), melfalán, antagonistas de los receptores H₂ de histamina (p. ej., cimetidina, ranitidina), metotrexato (véase el apartado «Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante»).

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

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

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

Interacción que provoca un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival

La administración concomitante de nifedipino y ciclosporina puede provocar un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival con respecto a la observada con la ciclosporina sola. Debe evitarse la coadministración del *nifedipino* en pacientes que desarrollan hiperplasia gingival como un efecto secundario de la ciclosporina (véase el apartado 7 Reacciones adversas).

Interacciones que provocan un aumento de las concentraciones de otros fármacos

La ciclosporina también es un inhibidor de la forma CYP3A4 y de la gpP (bomba de expulsión de fármacos) y puede elevar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados que son sustratos de estas.

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

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

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

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

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

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

La coadministración de bosentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al bosentán y una disminución del 35% de la exposición a la ciclosporina (véase el párrafo «Fármacos que reducen las concentraciones de ciclosporina» del apartado 8 Interacciones, y el apartado 6 Advertencias y precauciones).

Después de la coadministración de ciclosporina y aliskireno, la $C_{máx}$ (concentración plasmática máxima) del aliskireno aumentó aproximadamente 2,5 veces y su AUC, aproximadamente 5 veces. No obstante, no se observaron modificaciones importantes del perfil farmacocinético de la ciclosporina (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones).

La coadministración de dabigatrán y ciclosporina da lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán porque la ciclosporina inhibe la gpP (véase el apartado 6 Advertencias y precauciones). Habida cuenta del estrecho índice terapéutico del dabigatrán, una elevación de la concentración plasmática puede aumentar el riesgo hemorrágico.

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

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

Interacciones que provocan una disminución de las concentraciones de otros fármacos

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

La coadministración de una dosis única de ciclosporina (200 o 600 mg) con una dosis única de eltrombopag (50 mg) redujo el $AUC_{(0-\infty)}$ plasmática del eltrombopag en un 18%-24% y la $C_{m\acute{a}x}$, en un 25%-39%. Esta disminución de la exposición no se considera clínicamente trascendente.

9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear

9.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

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

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

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

Datos

Datos en seres humanos

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

respectivamente. Se notificó parto prematuro (<37 semanas) en el 52%, el 35% y el 35% de las receptoras de trasplante renal, hepático y cardíaco, respectivamente.

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

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

Datos en animales

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

En conejos, la ciclosporina se administró por vía oral en dosis de 10, 30, 100 o 300 mg/kg/d desde el DG 6 hasta el DG 18. Con dosis de 100 mg/kg/d o más, se observó una reducción del aumento de peso corporal de las madres, y con dosis de 300 mg/kg/d se produjeron abortos. Con dosis de 100 mg/kg/d o superiores, se observó toxicidad materna, embriotoxicidad y fetotoxicidad, como lo indica el aumento de la mortalidad prenatal y posnatal y la reducción del peso fetal junto con retrasos en la formación del esqueleto. La NOEL para las madres y los fetos fue de 30 mg/kg/d (por debajo de la DHMR según la superficie corporal).

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

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

9.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

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

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

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

9.3 Mujeres y varones con capacidad de procrear

Mujeres

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

Esterilidad

Son escasos los datos sobre el efecto de Sandimmun en la fecundidad humana. No se ha demostrado una alteración de la fecundidad en ratas macho ni hembra con dosis de hasta 5 mg/kg/d (por debajo de la DHMR según la superficie corporal) (véase el apartado 13 Datos sobre toxicidad preclínica).

10 Sobredosis

La DL₅₀ oral de ciclosporina es de 2329 mg/kg en ratones, 1480 mg/kg en ratas y >1000 mg/kg en conejos. La DL₅₀ i.v. es de 148 mg/kg en ratones, 104 mg/kg en ratas y 46 mg/kg en conejos.

Síntomas

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

intoxicación grave tras la administración parenteral accidental de sobredosis de ciclosporina a recién nacidos prematuros.

Tratamiento

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

11 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, ATC

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

Modo de acción / Farmacodinámica

La ciclosporina, un polipéptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos, es un potente inmunodepresor.

En animales, se ha demostrado que la ciclosporina prolonga la supervivencia de los alotrasplantes de piel, córnea, riñón, hígado, corazón, pulmón, páncreas, intestino delgado y médula ósea. También inhibe el desarrollo de reacciones celulares implicadas en la hipersensibilidad cutánea retardada, la encefalomiелitis alérgica experimental, la artritis por adyuvante de Freund, la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) y la producción de anticuerpos dependiente de linfocitos T. Los indicios experimentales apuntan a que la eficacia de la ciclosporina se debe a la inhibición específica y reversible de linfocitos inmunocompetentes que se encuentran en las fases G₀ o G₁ del ciclo celular, con preferencia por los linfocitos T, entre los cuales los linfocitos T cooperadores son la diana principal. Por lo tanto, la ciclosporina inhibe la producción y la liberación de linfocinas, incluida la interleucina 2 (IL-2, factor de crecimiento de los linfocitos T).

En el ser humano, se han realizado con éxito trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea utilizando Sandimmun para la prevención y el tratamiento del rechazo y de la EICH. La ciclosporina se ha empleado con éxito en receptores de trasplantes de hígado tanto positivos como negativos para el virus de la hepatitis C (HCV). También se han evidenciado notables efectos beneficiosos del tratamiento con Sandimmun en una gran variedad de afecciones que tienen un mecanismo inmunológico comprobado o presunto.

Como la ciclosporina no deprime la hematopoyesis y no altera el funcionamiento de los fagocitos, los pacientes tratados con Sandimmun son menos propensos a las infecciones que los que reciben inmunodepresores citostáticos.

Farmacocinética

La absorción de la ciclosporina en el tracto gastrointestinal es variable y puede ser afectada por la ingesta de alimentos. Con respecto a la administración en ayunas, la ingesta de una comida

con un alto contenido de grasas junto con la administración oral de Sandimmun prolonga de manera pronunciada la absorción de la ciclosporina y aumenta un 37% la exposición total al medicamento (AUC).

Después de la administración oral, las concentraciones sanguíneas máximas se alcanzan en un plazo de 1 a 6 horas. La biodisponibilidad absoluta es del 20% al 50%; se determinó que las cápsulas y la solución oral son bioequivalentes. Dentro del intervalo terapéutico, la concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo son proporcionales a la dosis; en cambio, en la sangre, la relación no es lineal. Después de la administración de dosis orales únicas de 300 mg a voluntarios sanos, la media de las concentraciones sanguíneas máximas fue de 1042 ng/ml (719-1655 ng/ml). En pacientes con insuficiencia renal, la infusión intravenosa de 3,5 mg/kg durante 4 horas dio lugar a una media de las concentraciones sanguíneas máximas de 1800 ng/ml (1536-2331 ng/ml).

La ciclosporina se distribuye ampliamente fuera de la sangre, con un volumen de distribución aparente medio de 3,5 l/kg. En la sangre, la distribución depende de la concentración: del 33% al 47% en el plasma, del 4% al 9% en los linfocitos, del 5% al 12% en los granulocitos y del 41% al 58% en los eritrocitos. Con concentraciones elevadas, se observa una saturación de la captación por los leucocitos y eritrocitos. En el plasma, alrededor del 90% del medicamento se une a las proteínas, sobre todo las lipoproteínas.

La ciclosporina es objeto de un extenso metabolismo que da lugar a más de 15 metabolitos. El principal sitio del metabolismo es el sistema de las monooxigenasas dependientes del citocromo P450 hepático y las principales vías metabólicas son la monohidroxilación, la dihidroxilación y la *N*-desmetilación en distintas posiciones de la molécula. Se ha determinado que distintos medicamentos que inhiben o inducen el sistema enzimático del citocromo P450 aumentan o reducen las concentraciones de ciclosporina (véase el apartado 8 Interacciones). Todos los metabolitos identificados hasta la fecha contienen la estructura peptídica intacta del compuesto original, y algunos muestran una débil actividad inmunodepresora (hasta una décima parte de la actividad del fármaco intacto).

Los datos relativos a la vida media de eliminación terminal de la ciclosporina muestran una gran variabilidad según el análisis utilizado y la población examinada. La vida media terminal varió de 6,3 horas en voluntarios sanos a 20,4 horas en pacientes con enfermedad hepática severa. El medicamento se elimina principalmente por vía biliar y solo un 6% de la dosis oral se excreta en la orina (menos del 1% en forma del fármaco intacto) (véanse los apartados 4 Posología y administración y 6 Advertencias y precauciones).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal terminal, tras una infusión intravenosa de 3,5 mg/kg durante 4 horas, la media de las concentraciones sanguíneas máximas alcanzadas fue de 1800 ng/ml (entre 1536 y 2331 ng/ml). La media del volumen de distribución (V_{dss}) fue de 3,49 l/kg y la depuración sistémica, de 0,369 l/h/kg, es decir, aproximadamente dos tercios de la depuración sistémica media (0,56 l/h/kg) de pacientes con función renal normal. La disfunción renal no tuvo ningún efecto en la eliminación de la ciclosporina.

Disfunción hepática

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

12 Estudios clínicos

Trasplantes

Trasplante de órgano sólido

La eficacia de Sandimmun se ha demostrado en 13 ensayos clínicos mundiales que evaluaron los porcentajes de éxito del trasplante utilizando ciclosporina y otros inmunodepresores de referencia. Tales ensayos se llevaron a cabo en distintas regiones del mundo (Europa, Australia y América del Norte). Algunos de ellos incluyeron la evaluación de alotrasplantes de diferentes órganos sólidos como riñón, hígado, corazón, corazón y pulmón combinados, pulmón o páncreas. En los ensayos clínicos, la dosis de ciclosporina empleada en los pacientes trasplantados varió de 10 a 25 mg/kg al día para el tratamiento inicial y de 6 a 8 mg/kg al día para el tratamiento de mantenimiento (véase el apartado 4 Posología y administración).

Las Tablas 12-1 a 12-4 a continuación presentan estos ensayos clínicos.

Trasplante de riñón y de páncreas

La Tabla 12-1 presenta los ensayos clínicos en los que participaron principalmente pacientes receptores de un trasplante de riñón, mientras que la Tabla 12-2 presenta los que se llevaron a cabo exclusivamente en pacientes con trasplante renal. La Tabla 12-1 también incluye pacientes con trasplante de páncreas. Los ensayos clínicos que figuran en estas tablas confirman que la ciclosporina combinada con corticoesteroides constituye un tratamiento eficaz en el trasplante renal. La supervivencia del injerto a 1 año mejoró de manera significativa con la ciclosporina frente al tratamiento de control.

Tabla 12-1 Trasplante de órgano sólido: ensayos clínicos europeos y ensayo clínico australiano

Número del ensayo / País	Características del ensayo	Órgano (N)
Ensayo n.º 1 Cambridge, Reino Unido	Monocéntrico CsA comparada con controles históricos (AZA + CS)	Riñón (63) Hígado (7) Páncreas (10) <i>Incluye:</i> <i>Riñón / Páncreas (7)</i> <i>Riñón / Hígado (1)</i> <i>Páncreas / Hígado (1)</i>
Ensayo n.º 2 Australia	Monocéntrico, aleatorizado CsA comparada con AZA + CS + ALG	Riñón (total = 29; CsA = 14)
Ensayo n.º 3 Ensayo multicéntrico	Multicéntrico, aleatorizado CsA	Riñón (total = 232; CsA = 117)

Número del ensayo / País	Características del ensayo	Órgano (N)
Europeo	comparada con AZA + Pred	
Ensayo n.º 4 Suecia	Monocéntrico CsA (4 pacientes) CsA + Pred (16) comparada con controles históricos	Riñón (20)
Ensayo n.º 5 Finlandia	Multicéntrico CsA comparada con AZA + MP comparada con CsA IV + MP	Riñón (9) (32) (32)

CsA: ciclosporina; AZA: azatioprina; CS: corticoesteroides; ALG: globulina antilinfocítica; Pred: prednisona; MP: metilprednisolona; i.v.: por vía intravenosa; N: número de pacientes.

Tabla 12-2 Trasplante de órgano sólido: ensayos clínicos norteamericanos

Número del ensayo País	Características del ensayo	Órgano (N)
Ensayo n.º 2 EE. UU.	Grupo I: CsA ^a + DT Grupo II: CsA ^b Grupo III: CsA ^c Todos los pacientes recibieron CS	Riñón Grupo I: 12 Grupo II: 20 Grupo III: 34
Ensayo n.º 5 EE. UU.	CsA + dosis baja de Pred comparadas con AZA + ATG	Riñón (total = 98 ; CsA = 47)
Ensayo n.º 7 EE. UU.	CsA + CS + diuréticos comparados con AZA + CS + diuréticos	Riñón (total = 27; CsA = 14)
Ensayo n.º 15 EE. UU.	Aleatorizado, sin enmascaramiento CsA + Pred comparadas con AZA + Pred	Riñón (total = 41; CsA = 21)
Ensayo multicéntrico canadiense	Aleatorizado CsA comparada con AZA + CS	Riñón (total = 209; CsA = 103)

DT: drenaje torácico; CsA: ciclosporina; CS: corticoesteroides; Pred: prednisona; ATG: globulina antitumoral; AZA: azatioprina; ^a: CsA administrada en forma de una dosis única el día del trasplante y posteriormente; ^b: CsA administrada de 2 a 30 días antes del trasplante, sin drenaje torácico; ^c: CsA administrada en forma de una dosis única el día del trasplante y posteriormente, sin drenaje torácico.

Trasplante de hígado

En el trasplante de hígado (véase la Tabla 12-3), los ensayos clínicos demostraron que el porcentaje de supervivencia a 1 año fue mayor en el grupo de la ciclosporina que en controles históricos que habían recibido regímenes inmunodepresores.

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

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

Tabla 12-3 Trasplante de órgano sólido: ensayos clínicos sobre el trasplante de hígado

Número del ensayo País	Diseño	Órgano (N)	Supervivencia del paciente / injerto
Ensayo n.º 4 EE. UU.	Un solo grupo CsA + CS comparados con controles históricos con DT	Hígado (14)	71% (CsA) 32% (controles históricos)
Ensayo n.º 14 EE. UU.	Un solo grupo CsA + CS comparados con controles históricos	Hígado 26 (17 adultos, 9 niños)	64% frente al 32% (controles históricos)

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

Trasplante de corazón y trasplante combinado de corazón y pulmón

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

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

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

A continuación, la Tabla 12-4 resume los resultados de los ensayos clínicos que se llevaron a cabo en pacientes con trasplante de corazón o de corazón y pulmón.

Tabla 12-4 Trasplante de órgano sólido: ensayos clínicos sobre el trasplante de corazón y de corazón y pulmón

Número del ensayo País	Diseño	Órgano (N)	Supervivencia de pacientes a 1 año
Ensayo n.º 9 EE. UU.	CsA + Pred + ATG comparadas con controles históricos (AZA + CS + ATG)	Corazón (28)	76% frente al 62%
		Corazón y pulmón (6)	67%
Ensayo n.º 99 EE. UU.	Ensayo piloto CsA + Pred	Corazón (12)	67%

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

Trasplante de médula ósea

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

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

Los resultados de eficacia de los ensayos europeos mostraron una reducción de la intensidad y quizás de la frecuencia de la EICH. La supervivencia a 1 año de todos los pacientes con injertos compatibles tratados con la ciclosporina fue de aproximadamente el 70%. En los controles

históricos tratados con MTX, la cifra correspondiente fue de tan solo el 52%. La tasa de mortalidad asociada con la EICH fue del 8% (10 de 132 pacientes), es decir, muy inferior a la observada anteriormente con el MTX en pacientes con injertos compatibles (tasa de mortalidad > 25%). Los resultados de eficacia de los ensayos estadounidenses confirman los resultados europeos y muestran que la ciclosporina es al menos tan eficaz y probablemente más que el MTX para la prevención de la EICH en el trasplante de médula ósea, puesto que se asocia con un tiempo significativamente más corto hasta la presión del injerto y un riesgo relativo de alrededor del 50% de desarrollar una EICH superior a los grados II o III ($p = \text{NS}$). El ensayo US 6 también demostró que la ciclosporina revirtió la EICH aguda severa (grados III-IV) en pacientes que no habían sido tratados anteriormente con la ciclosporina y que eran resistentes a otros tratamientos.

Otras indicaciones distintas del trasplante

Síndrome nefrótico

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

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

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

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

Los ensayos comparativos incluyeron a 47 pacientes, de los cuales 43 eran niños (definidos como pacientes menores de 16 años). Estos pacientes padecían glomerulosclerosis segmentaria focal (GSSF), nefropatía de cambios mínimos (NCM) o glomerulonefritis membranosa (GM) y eran corticodependientes o corticorresistentes. Además, se estudió a 24 pacientes adultos con nefropatía por IgA (enfermedad de Berger, que puede acompañarse de síndrome nefrótico y que es particularmente frecuente en los pacientes de origen asiático). Los ensayos compararon la ciclosporina con la ciclofosfamida (OL9511), con el clorambucilo (OL9505), con un placebo (OL9509) o con «ningún tratamiento» o un tratamiento paliativo (OL9510).

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

De los 9 ensayos clínicos descritos en este documento, siete incluyeron a pacientes pediátricos de 1 a 17 años. Un ensayo comparativo (OL9505) y uno no comparativo (OL9504) se llevaron

a cabo exclusivamente en la población pediátrica. Un total de 398 niños (319 tratados con la ciclosporina) participaron en estos ensayos clínicos.

Los resultados de eficacia y seguridad de los ensayos que incluyeron a niños fueron similares a los obtenidos en la población adulta. La mayoría de los pacientes corticodependientes consiguieron una remisión completa. La eliminación de la ciclosporina depende de la edad de los pacientes; los niños eliminan el fármaco más rápidamente que los adultos (basándose en el peso corporal), por lo que necesitan dosis más elevadas por kilogramo de peso corporal para alcanzar concentraciones sanguíneas del fármaco similares a las de los adultos (véase el apartado 4 Posología y administración).

Artritis reumatoide

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

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

El ensayo 651 incluyó a 264 pacientes con artritis reumatoide (AR) activa y al menos 20 articulaciones afectadas que no habían respondido al tratamiento con uno o varios medicamentos utilizados comúnmente para la AR, aplicando una aleatorización con una proporción de 3:3:2 entre tres grupos que recibieron, respectivamente: 1) 2,5 a 5 mg/kg/d de ciclosporina, 2) 7,5 a 15 mg de metotrexato por semana, o 3) placebo. El tratamiento duró 24 semanas. La dosis media de ciclosporina en la última visita fue de 3,1 mg/kg/d (véase la Figura 12-1).

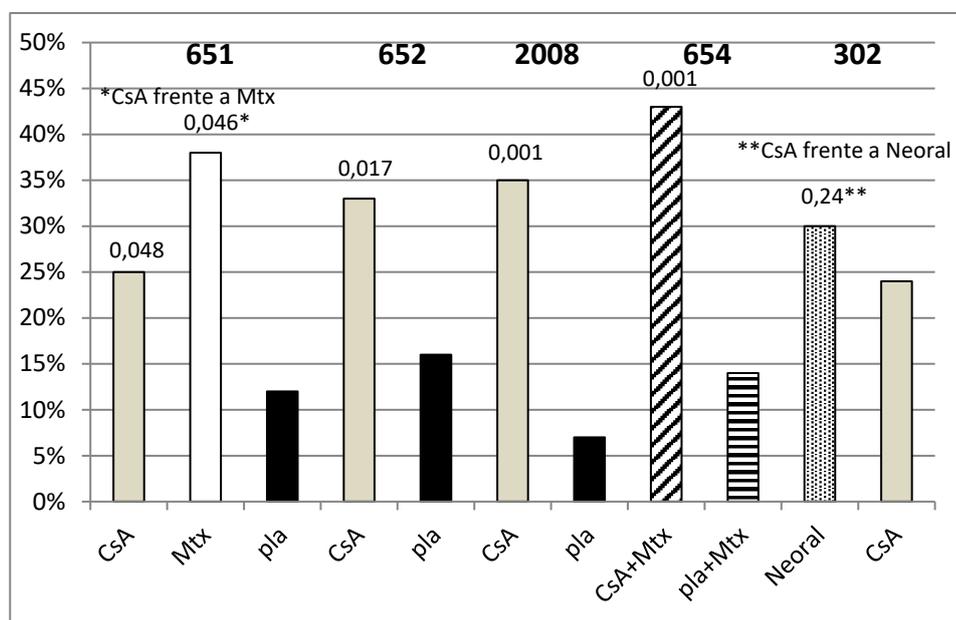
El ensayo 652 incluyó a 250 pacientes con AR activa y más de 6 articulaciones sensibles o dolorosas que no habían respondido al tratamiento con uno o varios medicamentos utilizados comúnmente para la AR. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 3:3:2 entre los siguientes grupos: 1) 1,5 a 5 mg/kg/d de ciclosporina, 2) 2,5 a 5 mg/kg/d de ciclosporina, y 3) placebo. El tratamiento duró 16 semanas. En el grupo 2, la dosis media de ciclosporina en la última visita fue de 2,92 mg/kg/d (véase la Figura 12-1).

El ensayo 2008 incluyó a 144 pacientes con AR activa y más de 6 articulaciones afectadas que no habían respondido al tratamiento con ácido acetilsalicílico y oro o penicilamina. Los pacientes fueron aleatorizados entre dos grupos: 1) 2,5 a 5 mg/kg/d de ciclosporina ajustando la dosis después del primer mes hasta alcanzar las concentraciones mínimas deseadas, o 2) placebo. El tratamiento duró 24 semanas. La dosis media de ciclosporina en la última visita fue de 3,63 mg/kg/d (véase la Figura 12-1).

El ensayo 654 incluyó a 148 pacientes que seguían teniendo 6 o más articulaciones afectadas a pesar del tratamiento con las dosis máximas toleradas de metotrexato durante un periodo de tres meses o más. Los pacientes continuaron tomando la misma dosis de metotrexato y fueron aleatorizados entre dos grupos que recibieron, además, uno de los siguientes tratamientos: 1) 2,5 mg/kg/d de ciclosporina con aumentos de la dosis de 0,5 mg/kg/d al cabo de 2 y 4 semanas si no había signos de toxicidad y aumentos adicionales de 0,5 mg/kg/d después de 8 y 16 semanas si se había conseguido una reducción <30% del número de articulaciones afectadas sin toxicidad importante; las reducciones de la dosis podían efectuarse en cualquier momento en caso de toxicidad; o 2) placebo. El tratamiento duró 24 semanas. La dosis media de ciclosporina en la última visita fue de 2,8 mg/kg/d (entre 1,3 y 4,1 mg/kg/d) (véase la Figura 12-1).

El ensayo 302 incluyó a 299 pacientes con AR activa severa, el 99% de los cuales eran resistentes o intolerantes a uno o varios medicamentos utilizados comúnmente para la AR. Los pacientes fueron aleatorizados entre los siguientes dos grupos: 1) Neoral y 2) ciclosporina, ambos con una dosis inicial de 2,5 mg/kg/d que, en caso de ineficacia, se aumentó al cabo de 4 semanas por incrementos de 0,5 mg/kg/d hasta un máximo de 5 mg/kg/d y que podía reducirse en cualquier momento en caso de toxicidad. El tratamiento duró 24 semanas. La dosis media de ciclosporina en la última visita fue de 2,91 mg/kg/d (entre 0,72 y 5,17 mg/kg/d) en el caso de Neoral y de 3,27 mg/kg/d (entre 0,73 y 5,68 mg/kg/d) en el caso de la ciclosporina (véase la Figura 12-1).

Figura 12-1 Eficacia de la ciclosporina en el tratamiento de la artritis reumatoide severa en 5 ensayos clínicos (651, 652, 2008, 654 y 302)



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

Psoriasis

La eficacia de la ciclosporina se ha demostrado en 13 ensayos clínicos que incluyeron a 1270 pacientes con psoriasis severa. Se llevaron a cabo tres ensayos clínicos comparativos con

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

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

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

13 Datos sobre toxicidad preclínica

Se llevaron a cabo estudios del potencial cancerígeno en ratas y ratones macho y hembra. En el estudio de 78 semanas en ratones que utilizó dosis de 1, 4 y 16 mg/kg/d, 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/d, 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.

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

En un estudio de fecundidad en ratas, se observaron un aumento de la mortalidad perinatal y un deterioro del desarrollo posnatal de las crías F1 con dosis de 15 mg/kg/d (por debajo de la DHMR según la superficie corporal). No se observaron efectos adversos en la fecundidad ni en la reproducción con dosis de hasta 5 mg/kg/d (por debajo de la DHMR según la superficie corporal) en ratas macho y hembra.

En el apartado 9 Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear, se puede consultar la toxicidad para la función reproductora.

14 Información farmacéutica

Precauciones especiales de conservación

Solución oral: La solución oral no se debe refrigerar. Se puede conservar a temperatura ambiente sin exceder los 30 °C. El ligero precipitado que puede formarse durante la conservación no afecta la eficacia ni la seguridad del fármaco. Una vez abierto el frasco, el contenido debe usarse durante un período de dos meses.

La información puede variar en algunos países.

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

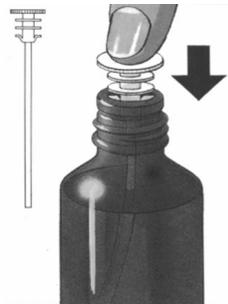
Instrucciones de uso y manipulación del concentrado Sandimmun para solución de infusión

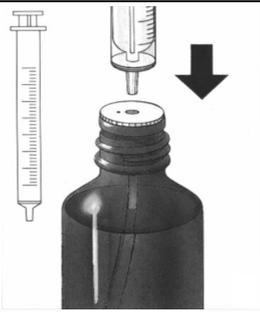
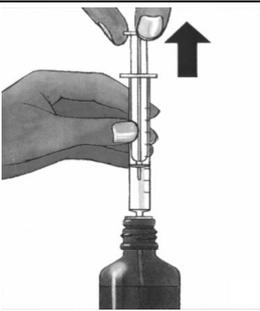
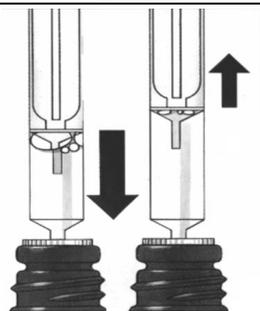
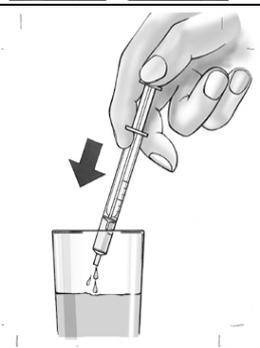
El concentrado Sandimmun para solución de infusión contiene aceite de ricino polietoxilado, que puede provocar que el ftalato se desprenda del PVC. La solución de infusión debe manipularse en recipientes de vidrio, si los hay disponibles. Solo podrán emplearse frascos de plástico que cumplan las exigencias de la Farmacopea Europea vigente aplicables a «Materiales a base de poli (cloruro de polivinilo) plastificado para envases destinados a contener sangre humana y hemoderivados» del apartado «Materiales para envases destinados a contener sangre humana y hemoderivados». Los envases y tapones deben estar exentos de aceite de silicona y sustancias grasas.

Instrucciones de uso y manipulación de la solución Sandimmun

La solución oral Sandimmun se suministra con dos jeringas dosificadoras. La jeringa de 1 ml sirve para medir dosis inferiores o iguales a 1 ml (cada graduación de 0,05 ml corresponde a 5 mg de ciclosporina), mientras que la jeringa de 4 ml permite medir dosis de 1 a 4 ml (cada graduación de 0,1 ml corresponde a 10 mg de ciclosporina).

Primera utilización de la solución oral Sandimmun

1.	Levantar la pestaña situada en el centro de la arandela metálica de sello.	
2.	Desprender por completo la arandela de sello.	
3.	Retirar el tapón negro y desecharlo.	
4.	Introducir firmemente el tubo con el tapón blanco en el cuello del frasco.	

5.	Seleccionar la jeringa en función del volumen prescrito. Para volúmenes inferiores o iguales a 1 ml, usar la jeringa de 1 ml, mientras que, para volúmenes superiores a 1 ml, usar la jeringa de 4 ml. Insertar el cono de la jeringa en el tapón blanco.	
6.	Extraer el volumen de solución prescrito (alinearse la parte inferior del anillo del émbolo con la graduación correspondiente al volumen prescrito).	
7.	Expulsar las burbujas grandes que se hayan formado empujando y retirando el émbolo varias veces antes de extraer la dosis prescrita del frasco con la jeringa. No importa si hay burbujas minúsculas, pues no afectan la dosis.	
8.	Trasvasar el contenido de la jeringa a un vaso pequeño con un poco de líquido que no sea zumo de pomelo. Evitar todo contacto entre la jeringa y el líquido del vaso. El medicamento puede mezclarse justo antes de tomarlo. Agitar y beber la mezcla entera inmediatamente. Es importante tomar el medicamento inmediatamente después de mezclarlo.	
9.	Después de utilizar la jeringa, limpiarla solamente por fuera con un paño seco y guardarla en su estuche. El tapón blanco y el tubo deben permanecer en el frasco. Cerrar el frasco con la tapa suministrada.	

Utilizaciones posteriores

Comenzar en el punto 5.

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

Precauciones especiales de eliminación

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las exigencias locales.

2022-PSB/GLC-1292-s