



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

CICLOSPORINA

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL, INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, Inhibidores de la calcineurina.
Código ATC: L04AD01.

3.1. Farmacodinamia

Ciclosporina (también conocida como ciclosporina A) es un polipéptido cíclico formado por 11 aminoácidos. Es un potente inmunosupresor que prolonga, en el animal, la supervivencia de los alotrasplantes de piel, corazón, riñón, páncreas, médula ósea, intestino delgado y pulmón. Los estudios realizados indican que ciclosporina inhibe el desarrollo de las reacciones mediadas por células tales como la inmunidad frente al aloinjerto, la hipersensibilidad cutánea retardada, la encefalomiелitis alérgica experimental, la artritis adyuvante de Freund, la enfermedad del injerto contra el huésped y también la producción de anticuerpos T-dependientes. Inhibe asimismo, a nivel celular, la producción y liberación de linfocinas, incluyendo la interleucina-2 (factor de crecimiento de las células T, TCGF). Parece que la ciclosporina bloquea los linfocitos en reposo en las fases G0 o G1 del ciclo celular e inhibe la liberación de linfocinas por células T activadas, desencadenada por antígenos.

Todo parece indicar que ciclosporina actúa sobre los linfocitos de modo específico y reversible. Al contrario de los agentes citostáticos no deprime la hematopoyesis y no ejerce efecto alguno sobre la función de los fagocitos.

Se han realizado trasplantes de órganos y médula ósea en el hombre con éxito, utilizando ciclosporina para prevenir y tratar el rechazo y la enfermedad del injerto contra el huésped. La ciclosporina también se ha utilizado con éxito en receptores de trasplante hepático, tanto con virus de la hepatitis C (VHC) positivo como VHC, negativo.

También se han demostrado los efectos beneficiosos de ciclosporina en una variedad de enfermedades que son o pueden considerarse de origen autoinmune.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras la administración oral de ciclosporina, las concentraciones plasmáticas máximas de ciclosporina se alcanzan entre 1 - 2 horas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La biodisponibilidad oral absoluta de ciclosporina tras la administración oral es del 20 al 50%. Se observó un descenso del 13 y 33% aproximadamente en AUC y $C_{m\acute{a}x}$ cuando ciclosporina se administró con una comida rica en grasa. La relación entre la dosis administrada y la exposición (AUC) de ciclosporina es lineal dentro del intervalo de dosis terapéuticas. La variabilidad inter e intraindividual para el AUC y $C_{m\acute{a}x}$ es aproximadamente del 10 - 20%. Ciclosporina solución y cápsulas de gelatina blanda son bioequivalentes.

La administración de ciclosporina en microemulsión da como resultado una $C_{m\acute{a}x}$ un 59% más elevada y una biodisponibilidad del 29% aproximadamente más elevada que con ciclosporina no microemulsión. Los datos disponibles indican que tras una conversión 1:1 de ciclosporina cápsulas de gelatina blanda a ciclosporina en microemulsión cápsulas de gelatina blanda, las concentraciones mínimas en sangre total son comparables y permanecen en el intervalo terapéutico deseado. La administración de ciclosporina en microemulsión mejora la linealidad de la dosis en cuanto a la exposición de ciclosporina (AUCB). Proporciona un perfil de absorción más uniforme, con una menor influencia de la ingesta concomitante de alimentos y del ritmo diurno que con ciclosporina no microemulsión.

Distribución.

La ciclosporina se distribuye en gran parte fuera del compartimento sanguíneo, con un volumen de distribución aparente medio de 3,5 L/kg. En la sangre, el 33 - 47% se encuentra en el plasma, el 4 - 9% en los linfocitos, el 5 - 12% en los granulocitos y el 41 - 58% en los eritrocitos. En plasma, el 90% aproximadamente se fija a las proteínas, principalmente a las lipoproteínas.

Biotransformación

La ciclosporina se metaboliza ampliamente dando lugar a la formación de 15 metabolitos aproximadamente. El metabolismo tiene lugar principalmente en el hígado vía el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y las vías principales del metabolismo consisten en una mono y dihidroxilación y N-demetilación en varias posiciones de la molécula. Todos los metabolitos identificados hasta ahora contienen la estructura de péptido intacta del compuesto original; algunos poseen una débil actividad inmunosupresora (hasta una décima parte comparado con el fármaco inalterado).

Eliminación

La eliminación se realiza principalmente por vía biliar. Solo un 6% de la dosis oral se elimina por la orina y solo el 0,1% en forma de fármaco inalterado.

Existe una elevada variabilidad en los datos descritos sobre la semivida terminal de la ciclosporina, que depende del método aplicado para la valoración y de la población diana. La semivida terminal oscila de 6,3 horas en voluntarios sanos a 20,4 horas en pacientes con enfermedad hepática grave. La semivida de eliminación en pacientes con trasplante renal fue de 11 horas aproximadamente, con un rango de entre 4 y 25 horas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Insuficiencia renal

En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal terminal, el aclaramiento sistémico fue aproximadamente de dos tercios del aclaramiento sistémico medio en pacientes con función renal normal. Menos del 1% de la dosis administrada se elimina por diálisis.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática se puede observar un incremento de 2 a 3 veces aproximadamente en la exposición a ciclosporina. En un estudio realizado en pacientes con disfunción hepática grave con cirrosis demostrada por biopsia, la semivida terminal fue de 20,4 horas (rango entre 10,8 y 48,0 horas) comparado con 7,4 a 11,0 horas en voluntarios sanos.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Los datos farmacocinéticos de pacientes pediátricos a los que se les administró ciclosporina son muy limitados. En 15 pacientes trasplantados renales de 3 - 16 años de edad, el aclaramiento en sangre total de ciclosporina después de la administración intravenosa de ciclosporina fue de $10,6 \pm 3,7$ mL/min/kg (valoración: RIA específico ciclo-trac). En un ensayo de 7 pacientes trasplantados renales de 2 - 16 años de edad, el aclaramiento de ciclosporina osciló entre 9,8 - 15,5 mL/min/kg. En 9 pacientes trasplantados hepáticos de 0,6 - 5,6 años de edad, el aclaramiento fue de $9,3 \pm 5,4$ mL/min/kg (valoración: HPLC). En comparación con la población adulta trasplantada, las diferencias en la biodisponibilidad entre las distintas formulaciones de ciclosporina oral en la población pediátrica son comparables a las observadas en adultos.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

No existen datos que prueben que la ciclosporina administrada por vía oral, produzca efectos mutagénicos o teratogénicos en los sistemas de ensayo estándar (ratas hasta 17 mg/kg y conejos hasta 30 mg/kg por día, vía oral). A dosis tóxicas (ratas a 30 mg/kg y conejos a 100 mg/kg por día, vía oral), la ciclosporina fue embrio y fetotóxica, como indicaba el aumento en la mortalidad prenatal y postnatal, así como un peso fetal reducido junto con un retraso en la formación del esqueleto.

En dos estudios publicados, los conejos expuestos a ciclosporina in útero (10 mg/kg/día vía subcutánea) presentaron un número reducido de nefronas, hipertrofia renal, hipertensión sistémica e insuficiencia renal progresiva hasta la semana 35 de edad. Ratas gestantes que recibieron 12 mg/kg/día de ciclosporina vía intravenosa (dos veces la dosis intravenosa recomendada en humanos) tuvieron fetos con una mayor incidencia de malformación septal ventricular. Estos hallazgos no se han observado en otras especies y se desconoce su relevancia para los humanos. No se ha demostrado alteración de la fertilidad en estudios realizados en ratas macho y hembra.

En ensayos de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*, la ciclosporina no mostro evidencia de potencial mutagénico clínicamente relevante.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En un estudio en ratón de 78 semanas, a dosis de 1,4 y 16 mg/kg por día, se observó una tendencia estadísticamente significativa de linfomas linfocíticos en hembras, y de la incidencia de carcinoma hepatocelular en machos en los niveles de dosis media, que excedía significativamente el valor control. En el estudio en ratas de 24 meses con dosis de 0,5, 2 y 8 mg/kg/día, los adenomas de células del islote pancreático excedieron significativamente el valor control en los animales que recibieron la dosis inferior. Los carcinomas hepatocelulares y los adenomas de células del islote pancreático no estuvieron relacionados con la dosis.

4. INDICACIONES

Tratamiento inmunosupresor en trasplantes de órganos y de médula ósea.
Tratamiento de la artritis reumatoidea grave activa.
Tratamiento de la psoriasis severa y dermatitis atópica severa refractaria a los esteroides o cuando ellos están contraindicados.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Tratamiento inmunosupresor en trasplantes de órganos y de médula ósea.

Trasplante de órgano sólido

La dosis recomendada de ciclosporina solución para perfusión es de aproximadamente un tercio de la dosis oral correspondiente, y se recomienda pasar a los pacientes a la terapia oral tan pronto como sea posible.

La dosis oral inicial de ciclosporina es de 10 a 15 mg/kg/día repartida en cada 12 dosis y se debe iniciar durante las 12 horas antes del trasplante. Esta dosis se debe mantener como la dosis diaria durante 1 - 2 semanas después de la operación, reduciéndose gradualmente en función de los niveles plasmáticos, de acuerdo con los protocolos inmunosupresores locales, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 2 - 6 mg/kg/día, que se debe administrar repartida en cada 12 dosis.

Cuando ciclosporina se administra con otros inmunosupresores se usan dosis más bajas: 3 a 6 mg/kg/día, repartida en cada 12 dosis para el tratamiento inicial.

Trasplante de médula ósea

La dosis inicial se debe administrar el día antes del trasplante. En la mayoría de los casos, para esta dosis inicial es preferible ciclosporina para solución para perfusión.

Para la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), la ciclosporina se administra inicialmente en combinación con metotrexato.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La dosis óptima debe ser ajustada individualmente.

El tratamiento se inicia por vía intravenosa a dosis de 2,5 - 5 mg/kg/día el día 1 - 2 antes del trasplante de médula. La administración intravenosa será sustituida por la administración oral en cuanto el paciente sea capaz de tolerar la medicación oral a dosis de 12,5 mg/kg/día, repartida cada 12 dosis. El tratamiento oral se continuará durante al menos 3-6 meses, antes de disminuir gradualmente la dosis hasta cero después del trasplante.

Como alternativa a este régimen se encuentra la administración intravenosa en monoterapia a dosis de 5 mg/kg/día (del día 1 al 3) y 3 mg/kg/día (del día 4 al 14) o terapia combinada de ciclosporina intravenosa a 3 - 5 mg/kg/día con corticosteroides. En estos casos, el tratamiento debe ser cambiado a la vía oral tan pronto como sea posible y continuarlo durante un largo período de tiempo.

Si se utiliza la ciclosporina vía oral en terapia inicial, la dosis es de 12,5 a 15 mg/kg/día, repartida en cada 12 dosis, comenzando el día después del trasplante.

En algunos pacientes aparece la EICH tras interrupción del tratamiento con ciclosporina, pero suele responder favorablemente al reinstaurarse el tratamiento. Para el tratamiento de la EICH crónica y moderada se usarán dosis bajas.

Artritis reumatoide

Adultos

2,5 mg/kg/día, administrada por vía oral y repartida cada 12 horas. La dosis de mantenimiento, se debe ajustar de forma individual, gradualmente y según la menor dosis efectiva.

Dosis máxima

4 mg/kg/día.

Psoriasis

Adultos

Dosis inicial: 2,5 mg/kg/día, administrada por vía oral y repartida cada 12 horas.

Si pasado 1 mes no se observa mejoría, la dosis puede aumentarse gradualmente, pero sin exceder los 5 mg/kg/día. El tratamiento debe ser individualizado. En los pacientes que no pueda lograrse una respuesta suficiente de las lesiones psoriásicas durante 6 semanas con 5 mg/kg/día o en quienes la dosis efectiva no sea compatible con las normas de seguridad deberá suspenderse el tratamiento.

Dosis máxima

5 mg/kg/día.

Dermatitis atópica

Adultos

2,5 - 5 mg/kg/día, administrada por vía oral y repartida cada 12 horas, durante un máximo de 8 semanas.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En cuanto se obtenga una respuesta satisfactoria, se podrá reducir gradualmente la dosis y, siempre que sea posible, interrumpir el tratamiento con ciclosporina.

Dosis máxima

5 mg/kg/día.

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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

En pacientes con síndrome nefrotóxico e insuficiencia renal moderada (valores basales de creatinina < 200 $\mu\text{mol/L}$ en adultos, < 140 $\mu\text{mol/L}$ en niños), la dosis inicial diaria no debe exceder de 2,5 mg/kg. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados.

Insuficiencia hepática

La ciclosporina se metaboliza ampliamente por el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática se puede observar un incremento en la exposición a ciclosporina de 2 a 3 veces aproximadamente. En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles plasmáticos dentro del intervalo recomendado y se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de ciclosporina hasta alcanzar niveles estables.

Edad avanzada (≥ 65 años)

La experiencia con ciclosporina en pacientes de edad avanzada es limitada.

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide con ciclosporina, los pacientes a partir de 65 años, desarrollaron hipertensión sistólica bajo tratamiento, y mostraron aumentos de creatinina sérica de $\geq 50\%$ por encima del valor basal después de 3 - 4 meses de tratamiento.

La selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe realizar con precaución, normalmente empezando por el límite inferior del intervalo de dosis, puesto que presentan una mayor frecuencia de la función hepática, renal o cardíaca disminuida, así como por la existencia de enfermedades u otros tratamientos concomitantes y una mayor susceptibilidad para sufrir procesos infecciosos.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

La experiencia con ciclosporina en niños es aún limitada. Sin embargo, niños de 1 año de edad han recibido ciclosporina en dosis estándar sin presentar problemas particulares. En varios estudios se ha visto niños que necesitaron una dosis más alta de ciclosporina por kg de peso que los adultos y toleraron la dosis más alta aunque en dosificaciones por encima de la dosis final recomendada los niños parecen ser más



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

susceptibles a la retención de líquidos, convulsiones e hipertensión. Esto remite con la reducción de la dosis.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Oral

Los límites de dosificación descritos sirven únicamente a título de recomendación ya que, para conseguir la dosificación más adecuada de este fármaco, es preciso monitorizar rutinariamente los niveles de ciclosporina en sangre.

La dosis diaria de ciclosporina deberá ser administrada siempre repartida en dos dosis. Las dosis deben ser administradas siempre a la misma hora y el tiempo entre dosis debe ser aproximadamente igual. Por lo tanto, se recomienda tomar las dosis por la mañana y por la noche.

Ciclosporina puede ser administrada con o sin comida.

Las cápsulas deberán tragarse enteras con algo de líquido.

Cambio desde otras preparaciones orales de ciclosporina

La conversión de una formulación de ciclosporina oral a otra debe realizarse bajo la supervisión de un médico, incluyendo monitorización de los niveles plasmáticos de ciclosporina en pacientes trasplantados.

Se recomienda comprobar los niveles en sangre, niveles de creatinina y presión sanguínea antes de realizar el cambio. Se recomienda comprobar los niveles de ciclosporina en sangre, niveles de creatinina y presión sanguínea tras 4 - 7 días. Si fuera necesario, se debe ajustar la dosis. Durante los primeros 2 meses posteriores al cambio puede ser necesario realizar controles (por ejemplo a las 2, 4 y 8 semanas) y ajustar la dosis en consecuencia.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Leucopenia.

Poco frecuentes: Trombocitopenia, anemia.

Raras: Síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica microangiopática.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Frecuencia no conocida (*): Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes: Hiperlipidemia.

Frecuentes: Hiperglucemia, anorexia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Temblor, cefalea.

Frecuentes: Convulsiones, parestesia.

Poco frecuentes: Encefalopatía incluyendo síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES), signos y síntomas tales como convulsiones, confusión, desorientación, capacidad de respuesta disminuida, agitación, insomnio, alteraciones de la visión, ceguera cortical, coma, paresia y ataxia cerebelar.

Raras: Polineuropatía motora.

Muy raras: Edema del disco óptico, incluyendo papiloedema, con posible deterioro visual secundario a una hipertensión intracraneal.

Frecuencia no conocida (*): Migraña.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes: Hipertensión.

Frecuentes: Rubor.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náusea, vómito, malestar/dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, úlcera péptica.

Raras: Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Función hepática anormal.

Frecuencia no conocida (*): Hepatotoxicidad y lesión hepática incluyendo colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática con algún desenlace fatal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Hirsutismo.

Frecuentes: Acné, hipertrichosis.

Poco frecuentes: Erupción cutánea alérgica.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Calambres musculares, mialgias.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Raras: Debilidad muscular, miopatías.

Frecuencia no conocida (*): Dolor de las extremidades inferiores.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Disfunción renal.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: Alteraciones menstruales, ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Pirexia, fatiga.

Poco frecuentes: Edema, aumento de peso.

- (*) Reacciones adversas notificadas a partir de la experiencia poscomercialización donde la frecuencia de reacciones adversas no es conocida debido a la falta de un denominador real.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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

Se conoce la existencia de varios agentes que aumentan o disminuyen los niveles plasmáticos o en sangre total de ciclosporina mediante inhibición o inducción de los enzimas que intervienen en el metabolismo de ciclosporina (en particular el citocromo P450).

Fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina

Es de esperar que todos los inductores del CYP3A4 y/o glicoproteína-P disminuyan los niveles de ciclosporina. Ejemplos: barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina intravenosa, probucol, orlistat, hypericum perforatum (hierba de San Juan), ticlopidina, sulfinpirazona, terbinafina, bosentán.

No se deben utilizar concomitantemente los productos que contienen *hypericum perforatum* (hierba de San Juan) con ciclosporina debido al riesgo de disminución de los niveles sanguíneos de ciclosporina y, por consiguiente, de su efecto.

Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

La octreótida disminuye la absorción oral de ciclosporina y puede ser necesario un aumento del 50% de la dosis de ciclosporina o un cambio a la administración intravenosa.

Fármacos que aumentan los niveles de ciclosporina

Es de esperar que todos los inhibidores del CYP3A4 y/o glicoproteína-P aumenten los niveles de ciclosporina. Ejemplos: nicardipino, metoclopramida, anticonceptivos orales, metilprednisolona (dosis elevada), alopurinol, ácido cólico y derivados, inhibidores de la proteasa, Imatinib, colchicina, nefazodona.

Antibióticos macrólidos: La eritromicina puede aumentar la exposición a ciclosporina entre 4 a 7 veces, produciendo a veces nefrotoxicidad. Se ha notificado que la claritromicina duplica la exposición de ciclosporina. La azitromicina aumenta los niveles de ciclosporina en un 20% aproximadamente.

Antifúngicos azólicos: ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol pueden más que duplicar la exposición a ciclosporina.

El verapamilo aumenta la concentración plasmática de ciclosporina entre 2 a 3 veces.

La administración concomitante con telaprevir da como resultado un aumento de 4,64 veces aproximadamente la dosis normalizada de exposición a ciclosporina (AUC).

La amiodarona aumenta sustancialmente la concentración plasmática de ciclosporina conjuntamente con un aumento de la creatinina sérica. Esta interacción se puede producir durante un largo periodo de tiempo después de retirar la amiodarona, debido a que su vida media es muy larga (aproximadamente 50 días).

Se ha notificado que el danazol aumenta la concentración plasmática de ciclosporina en un 50% aproximadamente.

El diltiazem (a dosis de 90 mg/día) puede aumentar la concentración plasmática de ciclosporina hasta un 50%.

El imatinib puede aumentar la exposición a ciclosporina y la $C_{máx}$ en un 20% aproximadamente.

Interacción con los alimentos

Se ha notificado que la ingesta concomitante de toronja (pomelo) y zumo de toronja aumenta la biodisponibilidad de ciclosporina.

Combinaciones con mayor riesgo de nefrotoxicidad

Deberá tenerse precaución cuando se utilice ciclosporina junto con otros fármacos que presentan sinergia nefrotóxica como son: aminoglucósidos (incluidos gentamicina, tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, trimetoprim (+ sulfametoxazol); derivados del ácido fíbrico (p.ej. bezafibrato, fenofibrato); fármacos



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

antiinflamatorios no esteroideos (incluidos diclofenaco, naproxeno, sulindaco); melfalán, antagonistas del receptor H₂ de la histamina (p.ej. cimetidina, ranitidina); metotrexato.

Durante el uso concomitante de un fármaco que puede presentar sinergia nefrotóxica, se debe realizar una monitorización estrecha de la función renal. Si se produce una insuficiencia significativa de la función renal, se debe reducir la dosis del medicamento administrado concomitantemente o considerar un tratamiento alternativo.

Se debe evitar el uso concomitante de ciclosporina y tacrolimus debido al riesgo de nefrotoxicidad e interacción farmacocinética vía el CYP3A4 y/o gp-P.

Impacto del tratamiento con AAD (antivirales de acción directa)

La farmacocinética de la ciclosporina se puede ver afectada por los cambios en la función hepática durante el tratamiento con AAD, relacionados con la eliminación del virus del VHC. Está justificada una estrecha monitorización y un posible ajuste de la dosis de ciclosporina para asegurar una eficacia continuada.

Efectos de la ciclosporina sobre otros fármacos

La ciclosporina puede reducir el aclaramiento de digoxina, colchicina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) y etopósido. Si alguno de estos fármacos se administra concomitantemente con ciclosporina, se requiere una observación clínica estrecha con el fin de permitir una detección temprana de las manifestaciones tóxicas de los medicamentos, seguida por una reducción de la dosis o de su retirada. Cuando las estatinas se administran conjuntamente con ciclosporina, se debe reducir la dosis de las mismas y evitar el uso concomitante de ciertas estatinas. El tratamiento con estatina se debe interrumpir o suspender temporalmente en pacientes con signos y síntomas de miopatía o aquellos con factores de riesgo que predispongan a un daño renal grave, incluyendo insuficiencia renal, secundaria a rabdomiólisis. Tras la administración concomitante de ciclosporina y aliskirén, un sustrato gp-P, la $C_{m\acute{a}x}$. de aliskirén se incrementó en aproximadamente 2,5 veces y el AUC en aproximadamente 5 veces. Sin embargo, el perfil farmacocinético de la ciclosporina no se vio significativamente alterado. No se recomienda la administración conjunta de ciclosporina y aliskirén.

No se recomienda la administración conjunta de dabigatrán etoxilato debido a la actividad inhibitoria de la gp-P de la ciclosporina.

La administración conjunta de nifedipino con ciclosporina puede producir un incremento en la proporción de hiperplasia gingival, comparado con la observada cuando se administra ciclosporina sola.

Se ha observado que el uso concomitante de diclofenaco y ciclosporina produce un incremento significativo en la biodisponibilidad de diclofenac con la posible



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

consecuencia de insuficiencia reversible de la función renal. Lo más probable es que el incremento en la biodisponibilidad del diclofenac sea causado por una reducción de su elevado efecto de primer paso. Si los anti-inflamatorios no esteroideos con un bajo efecto de primer paso (por ejemplo, ácido acetilsalicílico) se administran conjuntamente con ciclosporina, no se espera un incremento de su biodisponibilidad.

La administración conjunta de ciclosporina incrementa significativamente los niveles sanguíneos de everolimus y sirolimus.

Se requiere precaución con el uso concomitante de fármacos ahorradores de potasio (p.ej. diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II) o medicamentos que contengan potasio, ya que pueden conducir a un aumento significativo del potasio sérico. Ciclosporina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de repaglinida y por lo tanto, incrementar el riesgo de hipoglucemia.

La administración conjunta de bosentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo un incremento de varias veces en la exposición de bosentán y un descenso del 35% en la exposición de ciclosporina. No se recomienda la administración conjunta de ciclosporina con bosentán.

La administración de dosis múltiple de ambrisentan y ciclosporina en voluntarios sanos resultó en un incremento de 2 veces aproximadamente en la exposición a ambrisentan, mientras que la exposición a ciclosporina se vio marginalmente incrementada (10% aproximadamente).

En pacientes oncológicos se observó una exposición significativamente incrementada a los antibióticos antraciclinas (p. ej: doxorubicina, mitoxantrona, daunorrubicina) con la administración conjunta de antibióticos antraciclinas y dosis muy elevadas de ciclosporina.

Durante el tratamiento con ciclosporina, la vacunación puede ser menos eficaz; asimismo, se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

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- ∞) plasmática del eltrombopag en un



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

18% - 24% y la $C_{m\acute{a}x}$ en un 25% - 39%. Esta disminuci3n de la exposici3n no se considera cl3nicamente trascendente.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El tratamiento con ciclosporina s3lo debe ser prescrito por m3dicos con experiencia en terapia inmunosupresora y que puedan realizar un seguimiento adecuado, que incluya examen f3sico completo regular, monitorizaci3n de la presi3n arterial y control de los par3metros de seguridad de laboratorio. Los pacientes trasplantados tratados con este medicamento se deben controlar en centros asistenciales debidamente equipados para ello y que cuenten con personal sanitario experimentado.

El intercambio de ciclosporina de distintos fabricantes debe acompa1arse de monitoreo estrecho de los niveles plasm3ticos a fin de ajustar las dosis al nivel terap3utico 3ptimo.

La administraci3n cr3nica de este producto puede ocasionar la aparici3n de hipertensi3n arterial y alteraciones del funcionalismo renal.

Al igual que otros inmunosupresores, la ciclosporina predispone a los pacientes al desarrollo de diversas infecciones bacterianas, f3ngicas, parasitarias y v3ricas, a menudo con pat3genos oportunistas. En pacientes tratados con ciclosporina, se ha observado la activaci3n de infecciones por poliomavirus latentes que pueden conducir a nefropat3a asociada a poliomavirus (NAPV), especialmente a nefropat3a por virus BK (BKVN), o a leucoencefalopat3a multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas situaciones est3n a menudo relacionadas con una carga inmunosupresora total elevada y se debe tener en cuenta en el diagn3stico diferencial en pacientes inmunosuprimidos con deterioro de la funci3n renal o s3ntomas neurol3gicos. Se han notificado desenlaces graves y/o fatales. Se deben emplear estrategias profil3cticas y terap3uticas efectivas, particularmente en pacientes sometidos a un tratamiento inmunosupresor m3ltiple a largo plazo.

Una complicaci3n frecuente y potencialmente grave que puede aparecer durante el tratamiento con ciclosporina es un aumento de la creatinina y urea s3ricas. Estos cambios funcionales son dosis-dependientes e inicialmente reversibles y responden generalmente a una reducci3n de la dosis. Durante el tratamiento a largo plazo, algunos pacientes pueden desarrollar cambios estructurales en el ri3n3n (por ej. fibrosis intersticial), los cuales, en pacientes trasplantados de ri3n3n, se deben diferenciar de los cambios debidos a un rechazo cr3nico.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La ciclosporina puede asimismo provocar aumentos reversibles, dosis-dependientes de la bilirrubina sérica y de los enzimas hepáticos. Se han obtenido informes espontáneos y requeridos de hepatotoxicidad y lesión hepática incluyendo colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con ciclosporina. La mayoría de los informes incluyeron pacientes con comorbilidades significativas, estados subyacentes y otros factores de confusión incluyendo complicaciones infecciosas y tratamientos concomitantes con potencial hepatotóxico. En algunos casos, principalmente en pacientes trasplantados, se ha notificado desenlace fatal. Se requiere una estrecha monitorización de los parámetros que evalúan la función hepática y los valores anormales pueden precisar una reducción de la dosis.

Debido a que se ha descrito que ciclosporina induce a un aumento ligero y reversible de los lípidos sanguíneos, se recomienda realizar determinaciones de lípidos antes del tratamiento y un mes después de iniciado el mismo. En caso de que se detecte un aumento de los lípidos sanguíneos se debe valorar una restricción de las grasas en la dieta y si es necesario, una reducción de la dosis de ciclosporina.

La ciclosporina incrementa el riesgo de hiperpotasemia, especialmente en pacientes con disfunción renal. Se requiere asimismo precaución cuando la ciclosporina se administra conjuntamente con fármacos ahorradores de potasio (p.ej. diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II) o fármacos que contienen potasio, así como en pacientes sometidos a una dieta rica en potasio. En estas situaciones se recomienda controlar los niveles de potasio.

La ciclosporina incrementa el aclaramiento del magnesio. Esto puede producir hipomagnesemia sintomática, especialmente en el periodo peri-trasplante. Por lo tanto, se recomienda controlar los niveles séricos de magnesio en el periodo peri-trasplante, particularmente en presencia de síntomas/signos neurológicos. Si se considera necesario, se debe administrar un suplemento de magnesio.

Se ha notificado el desarrollo de cáncer (en particular de piel) en pacientes psoriásicos que están en tratamiento con ciclosporina, así como en pacientes que recibieron una terapia convencional inmunosupresora. Antes de iniciar el tratamiento con ciclosporina se debe realizar una biopsia de las lesiones cutáneas atípicas de la psoriasis en las que se sospeche malignidad o premalignidad. Los pacientes con alteraciones malignas o premalignas en la piel sólo se deben tratar con ciclosporina después de recibir tratamiento adecuado de tales lesiones y siempre que no exista otra opción terapéutica.

Algunos pacientes psoriásicos tratados con ciclosporina desarrollaron procesos linfoproliferativos, los cuales respondieron a una interrupción inmediata del fármaco.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Los pacientes tratados con ciclosporina no deben recibir de forma concomitante irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

Durante la administración del producto realizar control periódico de la presión arterial, de las pruebas de funcionalismo renal (creatinina), hepático (transaminasas, bilirrubina y fosfatasas alcalinas), química sanguínea (glicemia, ácido úrico, lípidos y electrolitos séricos), parámetros hematológicos, electroforesis de proteínas para el descarte de gammopatías, concentraciones séricas de ciclosporinas, examen de orina (para descartar glucosuria, hemoglobinuria y proteinuria) y un frotis cervical en las mujeres. Precaución en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial, procesos malignos, ingesta previa y actual de medicamentos, en particular metotrexato, psoralenos, compuestos arsenicales, nefrotóxicos, citotóxicos, inmunosupresores y exposición a radiaciones (incluyendo UVA y UVB), debido a alto riesgo de desarrollar alguna enfermedad o lesiones neoplásicas malignas. Administrar con precaución en pacientes con síndrome de Behcet neurológico. Se debe monitorizar cuidadosamente el estado neurológico de estos pacientes.

Si se presenta una intolerancia a las ciclosporinas se debe reducir la dosis diaria en 0,5 mg/kg/día, a intervalos de dos (2) semanas o suspender el tratamiento, en especial con niveles de creatinina del 30% o más por encima del valor basal o cuando la depuración de la creatinina disminuye en un 10 - 15% de su valor inicial. Lo mismo debe tomarse en cuenta ante el desarrollo de procesos malignos o trastornos linfoproliferativos.

Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

8.2. Embarazo

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva en ratas y conejos. La experiencia con ciclosporina en mujeres embarazadas es limitada. Las mujeres embarazadas en tratamiento inmunosupresor después del trasplante, incluido ciclosporina y regímenes conteniendo ciclosporina, tienen un riesgo de parto prematuro (< 37 semanas).

Se dispone de datos limitados de niños expuestos intraútero a la ciclosporina, hasta que cumplieron 7 años de edad aproximadamente. En estos niños, la función renal y presión sanguínea fueron normales. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y, por lo tanto, ciclosporina no deberá utilizarse durante el embarazo a no ser que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto. También se debe tener en cuenta en mujeres embarazadas el contenido en etanol de las formulaciones de ciclosporina. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.3. Lactancia

La ciclosporina pasa a la leche materna. También se debe tener en cuenta en mujeres en periodo de lactancia el contenido en etanol de las formulaciones de ciclosporina. Las madres en tratamiento con ciclosporina no deben amamantar debido al potencial de ciclosporina para causar reacciones adversas graves en los lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio del tratamiento para la madre.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ciclosporina puede causar trastornos neurológicos y visuales. 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 ciclosporina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula

Pacientes con procesos malignos previos o concomitantes, infecciones, inmunodeficiencias, disfunción renal, hipertensión arterial no controlada, historia de abuso de drogas y alcohol, inmunización con vacunas a virus vivos atenuados.

Tratamiento combinado con productos que contienen *hypericum perforatum* (hierba de San Juan).

Tratamiento combinado con medicamentos que son sustratos de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P o de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO), p.ej. bosentán, dabigatrán etoxilato y aliskirén.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La experiencia con sobredosis aguda de ciclosporina es limitada. Se han tolerado dosis orales de ciclosporina de hasta 10 g (aproximadamente 150 mg/kg), con consecuencias clínicas relativamente menores, tales como, vómitos, somnolencia, cefalea, taquicardia y en pocos pacientes, deterioro de la función renal reversible, moderadamente grave. Sin embargo, se han notificado síntomas graves de intoxicación tras una sobredosis parenteral accidental con ciclosporina en neonatos prematuros.

10.2. Tratamiento

En todos los casos de sobredosis, deben seguirse medidas de soporte generales y aplicarse tratamientos sintomáticos. Entre las primeras horas después de la ingesta



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

oral puede ser útil la emesis forzada y el lavado gástrico. La ciclosporina no es dializable en gran medida y no se aclara bien mediante hemoperfusión con carbón.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

11.1. Vía oral

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

El intercambio de ciclosporina de distintos fabricantes debe acompañarse de monitoreo estrecho de los niveles plasmáticos a fin de ajustar las dosis al nivel terapéutico óptimo.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

PRECAUCIONES:

Evítese la exposición al sol y la ingesta de bebidas alcohólicas.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

11.2. Vía Intravenosa

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre de 2022