

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sandimmun 50 mg/ml concentrado para solución para perfusión
Sandimmun 250 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido:

Etanol: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml concentrado para solución para perfusión contiene aproximadamente 34% v/v de etanol (27,8% m/v etanol).
Ricinoleato de macroglicerol/Aceite de ricino polioxilo 35: 650 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión

Concentrado oleaginoso transparente, de color amarillo-amarronado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Indicaciones en trasplantes

Trasplante de órgano sólido

Prevención del rechazo del injerto tras un trasplante de órgano sólido.

Tratamiento del rechazo celular en pacientes trasplantados que previamente han recibido otros agentes inmunosupresores.

Trasplante de médula ósea

Prevención del rechazo del injerto tras un trasplante alogénico de médula ósea y células madre.

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Los límites de dosificación descritos para la administración, sirven únicamente a título de recomendación.

Sandimmun se debe prescribir únicamente por, o en estrecha colaboración con, un médico experimentado en tratamiento inmunosupresor y/o trasplante de órganos.

Trasplantes

Trasplante de órgano sólido

La dosis recomendada de Sandimmun concentrado para 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.

Como referencia, la dosis oral inicial de Sandimmun o Sandimmun Neoral es de 10 a 15 mg/kg administrada dividida en 2 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 recomendada de 2 - 6 mg/kg aproximadamente, que se debe administrar dividida en 2 dosis.

Cuando Sandimmun oral o Sandimmun Neoral se administra con otros inmunosupresores (p.ej., con corticosteroides o como parte de una terapia medicamentosa triple o cuádruple), se pueden usar dosis más bajas (p.ej., 3 a 6 mg/kg divididas en 2 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 Sandimmun concentrado para solución para perfusión. La dosis intravenosa recomendada es de 3 a 5 mg/kg/día. La perfusión se continúa a este nivel de dosis durante el periodo postrasplante inmediato hasta 2 semanas, antes de cambiar a la terapia de mantenimiento oral con Sandimmun o Sandimmun Neoral a la dosis oral diaria de 12,5 mg/kg aproximadamente, administrada dividida en 2 dosis.

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

Si Sandimmun oral o Sandimmun Neoral se utiliza para iniciar el tratamiento, la dosis diaria recomendada es de 12,5 a 15 mg/kg administrada dividida en 2 dosis, empezando el día antes del trasplante.

En presencia de alteraciones gastrointestinales, que podrían disminuir la absorción, pueden ser necesarias dosis más elevadas de Sandimmun oral o Sandimmun Neoral, o bien, el uso de tratamiento con Sandimmun intravenoso.

En algunos pacientes, aparece la EICH tras la interrupción del tratamiento con ciclosporina, pero normalmente responde favorablemente al reinstaurarse el tratamiento. En estos casos, se debe administrar una dosis de carga oral inicial de 10 a 12,5 mg/kg, seguido por una administración oral diaria de la dosis de mantenimiento que se había encontrado previamente como satisfactoria. Para el tratamiento de la EICH leve crónica, se deben usar dosis más bajas de Sandimmun.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Todas las indicaciones

La ciclosporina sufre una eliminación renal mínima y su farmacocinética no se ve ampliamente afectada por la insuficiencia renal (ver sección 5.2). Sin embargo, debido a su potencial nefrotóxico (ver sección 4.8), se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal (ver sección 4.4).

Pacientes con 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 (ver secciones 4.4 y 5.2) y se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de ciclosporina hasta alcanzar niveles estables.

Población pediátrica

Los ensayos clínicos han incluido niños a partir de 1 año de edad. En varios ensayos, los pacientes pediátricos necesitaron y toleraron dosis más elevadas de ciclosporina por kg de peso corporal que las utilizadas en adultos.

No se puede recomendar el uso de Sandimmun en niños para las otras indicaciones distintas de trasplantes, a excepción del síndrome nefrótico (ver sección 4.4).

Población de edad avanzada (a partir de 65 años)

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

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide con ciclosporina, los pacientes a partir de 65 años, fue más probable que desarrollasen hipertensión sistólica bajo tratamiento, y más probable que mostrasen aumentos de creatinina sérica $\geq 50\%$ 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.

Forma de administración

Administración intravenosa.

Los tipos de envase adecuados para la solución para perfusión se mencionan en la sección 6.2.

Debido al riesgo de anafilaxis (ver sección 4.4), el uso de Sandimmun concentrado para solución para perfusión se debe reservar para aquellos pacientes que han sido sometidos a un trasplante de órgano y que no puedan tomar el medicamento por vía oral (p.ej., justo después de la intervención quirúrgica), o en los que la absorción de las formas orales se puede ver comprometida durante episodios de alteraciones gastrointestinales. En estos casos, se recomienda cambiar a la administración oral lo antes posible. Otro uso bien establecido del concentrado para solución para perfusión es el tratamiento de inicio de pacientes que han sido sometidos a un trasplante de médula ósea.

El concentrado para solución para perfusión se debe diluir entre el 1:20 y el 1:100 en una solución salina fisiológica o glucosada al 5% y administrarse en perfusión intravenosa lenta durante 2 a 6 horas aproximadamente.

Una vez abierta la ampolla, se debe usar el contenido inmediatamente. Se deben desechar las diluciones del concentrado pasadas 24 horas después de su preparación.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar este medicamento

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Combinación con productos que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) (ver sección 4.5).

Combinación con medicamentos que son sustratos de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P (gp-P) o de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO) y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con reacciones adversas graves y/o amenazantes para la vida, p.ej., bosotán, dabigatrán etexilato y aliskirén (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Supervisión médica

Sandimmun se debe prescribir sólo por médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y que puedan realizar un seguimiento adecuado, que incluya examen físico completo regular, monitorización de la presión arterial y control de los parámetros 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 médico responsable del tratamiento de mantenimiento debe recibir la información completa para el seguimiento del paciente.

Aceite de ricino polioxilo y reacciones anafilactoides

Sandimmun concentrado para solución para perfusión contiene aceite de ricino polioxilo, el cual se ha informado que tras su administración intravenosa provoca reacciones anafilactoides. Estas reacciones pueden consistir en enrojecimiento de la cara y parte superior del tórax, y edema pulmonar no cardiogénico, con dificultad respiratoria aguda, disnea, sibilancias, cambios en la presión sanguínea y taquicardia. Por ello, es necesario tomar una precaución especial en aquellos pacientes que con anterioridad hayan recibido una inyección intravenosa o para perfusión con preparados que contienen aceite de ricino polioxilo (p.ej., una preparación que contiene Cremophor® EL), y en pacientes con predisposición alérgica. Por consiguiente, los pacientes que reciban Sandimmun concentrado para solución para perfusión se deben mantener bajo observación continua por lo menos durante 30 minutos después del inicio de la perfusión y posteriormente a intervalos frecuentes. Si se desarrolla anafilaxis, se debe interrumpir la perfusión. Se debe disponer junto a la cama de una solución de adrenalina 1:1000 y de una fuente de oxígeno. La administración profiláctica de un antihistamínico (antagonistas H₁ + H₂) previa la administración de Sandimmun concentrado para solución para perfusión, ha sido utilizada también con éxito para prevenir la aparición de reacciones anafilactoides.

Linfomas y otros cánceres

Al igual que otros inmunosupresores, la ciclosporina incrementa el riesgo de desarrollar linfomas y otras patologías malignas, particularmente en la piel. Este aumento de riesgo parece estar más relacionado con el grado y duración de la inmunosupresión que con el uso de fármacos específicos.

Por lo tanto, se debe utilizar con precaución un régimen de tratamiento que incluya inmunosupresores múltiples (incluido ciclosporina) ya que puede dar lugar a alteraciones linfoproliferativas y a tumores de órganos sólidos, algunos con pronóstico fatal.

Visto el riesgo potencial de sufrir cáncer de piel, los pacientes tratados con Sandimmun, en particular aquellos tratados para psoriasis o dermatitis atópica, deben evitar el exceso de exposición solar sin protección y no deben recibir de forma concomitante irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

Infecciones

Al igual que otros inmunosupresores, la ciclosporina predispone a los pacientes al desarrollo de diversas infecciones bacterianas, fúngicas, parasitarias y víricas, a menudo con patógenos oportunistas. En pacientes tratados con ciclosporina, se ha observado la activación de infecciones por poliomavirus latentes que pueden conducir a nefropatía asociada a poliomavirus (NAPV), especialmente a nefropatía por virus BK (BKVN), o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas situaciones están a menudo relacionadas con una carga inmunosupresora total elevada y se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunosuprimidos con deterioro de la función renal o síntomas neurológicos. Se han notificado desenlaces graves y/o fatales. Se deben emplear estrategias profilácticas y terapéuticas efectivas, particularmente en pacientes sometidos a un tratamiento inmunosupresor múltiple a largo plazo.

Toxicidad renal

Una complicación frecuente y potencialmente grave que puede aparecer durante el tratamiento con Sandimmun es un aumento de la creatinina y urea séricas. Estos cambios funcionales son dosis-dependientes e inicialmente reversibles y responden generalmente a una reducción de la dosis. Durante el tratamiento a largo plazo, algunos pacientes pueden desarrollar cambios estructurales en el riñón (p.ej., fibrosis intersticial), los cuales, en pacientes trasplantados de riñón, se deben diferenciar de los cambios debidos a un rechazo crónico. Se requiere, por lo tanto, una monitorización frecuente de la función renal, de acuerdo con la guías locales para la indicación en cuestión (ver secciones 4.2 y 4.8).

Hepatotoxicidad

Sandimmun puede asimismo provocar aumentos reversibles, dosis-dependientes de la bilirrubina sérica y de los enzimas hepáticos (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.8). Se requiere una estrecha monitorización de los parámetros que evalúan la función hepática y los valores anormales pueden precisar una reducción de la dosis (ver secciones 4.2 y 5.2).

Población de edad avanzada (a partir de 65 años)

En pacientes de edad avanzada, se debe prestar especial atención a la monitorización de la función renal.

Monitorización de los niveles de ciclosporina (ver sección 4.2)

Cuando se administra Sandimmun a pacientes trasplantados, la monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos de ciclosporina es una medida importante de seguridad. Para determinar los niveles de ciclosporina en sangre total, es preferible el uso de anticuerpos monoclonales específicos (determinación del principio activo inalterado); aunque se puede determinar asimismo mediante el método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), que también determina el principio activo inalterado. Si la determinación se realiza en plasma o suero, se debe seguir un protocolo de separación estándar (tiempo y temperatura). Para la monitorización inicial de los pacientes con trasplante de hígado se debe utilizar los anticuerpos monoclonales específicos o se realizarán mediciones paralelas mediante anticuerpos monoclonales específicos y no específicos para asegurar una inmunosupresión adecuada.

Hipertensión

Es necesario realizar con regularidad una monitorización de la presión sanguínea durante el tratamiento con Sandimmun. Si se desarrolla hipertensión, se debe instaurar un tratamiento antihipertensivo adecuado. Se debe dar preferencia a un agente antihipertensivo que no interfiera con la farmacocinética de ciclosporina, p.ej., isradipino (ver sección 4.5).

Aumento de los lípidos en sangre

Debido a que se ha descrito que Sandimmun 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 Sandimmun.

Hiperpotasemia

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.

Hipomagnesemia

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.

Hiperuricemia

Es necesario prestar atención en pacientes con hiperuricemia.

Vacunas vivas atenuadas

Durante el tratamiento con ciclosporina, la vacunación puede ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.5).

Interacciones

Se debe prestar atención cuando se administra conjuntamente ciclosporina con fármacos que incrementan o disminuyen sustancialmente las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, mediante la inhibición o inducción del CYP3A4 y/o gp-P (ver sección 4.5).

Se debe monitorizar la toxicidad renal cuando comienza la administración de ciclosporina junto con sustancias activas que incrementan los niveles de ciclosporina o con sustancias que exhiben sinergia nefrotóxica (ver sección 4.5). Se debe monitorizar estrechamente el estado clínico del paciente. Puede ser necesario monitorizar las concentraciones de ciclosporina en sangre y ajustar la dosis de ciclosporina.

Se debe evitar el uso concomitante de ciclosporina y tacrolimús (ver sección 4.5).

La ciclosporina es un inhibidor del CYP3A4, de la bomba de flujo multifármaco gp-P y de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO), y puede incrementar los niveles plasmáticos de medicaciones concomitantes que son sustrato de esta enzima y/o transportador. Se debe prestar atención cuando se administra conjuntamente ciclosporina con estos fármacos o bien evitar el uso conjunto de los mismos (ver sección 4.5). La ciclosporina incrementa la exposición a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). Cuando se administra conjuntamente con ciclosporina, se debe reducir la dosis de las estatinas y se debe evitar el uso concomitante de ciertas estatinas de acuerdo con las recomendaciones de sus Fichas Técnicas. Es necesario interrumpir temporalmente o discontinuar el tratamiento con estatinas en pacientes con signos y síntomas de miopatía o en aquellos con factores de riesgo de predisposición a daño renal grave, incluyendo insuficiencia renal, secundaria a rabdomiolisis (ver sección 4.5).

Tras la administración concomitante de ciclosporina y *lercanidipino*, el AUC de lercanidipino se incrementó en tres veces y el de ciclosporina en un 21%. Por lo tanto, se debe evitar la combinación simultánea de ciclosporina y lercanidipino. La administración de ciclosporina 3 horas después de lercanidipino no produce cambios en el AUC de lercanidipino, sin embargo, el AUC de ciclosporina aumentó en un 27%. Por lo tanto, esta combinación se debe administrar con precaución con un intervalo de 3 horas como mínimo.

Uso pediátrico en otras indicaciones distintas de trasplantes

Excepto para el tratamiento de síndrome nefrótico, no se dispone de experiencia adecuada con Sandimmun. No se recomienda su uso en niños menores de 16 años de edad para otras indicaciones distintas de trasplantes, a excepción del síndrome nefrótico.

Excipientes especiales: Aceite de ricino polioxilo 35

Sandimmun puede producir reacciones alérgicas graves porque contiene aceite de ricino polioxilo 35.

Excipientes especiales: Etanol

Sandimmun contiene 278 mg de alcohol (etanol) por ml que se corresponde con 34,4% v/v. Una dosis de 100 mg de Sandimmun contiene 556 mg de etanol, equivalente a cerca de 14 ml de cerveza o 6 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol en este medicamento no tendrá ningún efecto perceptible.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con otros medicamentos

De los fármacos que se ha notificado interaccionan con ciclosporina, se describen a continuación aquellos cuyas interacciones están adecuadamente justificadas y se considera que tienen implicaciones clínicas.

Se conoce la existencia de varios fármacos 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 concreto del CYP3A4.

La ciclosporina es también un inhibidor del CYP3A4, de la bomba de flujo multifármaco gp-P y de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO) y puede incrementar los niveles plasmáticos de fármacos administrados concomitantemente que son sustrato de este enzima y/o transportador.

Medicamentos de los que se tiene constancia de que reducen o incrementan la biodisponibilidad de ciclosporina: En pacientes trasplantados se requiere la determinación frecuente de los niveles de ciclosporina y, si es necesario, se ajusta la dosis de la misma, particularmente durante la introducción o retirada de otros tratamientos concomitantes. En pacientes no trasplantados la relación entre la concentración sanguínea y los efectos clínicos está menos establecida. Si se conoce que se administran concomitantemente medicamentos que incrementan los niveles de ciclosporina, puede ser más apropiada una valoración frecuente de la función renal y una monitorización cuidadosa de las reacciones adversas relacionadas con ciclosporina, que la determinación de los niveles plasmáticos.

Fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina

Es de esperar que todos los inductores del CYP3A4 y/o gp-P disminuyan los niveles de ciclosporina.

Ejemplos de fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina:

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina intravenosa, probucol, orlistat, Hypericum perforatum (hierba de San Juan), ticlopidina, sulfipirazona, terbinafina, bosentán.

No se deben utilizar concomitantemente los productos que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) con Sandimmun debido al riesgo de disminución de los niveles sanguíneos de ciclosporina y, por consiguiente, de su efecto (ver sección 4.3).

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 gp-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 semivida 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_{max} en un 20% aproximadamente.

Cannabidiol (inhibidor de la gp-P): Se han notificado aumentos de los niveles en sangre de otro inhibidor de la calcineurina durante el uso concomitante con cannabidiol. Esta interacción puede deberse a la inhibición de la salida de la gp-P intestinal, lo que provoca un aumento de la biodisponibilidad del inhibidor de la calcineurina. Por tanto, la administración simultánea de ciclosporina y cannabidiol debe realizarse con precaución, vigilando estrechamente al paciente para detectar posibles efectos adversos. En los pacientes trasplantados es preciso controlar las concentraciones valle de ciclosporina en sangre total y ajustar la dosis de ciclosporina en caso necesario. En los pacientes no trasplantados, debe considerarse la monitorización de los niveles sanguíneos de ciclosporina, ajustando la dosis en caso necesario (ver secciones 4.2 y 4.4).

Interacción con los alimentos

Se ha notificado que la ingesta concomitante de pomelo y zumo de pomelo 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 antiinflamatorios no esteroideos (incluidos diclofenaco, naproxeno, sulindaco); melfalán, antagonistas del receptor H_2 de la histamina (p.ej., cimetidina, ranitidina); metotrexato (ver sección 4.4).*

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 tacrolimús debido al riesgo de nefrotoxicidad e interacción farmacocinética vía el CYP3A4 y/o gp-P (ver sección 4.4).

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 es un inhibidor del CYP3A4, de la bomba de flujo multifármaco gp-P y de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO). La coadministración de fármacos que son sustratos del CYP3A4, gp-P y PTAO con ciclosporina puede incrementar los niveles plasmáticos de los medicamentos concomitantes que son sustrato de esta enzima y/o transportador.

A continuación se describen algunos ejemplos:

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 de acuerdo con las recomendaciones de su Ficha Técnica. En la Tabla 1 se resumen los cambios en la exposición de estatinas utilizadas comúnmente con ciclosporina. 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 rabdomiolisis.

Tabla 1 Resumen de los cambios en la exposición de las estatinas utilizadas comúnmente con ciclosporina

Estatinas	Dosis disponibles	Número de veces que cambia la exposición con ciclosporina
Atorvastatina	10-80 mg	8-10
Simvastatina	10-80 mg	6-8
Fluvastatina	20-80 mg	2-4
Lovastatina	20-40 mg	5-8
Pravastatina	20-80 mg	5-10
Rosuvastatina	5-40 mg	5-10
Pitavastatina	1-4 mg	4-6

Se recomienda precaución cuando se administra conjuntamente ciclosporina con lercanidipino (ver sección 4.4).

Tras la administración concomitante de ciclosporina y *aliskirén*, un sustrato gp-P, la C_{max} 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 (ver sección 4.3).

No se recomienda la administración conjunta de dabigatrán etexilato debido a la actividad inhibitoria de la gp-P de la ciclosporina (ver sección 4.3).

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

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

Se requiere precaución para el uso concomitante de *fármacos ahorradores de potasio* (p.ej., *diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del*

receptor de la angiotensina II) o fármacos que contienen potasio, ya que pueden conducir a un aumento significativo del potasio sérico (ver sección 4.4).

La 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 (ver la subsección descrita anteriormente “Fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina” y la sección 4.3).

La administración de dosis múltiple de *ambrisentán* y ciclosporina en voluntarios sanos resultó en un incremento de 2 veces aproximadamente en la exposición a ambrisentán, 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., *doxorrubicina*, *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.

Interacciones que disminuyen los niveles de otros fármacos

La administración conjunta de ciclosporina y micofenolato de sodio o micofenolato de mofetilo en pacientes trasplantados puede disminuir la exposición media del ácido micofenólico en un 20-50% cuando se compara con otros inmunosupresores. Se deberá tener en cuenta esta información especialmente en caso de interrupción o suspensión del tratamiento con ciclosporina.

La administración conjunta de una dosis única de ciclosporina (200 mg o 600 mg) con una dosis única de eltrombopag (50 mg) disminuye el AUC_{inf} del eltrombopag plasmático en un 18% a 24% y la C_{max} en un 25% a 39%. Durante el tratamiento puede ajustarse la dosis del eltrombopag en función del número de plaquetas del paciente. Al administrar eltrombopag junto con ciclosporina, es necesario controlar el número de plaquetas al menos una vez por semana durante 2 a 3 semanas. Es posible que sea necesario aumentar la dosis de eltrombopag en función de estos recuentos de plaquetas.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios clínicos adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas que usan ciclosporina. Existe una cantidad moderada de datos sobre el uso de ciclosporina en pacientes embarazadas a partir de la experiencia poscomercialización, incluidos los registros de trasplantes y la bibliografía publicada, con la mayoría de los casos disponibles de receptores de trasplantes. Las mujeres embarazadas en tratamiento inmunosupresor después del trasplante, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, tienen un riesgo de parto prematuro (< 37 semanas).

Los estudios de desarrollo embrionofetal (DEF) en ratas y conejos con ciclosporina han mostrado toxicidad embrionofetal a niveles de dosis inferiores a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) en función del área de la superficie corporal (ASC) (ver sección 5.3).

Sandimmun no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto. También se debe tener en cuenta en mujeres embarazadas el contenido en etanol de las formulaciones de Sandimmun (ver sección 4.4).

Los datos publicados del Registro Nacional de Embarazos en Trasplante (RNET) describieron los resultados del embarazo en receptores de trasplantes de riñón femenino (482), hígado (97) y corazón (43) que recibieron ciclosporina. Los datos indicaron embarazos exitosos con una tasa de nacidos vivos del 76% y 76,9%, y del 64% en receptores de trasplantes de riñón, hígado y corazón, respectivamente. Se informó un parto prematuro (< 37 semanas) en el 52%, 35% y 35% de los receptores de trasplantes de riñón, hígado y corazón, respectivamente.

Se informó que las tasas de abortos espontáneos y defectos congénitos importantes eran comparables a las tasas observadas en la población general. No pudo descartarse un posible efecto directo de la ciclosporina sobre la hipertensión materna, la preeclampsia, las infecciones o la diabetes dadas las limitaciones inherentes a los registros y las notificaciones de seguridad posteriores a la comercialización.

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.

Lactancia

La ciclosporina se transfiere a la leche materna. Las madres en tratamiento con Sandimmun no deben amamantar debido al potencial de Sandimmun 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 de la lactancia materna para el recién nacido/lactante y la importancia del tratamiento para la madre.

Los datos limitados mostraron que el cociente de concentración de ciclosporina en leche respecto a sangre materna estaba en el intervalo de 0,17 a 1,4. En función de la ingesta de leche en el lactante, la dosis máxima estimada de ciclosporina ingerida por el lactante completamente alimentado con lactancia materna fue de aproximadamente el 2% de la dosis materna ajustada por peso.

También se debe tener en cuenta en mujeres en periodo de lactancia el contenido en etanol de las formulaciones de Sandimmun (ver sección 4.4).

Fertilidad

Existen datos limitados acerca del efecto de Sandimmun sobre la fertilidad en humanos. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a dosis de hasta 15 mg/kg/día (por debajo de la DMRH en base al ASC) (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sandimmun puede causar alteraciones neurológicas y visuales (ver sección 4.8). Sandimmun puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe tener precaución al conducir un vehículo motorizado u operar máquinas.

No se han realizado estudios sobre los efectos de Sandimmun sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

La mayoría de las reacciones adversas asociadas con la terapia de ciclosporina son dosis dependiente y responden a una reducción de la dosis. En las diferentes indicaciones el espectro global de reacciones adversas es esencialmente el mismo; existen, sin embargo, diferencias en cuanto a incidencia e intensidad. Debido a que después de un trasplante se requieren dosis iniciales más elevadas y un tratamiento de mantenimiento más prolongado, las reacciones adversas son más frecuentes y normalmente más intensas en pacientes trasplantados que en pacientes tratados para otras indicaciones distintas de trasplantes.

Tras la administración intravenosa se han observado reacciones anafilactoides (ver sección 4.4).

Infecciones e infestaciones

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, presentan un mayor riesgo de infecciones (vídrica, bacteriana, fúngica, parasitaria) (ver sección 4.4). Se pueden producir infecciones tanto generalizadas como localizadas. Asimismo, se pueden agravar las infecciones preexistentes y la reactivación de las infecciones por poliomavirus puede conducir a nefropatía asociada a poliomavirus (NAPV) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Se han notificado desenlaces graves y/o fatales.

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas o alteraciones linfoproliferativas y otras enfermedades malignas, especialmente de la piel. La frecuencia de cáncer incrementa con la intensidad y duración del tratamiento (ver sección 4.4). Algunos de ellos pueden ser fatales.

Resumen tabulado de reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos

Las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos (Tabla 2) se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada intervalo de frecuencia, se describen en orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes	Leucopenia
Poco frecuentes	Trombocitopenia, anemia
Raras	Síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica microangiopática
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 del oído y del laberinto

Frecuencia no conocida* Deficiencia auditiva[#]

Trastornos vasculares

Muy frecuentes Hipertensión

Frecuentes Rubor

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes Náuseas, vómitos, malestar/dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, úlcera péptica

Raras Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes Función hepática anormal (ver sección 4.4)

Frecuencia no conocida * Hepatotoxicidad y lesión hepática incluyendo colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática con algún desenlace fatal (ver sección 4.4)

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 Mialgia, calambres musculares

Raras Debilidad muscular, miopatía

Frecuencia no conocida* Dolor de las extremidades inferiores

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes Disfunción renal (ver sección 4.4)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras Alteración menstrual, 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.

[#] Se han notificado casos de deficiencia auditiva en la fase posterior a la comercialización en pacientes con niveles elevados de ciclosporina.

Otras reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización

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 que incluyen complicaciones infecciosas y tratamientos concomitantes con otros medicamentos con potencial hepatotóxico. En algunos casos, principalmente en pacientes trasplantados, se ha notificado desenlace fatal (ver sección 4.4).

Nefrotoxicidad aguda y crónica

Los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la calcineurina (ICN), incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, presentan un mayor riesgo de nefrotoxicidad aguda o crónica. Ha habido informes de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización que establecen la asociación con el uso de Sandimmun. Casos de nefrotoxicidad aguda reportaron trastornos de la homeostasis de iones, tales como hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Casos reportando cambios morfológicos crónicos, que incluyen hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial (ver sección 4.4).

Dolor de las extremidades inferiores

Se han notificado casos aislados de dolor de las extremidades inferiores en asociación con ciclosporina.

También se ha notificado dolor de las extremidades inferiores como parte del Síndrome del Dolor Inducido por Inhibidores de la Calcineurina (CIPS).

Población pediátrica

Los ensayos clínicos han incluido niños desde 1 año de edad utilizando dosis de ciclosporina estándar con un perfil de seguridad comparable a adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La DL₅₀ vía oral de ciclosporina es de 2.329 mg/kg en ratones, 1.480 mg/kg en ratas y >1.000 mg/kg en conejos. La DL₅₀ vía intravenosa es de 148 mg/kg en ratones, 104 mg/kg en ratas, y 46 mg/kg en conejos.

Síntomas

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

Tratamiento

En todos los casos de sobredosis, se deben seguir medidas de soporte generales y aplicar tratamientos sintomáticos. Durante las primeras horas después de la ingesta 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la calcineurina, código ATC: L04AD01

La 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 la 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 ó G₁ del ciclo celular e inhibe la liberación de linfocinas por células T activadas, desencadenada por antígenos.

Todo parece indicar que la 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 con éxito trasplantes de órganos y médula ósea en el hombre, 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 la ciclosporina en una variedad de enfermedades que son o pueden considerarse de origen autoinmune.

Población pediátrica

Se ha demostrado que la ciclosporina es eficaz en el síndrome nefrótico esteroide-dependiente.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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, aproximadamente el 90% se encuentra fijado 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

Existe una elevada variabilidad en los datos descritos sobre la semivida de eliminación 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 eliminación se realiza principalmente por vía biliar. Solo un 6% de la dosis oral se elimina por la orina, y menos del 1% en forma de fármaco inalterado (ver secciones 4.2 y 4.4). La semivida de eliminación en pacientes con trasplante renal fue de 11 horas aproximadamente, con un rango de entre 4 y 25 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes con 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.

Pacientes con 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.

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos de pacientes pediátricos a los que se les administró Sandimmun Neoral o Sandimmun 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 Sandimmun 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 Sandimmun Neoral y Sandimmun en la población pediátrica son comparables a las observadas en adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La ciclosporina no mostró evidencia de efectos teratogénos en ratas y conejos con la administración oral (hasta 300 mg/kg/día). La ciclosporina fue embriotóxica y fetotóxica, según lo indicado por el peso fetal reducido junto con los retrasos óseos relacionados. Los NOELs son inferiores a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) en función del área de la superficie corporal (ASC). Las ratas preñadas, que recibieron 6 y 12 mg/kg/día de ciclosporina por vía intravenosa (por debajo de la DMRH en base al ASC), presentaron fetos con una mayor incidencia de malformación septal ventricular.

En dos estudios de investigación publicados, los conejos expuestos a ciclosporina *in utero* (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. Estos hallazgos no se han observado en otras especies y se desconoce su relevancia para los humanos.

En un estudio de desarrollo peri y posnatal en ratas, la ciclosporina aumentó la mortalidad pre y postimplantacional de las crías y redujo el aumento de peso corporal de las crías supervivientes a la dosis más alta de 45 mg/kg/día. El NOEL es inferior a la DMRH en base al ASC.

En un estudio de fertilidad en ratas, no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad y la función reproductora con dosis de hasta 15 mg/kg/día (inferior a la DMRH en base al ASC) en ratas macho y hembra.

La ciclosporina se analizó en un número de ensayos de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* sin evidencia de potencial mutagénico clínicamente relevante.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones machos y hembras. En el 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 realizado a las 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Etanol anhidro
Ricinoleato de macroglicerol/aceite de ricino polioxilo 35

6.2. Incompatibilidades

Sandimmun concentrado para solución para perfusión contiene ricinoleato de macroglicerol/aceite de ricino polioxilo 35 que puede causar la redisolución del ftalato del cloruro de polivinilo. A ser posible se debe utilizar un recipiente de cristal para la perfusión. Los frascos de plástico sólo se podrán utilizar si están conformes a las exigencias de la actual Farmacopea Europea para “Envases estériles de plástico para sangre humana y hemoderivados” o “Envases vacíos y estériles de cloruro de polivinilo plastificado para sangre humana y hemoderivados”. Los envases y tapones deben estar libres de aceite de silicona y sustancias grasas.

6.3. Periodo de validez

4 años
Utilizar inmediatamente después de la primera apertura de la ampolla.

Utilizar inmediatamente después de la dilución o conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) durante 24 horas, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Para las condiciones de conservación tras la dilución y primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio incoloro (tipo I) de 1 ml y 5 ml.

Envase con 10 ampollas de 1 ml.

Envase con 10 ampollas de 5 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El concentrado se debe diluir entre el 1:20 y el 1:100 en una solución salina fisiológica o glucosada al 5% y se debe administrar en perfusión intravenosa lenta durante 2 a 6 horas aproximadamente. Se deben desechar las diluciones del concentrado pasadas 24 horas después de su preparación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 – Barcelona (España)
Teléfono: +34 93 306 42 00

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sandimmun 50 mg/ml concentrado para solución para perfusión: 56.800
Sandimmun 250 mg/5 ml concentrado para solución para perfusión: 56.798

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 05/diciembre/1985
Fecha de la última renovación: 31/octubre/2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>