

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sandimmun Neoral 25 mg cápsulas blandas  
Sandimmun Neoral 50 mg cápsulas blandas  
Sandimmun Neoral 100 mg cápsulas blandas

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sandimmun Neoral 25 mg:  
Cada cápsula contiene 25 mg de ciclosporina.

Excipientes con efecto conocido:

Etanol: 25 mg/cápsula. Sandimmun Neoral cápsulas blandas contiene 11,8% v/v de etanol (9,4% m/v).

Propilenglicol: 25 mg/cápsula.

Hidroxiestearato de macroglicérol/Aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado: 101,25 mg/cápsula.

Sandimmun Neoral 50 mg:  
Cada cápsula contiene 50 mg de ciclosporina.

Excipientes con efecto conocido:

Etanol: 50 mg/cápsula. Sandimmun Neoral cápsulas blandas contiene 11,8% v/v de etanol (9,4% m/v).

Propilenglicol: 50 mg/cápsula.

Hidroxiestearato de macroglicérol/Aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado: 202,5 mg/cápsula.

Sandimmun Neoral 100 mg:  
Cada cápsula contiene 100 mg de ciclosporina.

Excipientes con efecto conocido:

Etanol: 100 mg/cápsula. Sandimmun Neoral cápsulas blandas contiene 11,8% v/v de etanol (9,4% m/v).

Propilenglicol: 100 mg/cápsula.

Hidroxiestearato de macroglicérol/Aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado: 405,0 mg/cápsula.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda

Sandimmun Neoral 25 mg:  
Cápsulas de gelatina blanda ovaladas, de color gris-azulado, con la impresión “NVR 25mg” en rojo.

Sandimmun Neoral 50 mg:

Cápsulas de gelatina blanda oblongas, de color blanco-amarillento, con la impresión “NVR 50mg” en rojo.

Sandimmun Neoral 100 mg:

Cápsulas de gelatina blanda oblongas, de color gris-azulado, con la impresión “NVR 100mg” en rojo.

### 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).

### Otras indicaciones distintas de trasplante

#### *Uveítis endógena*

Tratamiento de la uveítis intermedia o uveítis posterior con riesgo de pérdida de visión de etiología no infecciosa en pacientes en los que ha fallado el tratamiento convencional o ha causado efectos secundarios inaceptables.

Tratamiento de la uveítis de Behçet con crisis inflamatorias repetidas que involucran a la retina en pacientes sin manifestaciones neurológicas.

#### *Síndrome nefrótico*

Síndrome nefrótico esteroide-dependiente y esteroide-resistente, debido a enfermedades glomerulares primarias tales como nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria o glomerulonefritis membranosa.

Sandimmun Neoral se puede utilizar para inducir y mantener remisiones. También se puede utilizar para mantener la remisión inducida por esteroides, permitiendo la retirada de los mismos.

#### *Artritis reumatoide*

Tratamiento de la artritis reumatoide activa grave.

#### *Psoriasis*

Tratamiento de la psoriasis grave en pacientes en los que la terapia convencional resulta inadecuada o ineficaz.

#### *Dermatitis atópica*

Sandimmun Neoral está indicado en pacientes con dermatitis atópica grave cuando se requiera una terapia sistémica.

## **4.2. Posología y forma de administración**

### Posología

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

La dosis diaria de Sandimmun Neoral se debe administrar dividida en dos dosis que deben estar igualmente distribuidas a lo largo del día. Se recomienda que Sandimmun Neoral se administre con una pauta consistente en cuanto al momento del día y en cuanto a la relación con las comidas.

Sandimmun Neoral 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*

El tratamiento con Sandimmun Neoral se debe iniciar durante las 12 horas antes del trasplante a una dosis de 10 a 15 mg/kg administrada dividida en 2 dosis. 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 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 Neoral a la dosis 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 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 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 Neoral.

#### Otras indicaciones distintas de trasplantes

Cuando utilizamos Sandimmun Neoral en cualquiera de las indicaciones establecidas distintas de trasplantes, se deben tener en cuenta las siguientes normas generales:

Antes de iniciar el tratamiento se debe establecer un nivel basal fiable de la función renal mediante, al menos dos determinaciones. Se puede utilizar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) usando la fórmula MDRD para hacer una estimación de la función renal en adultos y se debe usar una fórmula adecuada en niños para valorar la TFGe en pacientes pediátricos. Debido a que Sandimmun Neoral puede ocasionar deterioro de la función renal, es preciso controlar frecuentemente la función renal. Se debe reducir la dosis de Sandimmun Neoral en un 25-50% si la TFGe disminuye en más del 25% por debajo del nivel basal en más de una determinación. Si el descenso del TFGe en relación al nivel basal está por encima del 35%, se debe considerar una reducción posterior de la dosis de Sandimmun Neoral. Estas recomendaciones son válidas incluso si los valores de los pacientes todavía se encuentran dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la reducción de dosis no consigue mejorar la TFGe en un mes, se debe interrumpir el tratamiento con Sandimmun Neoral (ver sección 4.4).

Es necesario monitorizar con regularidad la presión sanguínea.

Antes de iniciar el tratamiento se requiere la determinación de la bilirrubina y de los parámetros que valoran la función hepática y se recomienda una monitorización estrecha durante el tratamiento. Es aconsejable la determinación de los lípidos séricos, potasio, magnesio y ácido úrico antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo.

La monitorización ocasional de los niveles de ciclosporina en sangre puede ser relevante en indicaciones distintas de trasplantes, p. ej. cuando Sandimmun Neoral se administra conjuntamente con sustancias que pueden interferir con la farmacocinética de ciclosporina, o en el caso de una respuesta clínica anormal (p. ej. falta de eficacia o aumento de intolerancia al fármaco, como es la disfunción renal).

La vía de administración normal es la vía oral. Si se utiliza el concentrado para solución para perfusión, se debe prestar una cuidadosa atención para administrar una dosis intravenosa adecuada que corresponda a la dosis oral. Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el uso de ciclosporina.

Excepto en pacientes con uveítis endógena con riesgo de pérdida de visión y en niños con síndrome nefrótico, la dosis diaria total no debe ser nunca superior a 5 mg/kg.

En el tratamiento de mantenimiento se debe determinar individualmente la dosis mínima eficaz y bien tolerada.

Se debe interrumpir el tratamiento con Sandimmun Neoral en aquellos pacientes en los que en el tiempo determinado (para información específica ver a continuación) no se alcanza una respuesta adecuada o la dosis eficaz no es compatible con las guías de seguridad establecidas.

#### *Uveítis endógena*

Para inducir la remisión, inicialmente se recomienda administrar una dosis oral de 5 mg/kg/día dividida en 2 dosis, hasta conseguir la remisión de la inflamación uveal activa y la mejoría de la agudeza visual. En casos refractarios, la dosis se puede aumentar hasta 7 mg/kg/día durante un periodo de tiempo limitado.

En aquellos casos en los que la administración de Sandimmun Neoral en monoterapia, a las dosis recomendadas resulte insuficiente, se puede añadir un tratamiento sistémico con corticoides a dosis diarias de 0,2 a 0,6 mg/kg de prednisona o equivalente para alcanzar la remisión inicial o impedir las crisis inflamatorias oculares. Después de 3 meses, la dosis de corticosteroides se puede reducir a la dosis mínima eficaz.

En el tratamiento de mantenimiento, se debe reducir lentamente la dosis a la mínima eficaz, la cual durante las fases de remisión, no debe exceder los 5 mg/kg/día.

Antes de usar los inmunosupresores, se deben descartar las causas infecciosas de la uveítis.

#### *Síndrome nefrótico*

Para inducir la remisión, la dosis diaria recomendada se administra en dos dosis orales divididas.

Si la función renal (excepto en caso de proteinuria) es normal, se recomienda la siguiente dosis diaria:

- adultos: 5 mg/kg
- niños: 6 mg/kg

En pacientes con función renal insuficiente, la dosis inicial no debe sobrepasar los 2,5 mg/kg/día.

Si el efecto de Sandimmun Neoral en monoterapia no es satisfactorio, se recomienda la combinación de Sandimmun Neoral con dosis bajas de corticoides por vía oral, especialmente en pacientes esteroides-resistentes.

El tiempo de mejora varía entre 3 y 6 meses dependiendo del tipo de glomerulopatía. Si no se observa mejoría después de este periodo de tiempo, se debe interrumpir el tratamiento con Sandimmun Neoral.

La dosis se debe ajustar individualmente según la eficacia (proteinuria) y seguridad, pero no debe sobrepasar los 5 mg/kg/día en adultos y los 6 mg/kg/día en niños.

En el tratamiento de mantenimiento, se debe reducir lentamente la dosis a la dosis mínima eficaz.

#### *Artritis reumatoide*

Durante las 6 primeras semanas de tratamiento la dosis recomendada es de 3 mg/kg/día administrada por vía oral y dividida en dos dosis. Si el efecto no es suficiente, se puede aumentar gradualmente la dosis diaria hasta que la tolerancia lo permita, pero no se deben sobrepasar los 5 mg/kg/día. Para lograr la eficacia completa se pueden necesitar hasta 12 semanas de tratamiento con Sandimmun Neoral.

En el tratamiento de mantenimiento, la dosis se debe ajustar de forma individual hasta el nivel mínimo efectivo, según la tolerancia de cada paciente.

Sandimmun Neoral se puede administrar en combinación con dosis bajas de corticoides y/o fármacos antiinflamatorios no-esteroides (AINEs) (ver sección 4.4). Sandimmun Neoral también se puede combinar semanalmente con dosis bajas de metotrexato en pacientes que responden insuficientemente a metotrexato solo, utilizando inicialmente 2,5 mg/kg/día de Sandimmun Neoral, divididos en dos dosis, con la opción de incrementar la dosis hasta que la tolerancia lo permita.

#### *Psoriasis*

El tratamiento con Sandimmun Neoral se debe iniciar por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la psoriasis. Debido a la variabilidad de este proceso, el tratamiento se debe individualizar. Para inducir la remisión, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg/día administrada vía oral dividida en dos dosis. Si pasado 1 mes no se observa mejoría, la dosis diaria puede aumentarse gradualmente, pero sin exceder los 5 mg/kg/día. Se debe interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes en los que no se pueda lograr una respuesta suficiente de las lesiones psoriásicas durante 6 semanas con 5 mg/kg/día o en los que la dosis efectiva no sea compatible con las normas de seguridad establecidas (ver sección 4.4).

Dosis iniciales de 5 mg/kg/día están justificadas sólo en aquellos pacientes en los que se precise una rápida mejoría. Se debe interrumpir el tratamiento con Sandimmun Neoral cuando se obtenga una respuesta satisfactoria, y se debe reiniciar el mismo en la recidiva subsiguiente, a la dosis previa eficaz. En algunos pacientes puede ser necesaria una terapia de mantenimiento.

En el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse de forma individual al nivel mínimo efectivo, y no debe sobrepasar los 5 mg/kg/día.

#### *Dermatitis atópica*

El tratamiento con Sandimmun Neoral se debe iniciar por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica. Debido a la variabilidad de este proceso, el tratamiento se debe individualizar. La dosis diaria recomendada oscila entre 2,5 y 5 mg/kg repartida en dos dosis por vía oral. Si con una dosis inicial de 2,5 mg/kg/día no se alcanza una respuesta satisfactoria en dos semanas de tratamiento, la dosis diaria se puede incrementar rápidamente hasta un máximo de 5 mg/kg. En casos muy graves es más probable que se produzca un control rápido y adecuado de la enfermedad, con dosis de inicio de 5 mg/kg/día. En cuanto se obtenga una respuesta satisfactoria, se debe reducir gradualmente la dosis y, siempre que sea posible, interrumpir el tratamiento con Sandimmun Neoral, debiéndose reiniciar el mismo en la recidiva subsiguiente.

Si bien 8 semanas de terapia pueden ser suficientes para conseguir el aclaramiento de las lesiones, el tratamiento de hasta 1 año de duración ha mostrado ser eficaz y bien tolerado, siempre que se sigan las instrucciones de monitorización.

#### *Conversión de las formulaciones orales de Sandimmun a Sandimmun Neoral*

Los datos disponibles indican que después de una conversión 1:1 de Sandimmun oral a Sandimmun Neoral, las concentraciones mínimas de ciclosporina en sangre total son comparables. Sin embargo, en algunos pacientes se pueden obtener concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) más elevadas y un aumento de la exposición a la sustancia activa (AUC). En un pequeño porcentaje de pacientes, estos cambios son más marcados y pueden ser de significancia clínica. Además, la absorción de ciclosporina del Sandimmun Neoral es menos variable y la correlación entre concentraciones mínimas de ciclosporina y exposición (en términos de AUC) son más consistentes que con Sandimmun oral.

Debido a que la conversión de Sandimmun oral a Sandimmun Neoral puede dar como resultado una mayor exposición a ciclosporina, se deben tener en cuenta las siguientes normas:

En pacientes trasplantados, Sandimmun Neoral se debe iniciar a la misma dosis diaria que se utilizó previamente con Sandimmun oral. Se deben monitorizar las concentraciones mínimas de Ciclosporina en

sangre total inicialmente entre 4 y 7 días después de la conversión a Sandimmun Neoral. Además, los parámetros clínicos de seguridad tales como función renal y presión sanguínea, se deben monitorizar durante los primeros 2 meses después de la conversión. Si los niveles plasmáticos mínimos de ciclosporina están más allá del intervalo terapéutico y/o si se produce empeoramiento de los parámetros clínicos de seguridad, la dosis se debe ajustar adecuadamente.

En pacientes tratados para otras indicaciones distintas de trasplantes, Sandimmun Neoral se debe iniciar con la misma dosis diaria que la utilizada con Sandimmun oral. Dos, 4 y 8 semanas después de la conversión, se debe monitorizar la función renal y la presión sanguínea. Si la presión sanguínea excede significativamente el nivel preconversión o si la TFGe disminuye en más del 25% por debajo del valor medido antes del tratamiento con Sandimmun oral en más de una determinación, se debe reducir la dosis (ver también “Precauciones adicionales” en la sección 4.4). En el caso de toxicidad inesperada o ineficacia de ciclosporina, se deben monitorizar también los niveles mínimos en sangre.

#### Conversión entre diferentes formulaciones de ciclosporina oral

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.

#### 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).

Otras indicaciones distintas de trasplantes

Con excepción de los pacientes tratados para síndrome nefrótico, los pacientes con función renal insuficiente no deben recibir ciclosporina (ver subsección sobre precauciones adicionales en otras indicaciones distintas a trasplantes en la sección 4.4). En los pacientes con síndrome nefrótico con función renal insuficiente, la dosis inicial no debe ser superior a 2,5 mg/kg/día.

##### 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 Neoral 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 Neoral 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

Via oral

Las cápsulas de Sandimmun Neoral se deben tragar enteras.

#### **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 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 Neoral 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.

##### 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 Neoral, 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 Neoral 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 (por 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 Neoral 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 Neoral 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.

En pacientes no trasplantados, se recomienda la determinación ocasional de los niveles plasmáticos de ciclosporina, p. ej. cuando Sandimmun Neoral se administra conjuntamente con sustancias que pueden interferir con la farmacocinética de ciclosporina, o en el caso de una respuesta clínica inusual (p.ej. falta de eficacia o mayor intolerancia al fármaco como es el caso de disfunción renal).

Se debe tener en cuenta que la concentración de ciclosporina en sangre, plasma o suero es sólo uno de los factores que contribuyen a la valoración del estado clínico del paciente. Los resultados, pues, sólo deben servir como una guía de tratamiento en el contexto de otros parámetros clínicos y de laboratorio.

#### Hipertensión

Es necesario realizar con regularidad una monitorización de la presión sanguínea durante el tratamiento con Sandimmun Neoral. 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 Neoral 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 Neoral.

#### 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 glicoproteína-P (ver sección 4.5).

Se debe monitorizar la toxicidad renal cuando se 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 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 glicoproteína-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.

#### Excipientes especiales: Aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado

Sandimmun Neoral puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado.

#### Excipientes especiales: Etanol

Sandimmun Neoral contiene aproximadamente 12% de etanol en volumen (alcohol). Una dosis de 500 mg de Sandimmun Neoral contiene 500 mg de etanol, equivalente a cerca de 15 ml de cerveza o 5 ml de vino. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

#### Precauciones adicionales en otras indicaciones distintas de trasplantes

No se deben tratar con ciclosporina los pacientes con función renal insuficiente (excepto pacientes con síndrome nefrótico con un grado permisible de insuficiencia renal), hipertensión no controlada, infecciones no controladas, o cualquier tipo de cáncer.

Antes de iniciar el tratamiento se debe establecer una valoración basal fiable de la función renal mediante dos determinaciones de la TFGe, como mínimo. Se debe valorar frecuentemente la función renal durante el tratamiento para permitir un ajuste de dosis (ver sección 4.2).

#### Precauciones adicionales en uveítis endógena

Sandimmun Neoral se debe administrar con precaución en pacientes con síndrome de Behcet neurológico. Se debe monitorizar cuidadosamente el estado neurológico de estos pacientes.

Existe experiencia limitada con el uso de Sandimmun Neoral en niños con uveítis endógena.

#### Precauciones adicionales en síndrome nefrótico

Los pacientes con la función renal anormal en el valor de basal se deben tratar inicialmente con 2,5 mg/kg/día y se deben monitorizar cuidadosamente.

En algunos pacientes puede resultar difícil detectar una disfunción renal inducida por Sandimmun Neoral debido a cambios de la función renal relacionados con el propio síndrome nefrótico. Esto explica que en raras ocasiones las alteraciones renales estructurales asociadas con Sandimmun Neoral hayan sido observadas sin incrementos de la creatinina sérica. Se debe considerar la biopsia renal en pacientes con nefropatía de cambios mínimos dependiente de los esteroides, en los que la terapia con Sandimmun Neoral se ha mantenido durante más de 1 año.

En pacientes con síndrome nefrótico tratados con inmunosupresores (incluido ciclosporina), se ha notificado ocasionalmente la aparición de cáncer (incluido linfoma de Hodgkin).

#### Precauciones adicionales en artritis reumatoide

Después de 6 meses de tratamiento, es necesario valorar la función renal cada 4 a 8 semanas dependiendo de la estabilidad de la enfermedad y de las comedificaciones y enfermedades concomitantes. Son necesarios controles más frecuentes cuando se incrementa la dosis de Sandimmun Neoral o cuando se inicia un tratamiento concomitante con fármacos antiinflamatorios no esteroideos o se incrementan sus dosis. También puede ser necesaria la interrupción del tratamiento con Sandimmun Neoral si la hipertensión desarrollada durante el mismo no se puede controlar con una terapia adecuada.

Al igual que con otros tratamientos inmunosupresores a largo plazo, se debe tener en cuenta un mayor riesgo de alteraciones linfoproliferativas. Se debe tener especial precaución si Sandimmun Neoral se utiliza en combinación con metotrexato debido a la sinergia nefrotóxica.

#### Precauciones adicionales en psoriasis

Se recomienda la interrupción del tratamiento con Sandimmun Neoral si la hipertensión desarrollada durante el mismo no se puede controlar con una terapia adecuada.

Los pacientes de edad avanzada se deben tratar únicamente en presencia de psoriasis incapacitante, y se debe prestar especial atención a la monitorización de la función renal.

Se dispone de experiencia limitada con el uso de Sandimmun Neoral en niños con psoriasis.

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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral después de recibir tratamiento adecuado de tales lesiones y siempre que no exista otra opción terapéutica.

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

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

#### Precauciones adicionales en dermatitis atópica

Se recomienda la interrupción del tratamiento con Sandimmun Neoral si la hipertensión desarrollada durante el mismo no se puede controlar con una terapia adecuada.

La experiencia con Sandimmun Neoral en niños con dermatitis atópica es limitada.

Los pacientes de edad avanzada se deben tratar únicamente en caso de dermatitis atópica incapacitante, y se debe prestar especial atención a la monitorización de la función renal.

La linfadenopatía benigna está generalmente asociada a las erupciones en la dermatitis atópica, y desaparece invariablemente de forma espontánea o con la mejora general de la enfermedad.

La linfadenopatía observada en el tratamiento con ciclosporina se debe monitorizar regularmente.

Si la linfadenopatía persiste a pesar de la mejora en la enfermedad, se debe examinar mediante biopsia como medida preventiva, con la finalidad de garantizar la ausencia de linfoma.

Las infecciones activas por herpes simplex deben estar curadas antes de iniciar el tratamiento con Sandimmun Neoral, pero no es necesariamente una razón para interrumpir el tratamiento en caso de que aparezca durante el mismo, excepto si se trata de una infección grave.

Las infecciones de la piel por *Staphylococcus aureus* no son una contraindicación absoluta para el tratamiento con Sandimmun Neoral, pero deben ser controladas con agentes antibacterianos apropiados. Se debe evitar el tratamiento con eritromicina oral, ya que se tiene constancia de que posee potencial para incrementar la concentración de ciclosporina en sangre (ver sección 4.5). Si no hay alternativa, se recomienda una monitorización estricta de los niveles de ciclosporina en sangre, de la función renal y de los efectos secundarios de ciclosporina.

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

#### Uso pediátrico en otras indicaciones distintas de trasplantes

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

## **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 glicoproteína-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 glicoproteína-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 Neoral 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 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 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.

#### 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 fibrótico (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 glicoproteína-P (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 producir 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.

#### Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos.

### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción en ratas y conejos.

La experiencia con Sandimmun Neoral en mujeres embarazadas es limitada. Las mujeres embarazadas en tratamiento inmunosupresor después del trasplante, incluido ciclosporina y regímenes que contienen 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, Sandimmun Neoral no se debe utilizar 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 Sandimmun Neoral (ver sección 4.4).

#### 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 Sandimmun Neoral (ver sección 4.4). Las madres en tratamiento con Sandimmun Neoral no deben amamantar debido al potencial de Sandimmun Neoral 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.

#### Fertilidad

Existen datos limitados acerca del efecto de Sandimmun Neoral sobre la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No existen datos acerca de los efectos de Sandimmun Neoral 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 (vídica, 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 1) 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 1: 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
<b>Trastornos vasculares</b>	
Muy frecuentes	Hipertensión
Frecuentes	Rubor
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes	Nauseas, vómitos, malestar/dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, úlcera péptica
Raras	Pancreatitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuente	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)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes	Hirsutismo
Frecuentes	Acné, hipertrichosis
Poco frecuentes	Erupción cutánea alérgica
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes	Mialgia, calambres musculares
Raras	Debilidad muscular, miopatía
Frecuencia no conocida *	Dolor de las extremidades inferiores
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Muy frecuentes	Disfunción renal (ver sección 4.4)
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Raras	Alteración menstrual, ginecomastia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
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.

#### 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 Neoral. 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 DL<sub>50</sub> 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 DL<sub>50</sub> 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 G<sub>0</sub> ó G<sub>1</sub> 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**

### Absorción

Tras la administración oral de Sandimmun Neoral, las concentraciones plasmáticas máximas de ciclosporina se alcanzan entre 1-2 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de ciclosporina tras la administración oral de Sandimmun Neoral es del 20 al 50%. Se observó un descenso del 13 y 33% aproximadamente en AUC y  $C_{max}$  cuando Sandimmun Neoral 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  $C_{max}$  es aproximadamente del 10-20%. Sandimmun Neoral solución y cápsulas de gelatina blanda son bioequivalentes.

La administración de Sandimmun Neoral da como resultado una  $C_{max}$  un 59% más elevada y una biodisponibilidad el 29% aproximadamente más elevada que Sandimmun. Los datos disponibles indican que tras una conversión 1:1 de Sandimmun cápsulas de gelatina blanda a Sandimmun Neoral cápsulas de gelatina blanda, las concentraciones mínimas en sangre total son comparables y permanecen en el intervalo terapéutico deseado. La administración de Sandimmun Neoral mejora la linealidad de la dosis en cuanto a la exposición de ciclosporina ( $AUC_B$ ). Proporciona un perfil de absorción más uniforme, con una menor influencia de la ingesta concomitante de alimentos y del ritmo diario que Sandimmun.

### 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

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 (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**

No se han observado pruebas de 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 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. 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.

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

Sandimmun Neoral 25 mg:

Contenido de la cápsula

Alfa-tocoferol

Etanol anhidro

Propilenglicol

Mono-di-triglicéridos de aceite de maíz

Hidroxiestearato de macroglicérol / aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado

Cubierta de la cápsula

Óxido de hierro negro (E172)

Dióxido de titanio (E171)

Glicerol 85%

Propilenglicol

Gelatina

Impresión

Ácido carmínico (E120)

Sandimmun Neoral 50 mg:

Contenido de la cápsula

Alfa-tocoferol

Etanol anhidro

Propilenglicol

Mono-di-triglicéridos de aceite de maíz

Hidroxiestearato de macroglicérol / aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado

Cubierta de la cápsula

Dióxido de titanio (E171)

Glicerol 85%

Propilenglicol

Gelatina

Impresión

Ácido carmínico (E120)

Sandimmun Neoral 100 mg:

Contenido de la cápsula

Alfa-tocoferol

Etanol anhidro

Propilenglicol

Mono-di-triglicéridos de aceite de maíz

Hidroxiestearato de macroglicérol / aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado

Cubierta de la cápsula

Óxido de hierro negro (E172)

Dióxido de titanio (E 171)

Glicerol 85%

Propilenglicol

Gelatina

Impresión

Ácido carmínico (E120)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

2 años

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Las cápsulas de Sandimmun Neoral se deben almacenar a temperatura ambiente, sin exceder los 25°C. Incrementos en la temperatura de hasta 30°C por un máximo de 3 meses en total, no afectan a la calidad del producto. Las cápsulas de Sandimmun Neoral deben mantenerse en su envase blister hasta que se vayan a tomar. Cuando se abre el blister, se percibe un olor característico, que es totalmente normal y no significa que la cápsula esté en mal estado.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

El envase blister está formado por una lámina doble de aluminio, una inferior y otra cobertora.

Envase con 30 cápsulas de gelatina blanda, 6 blisters de 5 cápsulas cada uno.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna en especial.

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 47 21  
Fax: +34 93 245 44 10

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sandimmun Neoral 25 mg cápsulas blandas: 60.319

Sandimmun Neoral 50 mg cápsulas blandas: 60.318

Sandimmun Neoral 100 mg cápsulas blandas: 60.320

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

Octubre 2007

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

02/2020

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