

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CICLOSPORINA CANTABRIA 25 mg cápsulas blandas

CICLOSPORINA CANTABRIA 50 mg cápsulas blandas

CICLOSPORINA CANTABRIA 100 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El principio activo es ciclosporina (DOE) para microemulsión.

Principio activo/excipientes	Ciclosporina 25	Ciclosporina 50	Ciclosporina 100
Ciclosporina para microemulsión	25 mg	50 mg	100 mg
Etanol	25 mg	50 mg	100 mg

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

- **CICLOSPORINA CANTABRIA 25 mg cápsulas blandas:**
Cápsulas blandas de color gris conteniendo un líquido amarillo límpido
- **CICLOSPORINA CANTABRIA 50 mg cápsulas blandas:**
Cápsulas blandas de color blanco conteniendo un líquido amarillo límpido
- **CICLOSPORINA CANTABRIA 100 mg cápsulas blandas:**
Cápsulas blandas de color gris conteniendo un líquido amarillo límpido

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Trasplantes

Trasplante de órganos

Para prevenir el rechazo del injerto en los trasplantes alogénicos de riñón, hígado, corazón, corazón-pulmón, pulmón y páncreas.

Tratamiento del rechazo de trasplantes en pacientes que previamente han recibido otros agentes inmunosupresores.

Trasplante de médula ósea

Para prevenir el rechazo del injerto en el trasplante de médula ósea. Profilaxis y tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).

Enfermedades autoinmunes

Uveítis endógena

- Uveítis intermedia o posterior no infecciosa, refractaria, activa con riesgo de pérdida de visión.
- Uveítis de la enfermedad de Behçet.

Psoriasis

Ciclosporina está indicado en pacientes con psoriasis severa en placas, en quienes la terapia convencional, tópica y sistémica, resulta ineficaz o inadecuada.

El médico deberá valorar la relación beneficio/riesgo al instaurar el tratamiento con ciclosporina.

No se ha demostrado su eficacia y seguridad en niños.

Síndrome nefrótico

Ciclosporina está indicado en el Síndrome Nefrótico secundario a nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria o glomerulonefritis membranosa, en pacientes dependientes de esteroides o resistentes a los mismos.

Artritis reumatoide

Ciclosporina está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa severa.

No se ha demostrado su eficacia y seguridad en niños.

Dermatitis atópica

Ciclosporina está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica severa cuando se requiera una terapia sistémica.

4.2 Posología y forma de administración

POSOLOGÍA

La dosis diaria de ciclosporina deberá ser administrada en dos dosis.

Trasplantes

Trasplante de órganos

Inicialmente, se administrará una dosis de 10-15 mg/kg/día administrada en dos dosis, durante las 12 horas antes del trasplante. Esta dosis se mantiene durante 1-2 semanas después de la operación y posteriormente se reduce de forma gradual en función de los niveles sanguíneos hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 2-6 mg/kg/día administrada en dos dosis. Cuando ciclosporina se administra junto a otros inmunosupresores (con corticosteroides o como parte de una terapia triple a cuádruple) pueden usarse dosis más bajas (3 a 6 mg/kg/día p.o. inicialmente administrados en dos dosis).

Trasplante de médula ósea

En esta indicación, la vía oral se usará preferentemente en la terapia de mantenimiento a una dosis recomendada de 12,5 mg/kg/día en dos dosis. Se precisarán dosis mayores en caso de trastornos gastrointestinales que puedan disminuir la absorción. Si la administración oral se usa para iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es 12,5-15 mg/kg/día, administrada en dos dosis empezando el día antes del trasplante.

La terapia de mantenimiento se continuará durante al menos 3-6 meses (preferiblemente 6 meses) antes de disminuir gradualmente la dosis hasta cero al año después del trasplante.

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

Enfermedades autoinmunes

Uveítis endógena

Para **inducir la remisión**, inicialmente se recomienda administrar una dosis oral de 5 mg/kg/día repartida en dos dosis, hasta conseguir la remisión de la inflamación uveal activa y la mejoría de la agudeza visual.

La dosis podrá aumentarse hasta 7 mg/kg/día en casos refractarios durante un período de tiempo limitado.

En aquellos casos en los que la administración de ciclosporina en monoterapia, a las dosis recomendadas resultase insuficiente, podrá añadirse un tratamiento sistémico con corticoides a dosis de 0,2-0,6 mg/kg/día de prednisona o equivalente para alcanzar la remisión inicial o impedir los ataques oculares inflamatorios.

En la **terapia de mantenimiento**, debe reducirse lentamente la dosis a la mínima eficaz, la cual durante las fases de remisión, no debería exceder de 5 mg/kg/día.

Psoriasis

Debido a la variabilidad del proceso, el tratamiento debe ser individualizado.

Para **inducir la remisión**, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg/día administrada en dos dosis repartidas. Si pasado 1 mes no se observa mejoría, la dosis puede aumentarse gradualmente, pero sin exceder los 5 mg/kg/día. En los pacientes que no pueda lograrse una respuesta suficiente de las lesiones psoriásicas durante 6 semanas con 5 mg/kg/día o en quienes la dosis efectiva no sea compatible con las normas de seguridad (ver sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo" en el apartado de Psoriasis) deberá suspenderse el tratamiento.

Dosis iniciales de 5 mg/kg/día están justificadas solo en aquellos pacientes en los que se precise una rápida mejoría.

El tratamiento con ciclosporina podrá ser interrumpido cuando se obtenga una respuesta satisfactoria, debiéndose reiniciar el mismo en la posterior recidiva, a la dosis previa eficaz. En algunos pacientes puede ser necesaria una terapia de mantenimiento.

En la **terapia de mantenimiento**, la dosis ha de ajustarse individualmente al nivel mínimo efectivo, y no debe sobrepasar los 5 mg/kg/día.

Síndrome nefrótico

Para **inducir la remisión**, la dosis diaria recomendada administrada en dos tomas es de 5 mg/kg/día en adultos y de 6 mg/kg/día en niños si la función renal es normal. En pacientes con alteración de la función renal, la dosis inicial no debe sobrepasar los 2,5 mg/kg/día.

Si no se observa eficacia pasados 3 meses de tratamiento, debe interrumpirse la terapia con ciclosporina.

La dosis debe ajustarse individualmente según la eficacia (proteinuria) y seguridad (fundamentalmente creatinina plasmática) pero no debe sobrepasar los 5 mg/kg/día en adultos y los 6 mg/kg/día en niños.

Si el efecto de ciclosporina en monoterapia no es satisfactorio, se recomienda la combinación de ciclosporina con dosis bajas de corticoides orales, especialmente en pacientes resistentes a los esteroides.

En la **terapia de mantenimiento**, la dosis debe reducirse lentamente al nivel mínimo efectivo.

No se conocen datos acerca de la seguridad y eficacia a partir de los 2 años de tratamiento con ciclosporina.

Artritis reumatoide

Durante **las 6 primeras semanas de tratamiento** la dosis recomendada es de 3 mg/kg/día administrada por vía oral y repartida en dos dosis. Si el efecto no es suficiente, puede aumentarse gradualmente la dosis diaria hasta que la tolerancia lo permita (ver sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo") pero no deben sobrepasarse los 5 mg/kg/día. Para lograr eficacia pueden necesitarse hasta 12 semanas de tratamiento con ciclosporina. En cualquier caso si a los 6 meses no se ha observado eficacia, se suspenderá el tratamiento con ciclosporina.

En la **terapia de mantenimiento** la dosis debe ajustarse de forma individual según la tolerancia de cada paciente. No se conocen datos acerca de la seguridad y eficacia a partir de los 12 meses de tratamiento con ciclosporina.

Ciclosporina puede administrarse en combinación con dosis bajas de corticoides y/o fármacos antiinflamatorios no-esteroides. Ciclosporina también puede combinarse semanalmente con dosis bajas de metotrexato en pacientes que responden insuficientemente a metotrexato solo, utilizando inicialmente 2,5 mg/kg/día de Ciclosporina, repartidos en dos dosis, con la opción de incrementar la dosis hasta que la tolerancia lo permita.

No se conocen datos acerca de la seguridad y eficacia del tratamiento conjunto de Ciclosporina con metotrexato durante un período superior a 6 meses.

Dermatitis atópica

Debido a la variabilidad del proceso, el tratamiento debe ser individualizado.

La dosis diaria recomendada oscila entre 2,5 y 5 mg/kg/día repartida en dos dosis orales. 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 puede incrementarse hasta un máximo de 5 mg/kg/día. En casos muy severos es más probable que se produzca un control rápido y adecuado de la enfermedad, usando desde el principio 5 mg/kg/día.

Si después de un tratamiento de aproximadamente un mes a la dosis máxima no se observa una respuesta, se debería retirar el tratamiento.

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

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

FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los límites de dosificación descritos sirven únicamente a título de recomendación ya que, para conseguir la dosificación más adecuada de este fármaco, es preciso monitorizar rutinariamente los niveles de ciclosporina en sangre. Esto puede realizarse mediante RIA basado en anticuerpos monoclonales. Los resultados obtenidos determinarán la dosificación requerida en cada paciente para conseguir las concentraciones deseadas. (Ver sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo" en lo relacionado con la monitorización).

La dosis diaria de ciclosporina deberá ser administrada siempre repartida en dos dosis.

Las cápsulas deberán tragarse enteras.

USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

La experiencia con ciclosporina en pacientes de edad avanzada es limitada, sin embargo, no se ha informado de problemas particulares tras la administración del fármaco a la dosis recomendada.

El 17,5% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con ciclosporina que participaron en ensayos clínicos, tenían una edad igual o superior a los 65 años. Era más probable que estos pacientes desarrollasen hipertensión sistólica bajo tratamiento, y más probable que mostrasen aumentos de creatinina sérica 50% por encima del valor basal después de 3-4 meses de tratamiento.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes trasplantados y con psoriasis, tratados con ciclosporina, no se incluyó un número suficiente de pacientes de edad igual o superior a los 65 años, para determinar si respondían de forma diferente a los pacientes más jóvenes. En general, para un paciente de edad avanzada, la selección de la dosis debe realizarse con precaución, normalmente empezando por el límite inferior del intervalo de dosis, reflejando la mayor frecuencia de alteraciones de la función hepática, renal o cardíaca en esta población, así como la existencia de enfermedades concomitantes u otros tratamientos.

USO EN NIÑOS

La experiencia con ciclosporina en niños es aún limitada. Sin embargo, niños de 1 año de edad han recibido ciclosporina en dosis estándar sin presentar problemas particulares. La dosis pediátrica recomendada es la

misma que la de adultos, aunque en la profilaxis de rechazo de trasplante de órganos, la dosis requerida eventualmente puede exceder la dosis habitual en adultos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la ciclosporina o a cualquiera de sus excipientes.

Pacientes con enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, psoriasis, síndrome nefrótico, uveítis endógena, dermatitis atópica) con alteración de la función renal (excepto proteinuria en pacientes con síndrome nefrótico), o hipertensión no controlada.

Pacientes con psoriasis que están recibiendo otros inmunosupresores, PUVA, UVB, coal tar y radioterapia.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ciclosporina debe ser usado sólo por médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y que puedan realizar un seguimiento adecuado y regular, que incluya examen físico completo, monitorización de la presión arterial y control de los parámetros de seguridad de laboratorio (creatinina sérica, urea, ácido úrico, aclaramiento de creatinina, potasio, calcio, magnesio, enzimas hepáticas, bilirrubina, lípidos séricos).

Los pacientes trasplantados tratados con ciclosporina serán controlados en centros asistenciales debidamente equipados para ello y que cuenten con personal sanitario experimentado. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento recibirá la información completa y necesaria para el seguimiento del paciente.

La complicación más frecuente y potencialmente la más grave que puede aparecer durante las primeras semanas de tratamiento con ciclosporina es un aumento de la creatinina y urea séricas. Estos cambios funcionales son dosis-dependientes y 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 deben diferenciarse de los cambios debidos a un rechazo crónico. Ciclosporina puede asimismo provocar aumentos reversibles, dosis-dependientes de la bilirrubina sérica y ocasionalmente de los enzimas hepáticos. Será necesaria una estricta monitorización de los parámetros adecuada para evaluar la función renal y hepática. Los valores anormales de estas pruebas, pueden precisar una reducción de la dosis.

En pacientes de edad avanzada, deberá prestarse especial atención a la monitorización de la función renal.

En este sentido, para realizar la determinación de los niveles plasmáticos del medicamento, es preferible realizar la monitorización en sangre total mediante el uso de anticuerpos monoclonales específicos (determinación del principio activo inalterado), aunque se pueden determinar también por el método HPLC.

Si la determinación se realiza en plasma o suero, deberá seguirse un protocolo de separación estándar (tiempo y temperatura). Para la monitorización inicial de los pacientes con trasplante de hígado se usarán los anticuerpos monoclonales específicos o se realizarán mediciones paralelas mediante anticuerpos monoclonales específicos y no específicos para asegurar una inmunosupresión adecuada.

Debe tenerse 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, deberán servir sólo como una guía de tratamiento en el contexto de otros parámetros clínicos y de laboratorio.

La ciclosporina incrementa el riesgo de desarrollar linfomas y otras patologías malignas, particularmente las de la piel. Este aumento de riesgo parece estar más relacionado con el grado y duración de la inmunosupresión que con el uso de agentes específicos. Por lo tanto, deberá utilizarse con precaución un

régimen de tratamiento conteniendo inmunosupresores múltiples ya que puede dar lugar a alteraciones linfoproliferativas y a tumores de órganos sólidos, algunos con fatal pronóstico.

En vistas del riesgo potencial de procesos malignos de la piel, los pacientes tratados con Ciclosporina deben evitar el exceso de exposición a la luz ultravioleta.

La ciclosporina predispone a los pacientes al desarrollo de diversas infecciones bacterianas, fúngicas, parasitarias y víricas, a menudo con patógenos oportunistas. Debido a que esto puede conducir a un desenlace fatal, deberán emplearse estrategias profilácticas y terapéuticas efectivas, particularmente en pacientes sometidos a un tratamiento inmunosupresor múltiple a largo plazo.

Es necesario realizar una monitorización regular de la presión sanguínea durante el tratamiento con ciclosporina; si se desarrolla hipertensión, debe instaurarse tratamiento antihipertensivo adecuado.

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

La ciclosporina incrementa el riesgo de hiperkalemia, 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, antagonistas del receptor de la angiotensina II) y fármacos conteniendo potasio, así como en pacientes sometidos a una dieta rica en potasio (ver sección 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”). En estas situaciones se aconseja controlar los niveles de potasio.

La ciclosporina incrementa el aclaramiento del magnesio. Esto puede conducir a una 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, deberá administrarse un suplemento de magnesio.

Es necesario prestar atención en pacientes con hiperuricemia.

Durante el tratamiento con ciclosporina, el efecto de la vacunación puede verse reducido; asimismo, deberá evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas.

Se requiere precaución cuando se administre conjuntamente lercanidipino con ciclosporina (ver sección 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Este medicamento contiene 10 % de etanol en volumen (alcohol). Perjudicial para personas que padecen alcoholismo. Debe ser tenido en cuenta en mujeres embarazadas o lactantes, niños y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Precauciones adicionales en enfermedades autoinmunes

Los pacientes con infecciones no controladas o algún tipo de proceso maligno, no deberán ser tratados con ciclosporina.

Precauciones adicionales en uveítis endógena

Debido a que Ciclosporina puede ocasionar deterioro de la función renal, es preciso controlar frecuentemente la función renal y reducir la dosis en un 25-50% cuando la creatinina sérica permanezca incrementada por encima del 30% de los niveles basales en más de una determinación. Estas recomendaciones son válidas incluso si los valores del paciente todavía se encuentran dentro del intervalo normal.

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

Precauciones adicionales en psoriasis

Debido a que Ciclosporina puede alterar la función renal, debe establecerse un nivel de referencia fiable de creatinina plasmática mediante dos determinaciones previas al tratamiento, y ésta debe monitorizarse a intervalos quincenales durante los 3 primeros meses de terapia. A continuación, si la creatinina permanece estable, las determinaciones deben realizarse a intervalos mensuales. La dosis debe reducirse en un 25-50% cuando la creatinina sérica incremente y permanezca incrementada por encima del 30% de los niveles de creatinina basales en más de una determinación. Si al mes no se produce mejoría de la función renal, deberá interrumpirse la medicación con Ciclosporina. Estas recomendaciones son válidas incluso si los valores del paciente todavía se encuentran dentro del intervalo normal.

Los pacientes de edad avanzada deberían ser tratados únicamente en presencia de psoriasis incapacitante, debiéndose prestar especial atención a la monitorización de la función renal.

Existe experiencia limitada con el uso de Ciclosporina en niños con psoriasis.

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

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

En vistas del riesgo potencial de procesos malignos de la piel, los pacientes tratados con ciclosporina deben evitar el exceso de exposición solar sin protección.

Precauciones adicionales en síndrome nefrótico

Debido a que ciclosporina puede ocasionar deterioro de la función renal, es necesario monitorizar frecuentemente la función renal y reducir la dosis en un 25-50% cuando la creatinina sérica permanezca incrementada por encima del 30% de los niveles basales en más de una determinación. Los pacientes con la función renal anormal en el valor de referencia deben tratarse inicialmente con 2,5 mg/kg/día y deben ser controlados cuidadosamente.

En algunos pacientes puede resultar difícil detectar una disfunción renal inducida por ciclosporina 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 ciclosporina hayan sido observadas sin incrementos de la creatinina sérica. Debe considerarse la biopsia renal en pacientes con nefropatía de cambios mínimos dependiente de los esteroides, cuya terapia con ciclosporina se ha mantenido durante más de un año.

Precauciones adicionales en artritis reumatoide

Debido a que ciclosporina puede alterar la función renal, debe establecerse un nivel de referencia fiable de creatinina plasmática mediante dos determinaciones previas al tratamiento y debe monitorizarse a intervalos quincenales durante los 3 primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Después de 6 meses de tratamiento, es necesario determinar la creatinina plasmática cada 4 a 8 semanas dependiendo de la estabilidad de la enfermedad y de las co-medicaciones y enfermedades concomitantes. Son necesarios controles más frecuentes cuando se incrementa la dosis de ciclosporina o cuando se inicia un tratamiento concomitante con fármacos antiinflamatorios no esteroideos o se incrementan sus dosis.

Si la creatinina plasmática permanece incrementada por encima del 30% de los niveles basales, en más de una determinación, debe reducirse la dosis de ciclosporina. Si la creatinina plasmática aumenta en más del 50%, es imprescindible una reducción de la dosis del 50%. 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 reducir los niveles en un mes, debe interrumpirse el tratamiento con ciclosporina.

Como en otras indicaciones, por existir un mayor riesgo de alteraciones linfoproliferativas, deberá observarse una especial precaución si ciclosporina se utiliza en combinación con Metotrexato.

Precauciones adicionales en dermatitis atópica

Debido a que ciclosporina puede alterar la función renal, debe establecerse un nivel de referencia fiable de creatinina sérica mediante al menos dos determinaciones previas al tratamiento y debe monitorizarse a intervalos quincenales durante los tres primeros meses de terapia. Posteriormente, si la creatinina permanece estable, las determinaciones deberán efectuarse a intervalos mensuales. Si la creatinina sérica aumenta y permanece incrementada por encima del 30% del valor de referencia en más de una determinación, la dosis de ciclosporina debe reducirse en un 25-50%. Estas recomendaciones se aplican incluso si los valores de los pacientes permanecen entre el intervalo normal del laboratorio.

Si en un mes de tratamiento no se logran reducir los niveles, se deberá interrumpir el tratamiento con Ciclosporina.

La experiencia con Ciclosporina en niños con dermatitis atópica es limitada.

Los pacientes de edad avanzada deberían ser tratados únicamente en presencia de dermatitis atópica incapacitante, debiéndose 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 deberá ser monitorizada regularmente. Si ésta persiste a pesar de la mejora en la enfermedad, debería evaluarse una 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 ciclosporina, 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 severa.

Las infecciones de la piel por *Staphylococcus aureus* no son una contraindicación absoluta para el tratamiento con ciclosporina, pero deben ser controladas con agentes antibacterianos apropiados. Se conoce que la eritromicina oral posee potencial para incrementar la concentración de ciclosporina en sangre (ver sección 4.5 "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción") por lo que debe evitarse el tratamiento concomitante o 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 ciclosporina no deben recibir concomitantemente irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con los alimentos

La ingesta concomitante de zumo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de ciclosporina.

Interacción con otros medicamentos

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

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

Fármacos que descienden los niveles de ciclosporina:

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina i.v.; rifampicina; octreotida; probucol; orlistat; *hypericum perforatum* (hierba de San Juan); ticlopidina, sulfpirazona, terbinafina, bosentano.

Fármacos que incrementan los niveles de ciclosporina:

Antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina, azitromicina y claritromicina); ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol; diltiazem, nicardipino, verapamilo; metoclopramida; contraceptivos orales; danazol; metilprednisolona (dosis elevada); alopurinol; amiodarona; ácido cólico y derivados; inhibidores de la proteasa, imatinib, colchicina.

Otras interacciones medicamentosas relevantes:

Deberá tenerse precaución cuando se utilice ciclosporina junto con otros fármacos que pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad: aminoglucósidos (incluidos gentamicina, tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, trimetoprima (+ sulfametoxazol); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (incluidos diclofenaco, naproxeno, sulindaco); melfalán, antagonistas del receptor H₂ de la histamina (p. ej. cimetidina, ranitidina); metotrexato (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”); asimismo, deberá realizarse una monitorización cuidadosa de la función renal (en particular de la creatinina sérica) si se administra simultáneamente ciclosporina con cualquiera de estos medicamentos. Si se produce un deterioro significativo de la función renal, deberá reducirse la dosis del fármaco coadministrado o considerar un tratamiento alternativo.

Debe evitarse el uso concomitante con tacrolimus debido a un incremento en el potencial de nefrotoxicidad.

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 recomienda precaución cuando se administra conjuntamente ciclosporina con lercanidipino (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Se ha observado que el uso concomitante de diclofenaco y ciclosporina produce un incremento significativo en la biodisponibilidad de diclofenaco, potenciando la toxicidad renal de ciclosporina, por lo que se recomienda monitorizar los niveles circulantes de ciclosporina ajustando la dosis si fuera necesario. Si aparecieran signos/síntomas que manifiesten la aparición de toxicidad renal, se debe suspender la administración del antiinflamatorio.

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

Ciclosporina también puede reducir el aclaramiento de digoxina, colchicina, prednisolona e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas).

En varios pacientes que tomaban digoxina se observó toxicidad grave de los digitálicos durante los primeros días tras iniciar el tratamiento con ciclosporina. Asimismo, la ciclosporina puede incrementar los efectos tóxicos de la colchicina, como son miopatía y neuropatía, especialmente en pacientes con disfunción renal. Si la digoxina o colchicina se utilizan conjuntamente con ciclosporina, deberá realizarse una monitorización clínica muy estricta con el fin de poder detectar de forma temprana las manifestaciones tóxicas de la digoxina o colchicina, y proceder a una reducción de la dosis o a la retirada de dichos medicamentos.

La administración concomitante de ciclosporina con lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, y raramente, fluvastatina puede incrementar los efectos tóxicos musculares de las estatinas que se manifiestan como dolor muscular y debilidad, miositis y rhabdomiolisis. Cuando se administran conjuntamente con

ciclosporina deberá reducirse la dosis de estas estatinas de acuerdo con las recomendaciones de la Ficha Técnica. El tratamiento con estatinas deberá ser interrumpido o suspendido 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 rhabdomiolisis.

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

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, antagonistas del receptor de la angiotensina II o fármacos conteniendo potasio, ya que pueden conducir a un aumento significativo del potasio sérico (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Recomendaciones

Deberán observarse las siguientes recomendaciones básicas si es inevitable la administración conjunta de los fármacos que se conoce interaccionan con ciclosporina:

En pacientes trasplantados, se han notificado casos aislados de un considerable pero reversible deterioro de la función renal (con un correspondiente incremento de la creatinina sérica) tras la administración concomitante de derivados del ácido fíbrico (p. ej. bezafibrato, fenofibrato). Por lo tanto, deberá monitorizarse estrictamente la función renal de estos pacientes. En el caso de que el deterioro de la función renal sea significativo, deberá interrumpirse la administración de los derivados del ácido fíbrico.

Fármacos que se conoce disminuyen o aumentan la biodisponibilidad de ciclosporina: en *pacientes trasplantados* se requieren determinaciones frecuentes de los niveles de ciclosporina, ajustándose, si es necesario, la dosis de la misma, particularmente durante la introducción o retirada del fármaco coadministrado. En *pacientes no trasplantados* la monitorización de los niveles de ciclosporina en sangre es cuestionable, ya que en estos pacientes la relación entre los niveles sanguíneos y los efectos clínicos está menos establecida. Si se administran concomitantemente fármacos que se conoce incrementan los niveles de ciclosporina, puede ser más apropiada una valoración frecuente de la función renal y una monitorización cuidadosa de los efectos secundarios relacionados con ciclosporina, que una determinación de los niveles sanguíneos.

Debe evitarse el uso concomitante de *nifedipino* en pacientes en los que se desarrolle hiperplasia gingival durante el tratamiento con ciclosporina.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos que se conoce están sometidos a un fuerte metabolismo de primer paso (p. ej. diclofenaco) deben administrarse a dosis inferiores a las que se utilizarían en pacientes que no reciben ciclosporina.

Si se utiliza *digoxina, colchicina, o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)* conjuntamente con ciclosporina, se requiere una monitorización clínica estrecha con el fin de permitir una detección precoz de las manifestaciones tóxicas del fármaco, seguido de una reducción de su dosis o de su retirada.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva en ratas y conejos (ver sección 5.3 “Datos preclínicos sobre seguridad”).

La experiencia con Ciclosporina en mujeres embarazadas es limitada. Las mujeres embarazadas receptoras de un trasplante y que están siendo tratadas con inmunosupresores tienen un mayor riesgo de parto prematuro.

Se dispone de datos limitados de niños expuestos intraútero a la ciclosporina, hasta que cumplieron 7 años de edad aproximadamente. En estos niños, la función renal y presión sanguínea fueron normales.

Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y, por lo tanto, Ciclosporina no deberá utilizarse durante el embarazo a no ser que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

La ciclosporina pasa a la leche materna por lo que las madres sometidas a este tratamiento deben suspender la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Ninguno.

4.8 Reacciones adversas

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.

Estimación de frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Trastornos renales y urinarios Muy frecuente	Disfunción renal (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
Trastornos vasculares Muy frecuente	Hipertensión.
Trastornos del sistema nervioso Muy frecuente	Temblor, cefalea.
Frecuente	Parestesia.
Poco frecuente	Signos de encefalopatía tales como convulsiones, confusión, desorientación, capacidad de respuesta disminuida, agitación, insomnio, alteraciones de la visión, ceguera cortical, coma, paresia, ataxia cerebelar.
Rara	Polineuropatía motora.
Muy rara	Edema del disco óptico incluyendo papiloedema, con posible deterioro visual, secundario a una hipertensión intracraneal benigna.

<u>Trastornos gastrointestinales</u> Frecuente	Anorexia, náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival.
<u>Trastornos hepatobiliares</u> Frecuente Rara	Disfunción hepática. Pancreatitis.
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u> Muy frecuente Frecuente Rara	Hiperlipidemia. Hiperuricemia, hipercaliemia, hipomagnesemia. Hiperglicemia.
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u> Frecuente Rara	Calambres musculares, mialgia. Debilidad muscular, miopatía.
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u> Poco frecuente Rara	Anemia, trombocitopenia. Anemia hemolítica microangiopática, síndrome hemolítico urémico.
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u> Frecuente Poco frecuente	Hipertricosis. Erupción cutánea alérgica.
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u> Frecuente Poco frecuente	Fatiga. Edema, aumento de peso.
<u>Trastornos endocrinos</u> Rara	Alteración menstrual, ginecomastia.

4.9 Sobredosis

No se dispone de experiencia sobre la sobredosificación aguda de Ciclosporina. Puede presentarse disfunción renal que suele desaparecer al interrumpir la medicación. Si se cree necesario, se instaurarán medidas generales de sostén. La eliminación sólo puede conseguirse mediante medidas no específicas incluido lavado gástrico, ya que la ciclosporina no se elimina totalmente por diálisis ni tampoco por hemoperfusión con carbón.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresor selectivo (código ATC L04A A01)

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 provocada por el 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_0 ó G_1 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.

Los pacientes tratados con Ciclosporina están menos expuestos a las infecciones que los que reciben otro tratamiento inmunosupresor.

Se han realizado trasplantes de órganos y médula ósea en el hombre con éxito, utilizando Ciclosporina para prevenir y tratar el rechazo y la enfermedad del injerto contra el huésped. También se han demostrado los efectos beneficiosos de Ciclosporina en una variedad de enfermedades que son o pueden considerarse de origen autoinmune.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La administración de ciclosporina para microemulsión en comparación con ciclosporina en las formulaciones convencionales proporciona una mayor relación lineal entre la permanencia de la ciclosporina en sangre (determinada en términos de AUC en sangre total) y la dosis administrada, un perfil de absorción más uniforme y una menor influencia de la ingesta concomitante de alimentos, así como del ritmo diurno. La combinación de estas propiedades conduce a una menor variabilidad intraindividual de los parámetros farmacocinéticos de la ciclosporina y a una correlación más estrecha entre las concentraciones mínimas en sangre y el tiempo de permanencia total de la ciclosporina (determinado en términos de AUC). Como consecuencia de estas ventajas adicionales, ya no debe tenerse en cuenta el horario de las comidas para establecer la pauta de administración de Ciclosporina. Además, Ciclosporina consigue una mayor uniformidad en los niveles de ciclosporina alcanzados durante la terapia de mantenimiento.

Comparado con la ciclosporina en las formulaciones convencionales (con la que se alcanzan las concentraciones sanguíneas máximas al cabo de 1 ó 6 horas), Ciclosporina se absorbe más rápidamente (dando como resultado la reducción en 1 hora del $t_{máx}$ y un aumento de la $C_{máx}$ en un 59%) y alcanza un AUC superior en un 29%.

La ciclosporina se distribuye en gran parte fuera del compartimento sanguíneo. En la sangre, el 33-47% se encuentra en el plasma, el 4-9% en los linfocitos, el 5-12% en los granulocitos y el 41-58% en los eritrocitos. En plasma, el 90% aproximadamente está fijado a las proteínas, principalmente a las lipoproteínas.

La biotransformación de la ciclosporina es amplia y da lugar a la formación de unos 15 metabolitos. No existe una vía metabólica única principal.

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

Existe una elevada variabilidad en los datos descritos sobre la vida media terminal de la ciclosporina, que depende del método aplicado para la determinación de los niveles en sangre de ciclosporina y de la

población estudiada. La vida media terminal oscila de 6,3 horas en voluntarios sanos a 20,4 horas en pacientes con enfermedad hepática grave.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han observado pruebas de que la ciclosporina administrada por vía oral, produzca efectos mutagénicos o teratogénicos (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 en el útero (10 mg/kg/día vía subcutánea) presentaron un número reducido de nefronas, hipertrofia renal, hipertensión sistémica e insuficiencia renal progresiva hasta la semana 35 de edad.

Ratas preñadas que recibieron 12 mg/kg/día de ciclosporina vía intravenosa (dos veces la dosis intravenosa humana recomendada) 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.

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 las células del islote pancreático excedieron significativamente el valor control en los animales que recibieron la dosis inferior. Los carcinomas hepatocelulares y los adenomas de las células del islote pancreático no estuvieron relacionados con la dosis.

No se demostró un deterioro en la fertilidad en estudios realizados en ratas macho y hembra.

No se ha observado que la ciclosporina sea mutagénica/genotóxica en la prueba de Ames, prueba del v79-hprt, prueba del micronúcleo en ratones y hámsters chinos, ensayos de aberración cromosómica en la médula ósea de hámster chino, valoración letal dominante del ratón y ensayo de reparación del ADN en el esperma de ratones tratados. Un estudio en el que se analiza la inducción del intercambio cromatidio hermano (ICH) por ciclosporina, utilizando linfocitos humanos *in vitro* dió un efecto positivo (es decir, inducción de ICH) a concentraciones elevadas en este sistema.

Una complicación reconocida de la inmunosupresión en receptores de trasplantes de órganos es una mayor incidencia de procesos malignos. Las formas más comunes de neoplasias son linfoma de Hodgkin y carcinomas de piel. El riesgo de procesos malignos durante el tratamiento con ciclosporina es más elevado que en la población sana normal, pero similar al de pacientes que reciben otros tratamientos inmunosupresores. Se ha informado que la reducción o interrupción de la inmunosupresión puede causar un retroceso de las lesiones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Etanol anhidro,

Acetato de tocoferol,

Eter monoetílico del dietilenglicol (Transcutol),

Macroglicéridos de oleoil,

Hidroxiestearato de macroglicérol (Cremophor RH40).

Cubierta de la cápsula:

Negro óxido de hierro (E 172), (sólo para Ciclosporina Cantabria 25 mg y 100 mg)

Dióxido de titanio (E 171),

Glicerol,

Propilenglicol,

Gelatina.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación. Las cápsulas 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 quiere decir que la cápsula esté en mal estado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase con 30 cápsulas de gelatina blanda. El blister está formado por una lámina doble de aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cantabria Pharma SL

C/ Ribera del Loira, 46 edificio 2

(Madrid) - 28042 - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

68.499

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

Febrero 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2007