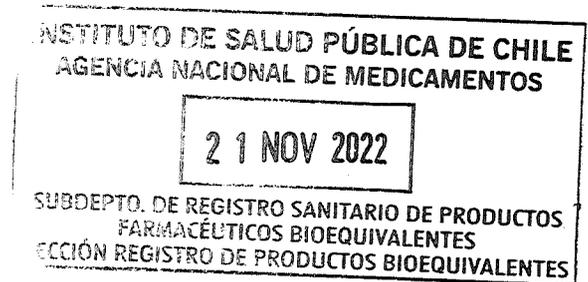


## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA A

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL MEDICO1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO DENOMINACIÓN:Equoral solución oral

Nombre \_\_\_\_\_ EQUORAL  
Principios Activos \_\_\_\_\_ Ciclosporina A  
Forma Farmacéutica \_\_\_\_\_ Solución oral

2. COMPOSICIÓN**Equoral solución oral 100 mg/mL**

Cada mL de solución oral contiene:

Ciclosporina A 100 mg

Excipientes: Según la fórmula autorizada en el registro sanitario3. CATEGORÍA:

Inmunosupresor

4. DATOS CLÍNICOS:4.1 Indicaciones

- Prevención de rechazos de trasplantes de órganos sólidos: (como corazón, hígado, riñón).
- Tratamiento crónico del rechazo en pacientes trasplantados que reciban otros inmunodepresores.
- Tratamiento de artritis reumatoide solo o en combinación con metotrexato, en pacientes que no responden adecuadamente a la monoterapia con metotrexato.
- Tratamiento de adultos no inmunocomprometidos, con placas recalcitrantes o severas de psoriasis, que no responden o no toleran a otras terapias sistémicas (puva, retinoides, metotrexato).

Enfermedades autoinmunes:

FOLLETO DE INFORMACIÓN  
AL PROFESIONAL

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA A

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

Psoriasis: psoriasis severa en placas, cuando la terapia convencional es ineficaz o inadecuada

Síndrome nefrótico: secundario a neuropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria o glomerulonefritis membranosa, en pacientes dependientes de esteroides o resistentes a los mismos.

Artritis reumatoide: artritis reumatoide activa severa.

Dermatitis atópica severa: en casos de requerir terapia sistémica.

**4.2 Posología:**

Dosis usuales:

Trasplante de órganos: Una dosis inicial de 15 mg/kg/, en una dosis administrada de 4 a 12 horas antes del trasplante; esta dosis se mantiene por 1-2 semanas, posteriormente se reduce de forma gradual hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 5-10 mg/kg/día en dos dosis, en casos se puede reducir la dosis de mantenimiento hasta 3 mg/kg/día. Cuando se administre junto a corticosteroides puede utilizarse una dosis inicial de 2 mg/kg/día, por cuatro días. Enseguida se reduce a 1 mg/kg/día por una semana y a continuación, a 0,6 mg/kg/día por dos semanas. Se continúa la reducción a 0,3 mg/kg/día por un mes y de ahí a 0,15 mg/kg/día, como dosis de mantenimiento.

Trasplante de médula ósea: 12,5-15 mg/kg/día en 2 dosis el día antes del trasplante, hasta una terapia de mantenimiento de 12.5 mg/kg/día, en dos dosis durante 3-6 meses (preferible 6 meses), posteriormente reducir a lo largo de otros 6 meses la dosis a cero. Si aparece la EICH tras interrupción del tratamiento, se recomienda volver a instaurarlo. Para el tratamiento de EICH crónica y moderada usar dosis menores.

Uveítis endógena: inicialmente, 5 mg/kg/día, en dos tomas, en casos refractarios hasta 7 mg/kg/día. Puede asociarse a corticoides sistémicos (Ej.: 0.2-0.6 mg/kg/día de prednisolona, o equivalente). Mantenimiento, reducir la dosis hasta la mínima eficaz, no excediendo los 5 mg/kg/día.

Psoriasis: inicialmente, 2.5 mg/kg/día, en dos tomas. Si al mes no se ha observado mejoría pueden administrarse hasta 5 mg/kg/día. Suspender el tratamiento en pacientes en los que no se logre respuesta con 5 mg/kg/día durante 6 semanas o en aquellos en los que la dosis efectiva no sea compatible con las normas de seguridad. Mantenimiento (en casos necesarios): ajustar la dosis no sobrepasando los 5 mg/kg/día.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

## EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

## CICLOSPORINA A

Síndrome nefrótico: inicialmente, 5 mg/kg/día (adultos), 6 mg/kg/día (niños), en dos tomas. En pacientes con insuficiencia renal, la dosis inicial no debe superar 2.5 mg/kg/día: Si a los 3 meses no se observa mejoría, interrumpir el tratamiento. Se debe ajustar la dosis sin sobrepasar los 5 mg/kg/día (adultos) o los 6 mg/kg/día (niños). Se puede combinar con dosis bajas de corticoides orales si el efecto en monoterapia no es satisfactorio.

Artritis reumatoide: 3 mg/kg/día, en dos tomas durante 6 semanas. Posteriormente puede elevarse hasta 5 mg/kg/día. La eficacia puede tardar hasta 12 meses en ser evidente. Mantenimiento: ajustar la dosis según la tolerancia de cada paciente. Se puede combinar con dosis bajas de corticoides y AINEs. También se puede combinar con metotrexato utilizando inicialmente 2,5 mg/kg/día en 2 dosis, pudiendo incrementarla según tolerancia, durante 6 meses.

Dermatitis atópica: 2,5 mg/kg/día en 2 tomas durante 2 semanas, pudiendo incrementarse a 5 mg/kg/día en 2 tomas. En casos muy severos es más probable que se produzca un control rápido y adecuado de la enfermedad utilizando desde el comienzo 5 mg/kg/día. La duración del tratamiento: 8 semanas usualmente, pudiendo continuar hasta 1 año bajo monitorización.

Normas para la administración de la emulsión:

La solución oral emulsionada deberá ser administrada en dos dosis diarias. Evitar el zumo de pomelo o de uva. Agitar bien antes de ingerir.

Tener presente la mayor biodisponibilidad de esta preparación al establecer las dosis para cada caso.

#### 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.

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. bosentan, dabigatrán etexilato y aliskirén (ver sección 4.5).

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA ASupervisión médica

Ciclosporina 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 (incluida 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 ciclosporina, 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 ciclosporina es un aumento de la creatinina y urea séricas. Estos cambios funcionales son dosis- dependientes e inicialmente reversibles y responden generalmente

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

## EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

## CICLOSPORINA A

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 las guías locales para la indicación en cuestión (ver secciones 4.2 y 4.8).

Hepatotoxicidad

Ciclosporina 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 ciclosporina 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 ciclosporina se administra conjuntamente con sustancias que pueden interferir con la farmacocinética de ciclosporina, o en el caso de una respuesta

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA A

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

#### 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.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA AVacunas 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). El estado clínico del paciente debe ser vigilado estrechamente. Puede ser necesario controlar los niveles de ciclosporina en sangre y el ajuste de la dosis de ciclosporina.

Se debe evitar el uso concomitante de ciclosporina y tacrolimus (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 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.

Precauciones adicionales en otras indicaciones distintas de trasplantes

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA A

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

Ciclosporina 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 ciclosporina 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 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.

Se debe considerar la biopsia renal en pacientes con nefropatía de cambios mínimos dependiente de los esteroides, en los que la terapia con ciclosporina se ha mantenido durante más de 1 año.

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

Precauciones adicionales en artritis reumatoidea

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 comedicaciones 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. También puede ser necesaria la interrupción del tratamiento con ciclosporina si la hipertensión desarrollada durante el mismo no se puede controlar con una terapia adecuada.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA A

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 ciclosporina se utiliza en combinación con metotrexato debido a la sinergia nefrotóxica.

Precauciones adicionales en psoriasis

Se recomienda la interrupción del tratamiento con ciclosporina 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 ciclosporina 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 ciclosporina se debe realizar una biopsia de las lesiones cutáneas atípicas de la psoriasis en las que se sospeche malignidad o premalignidad.

Los pacientes con alteraciones malignas o premalignas en la piel sólo se deben tratar con ciclosporina después de recibir tratamiento adecuado de tales lesiones y siempre que no exista otra opción terapéutica.

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

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

Uso pediátrico en indicaciones distintas de trasplantes

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

Precauciones adicionales en dermatitis atópica

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

La experiencia con Equoral 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.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA A

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 Equoral, 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 Equoral, 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. 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.

Excipientes especiales:

Etanol

El contenido de etanol debe tenerse en cuenta al administrar el medicamento a mujeres embarazadas o que amamantan, a pacientes con hepatopatía o epilépticos, a pacientes alcohólicos o en caso de administración de Equoral a niños.

#### **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 las enzimas que intervienen en el metabolismo de ciclosporina, en concreto del CYP2A4.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

## EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

## CICLOSPORINA A

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, fenitoina; nafcilina, sulfadimidina intravenosa; probucol; orlistat, Hypericum perforatum (hierba de San Juan), ticlopidina, sulfonpirazona, terbinafina, bosentan.

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

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA A

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.

Cannabidiol (inhibidor de la P-gp): Se ha informado de un aumento de los niveles sanguíneos de otro inhibidor de la calcineurina durante el uso concomitante con cannabidiol. Esta interacción puede ocurrir debido a la inhibición del flujo de la glicoproteína P intestinal, lo que lleva a una mayor biodisponibilidad del inhibidor de la calcineurina. Por lo tanto, la ciclosporina y el cannabidiol deben administrarse de forma conjunta con precaución, vigilando estrechamente los efectos secundarios. En los receptores de trasplantes, controlar las concentraciones mínimas de ciclosporina en sangre y ajustar la dosis de ciclosporina si es necesario. En pacientes no trasplantados, debe considerarse la monitorización de los niveles de ciclosporina en sangre, y ajustar la dosis si es necesario.

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.

No se han realizado estudios específicos de interacción con el cannabidiol. Sin embargo, en vista de la posible interacción que puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, el cannabidiol debe co-administrarse con precaución y debe considerarse la posibilidad de controlar el nivel de ciclosporina en sangre.

#### Interacción con los alimentos

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

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA ACombinaciones 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 fibríco (p.ej. bezafibrato, fenofibrato); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (incluidos diclofenaco, naproxeno, sulindaco); melfalán, antagonistas del receptor H<sub>2</sub> 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 tacrolimus 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 de la hepatitis C. 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

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

**EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL**  
**CICLOSPORINA A**

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

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

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<sub>max</sub> 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 del diclofenaco sea causado por una reducción de su elevado efecto de primer paso. Si los anti-inflamatorios no esteroideos con un bajo efecto de primer paso (por ejemplo, ácido acetilsalicílico) se administran conjuntamente con ciclosporina, no se espera un incremento de su biodisponibilidad.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA A

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 sólo una influencia menor sobre la farmacocinética de la ciclosporina. La administración conjunta de ciclosporina, incrementa significativamente los niveles sanguíneos de everolimus y sirolimus.

Se requiere precaución con el uso concomitante de fármacos ahorradores de potasio (p.ej. diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II) o medicamentos que contengan potasio, ya que pueden conducir a un aumento significativo del potasio sérico (ver sección 4.4).

Ciclosporina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de repaglinida y por lo tanto, incrementar el riesgo de hipoglucemia.

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

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

En pacientes oncológicos se observó una exposición significativamente incrementada a los antibióticos antraciclina (p.ej. doxorubicina, mitoxantrona, daunorrubicina) con la administración conjunta de antibióticos antraciclina 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 en animales han demostrado toxicidad reproductiva en ratas y conejos.

La experiencia con ciclosporina en mujeres embarazadas es limitada. Las mujeres embarazadas en tratamiento inmunosupresor después del trasplante, incluido

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA A

ciclosporina y regímenes conteniendo ciclosporina, tienen un riesgo de parto prematuro (< 37 semanas).

Se dispone de datos limitados de niños expuestos intraútero a la ciclosporina, hasta que cumplieron 7 años de edad aproximadamente. En estos niños, la función renal y presión sanguínea fueron normales. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y, por lo tanto, ciclosporina no deberá utilizarse durante el embarazo a no ser que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

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

Fertilidad

Existen datos limitados acerca del efecto de ciclosporina 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 la ciclosporina 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

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA A

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, presentan un mayor riesgo de infecciones (vírica, 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 I) 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 (=1/10); frecuentes (=1/100 a <1/10); poco frecuentes (=1/1.000 a <1/100); raras (=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

<b><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></b>	
Frecuentes:	Leucopenia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, anemia
Raras:	Síndrome hemolítico urémico, anemia hemolítica microangiopática
Frecuencia no conocida*:	Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i></b>	
Muy frecuentes:	Hiperlipidemia
Frecuentes:	Hiperglucemia, anorexia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia.
<b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>	
Muy frecuentes:	Temblor, cefalea
Frecuentes:	Convulsiones, parestesia

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA A

<u>Poco frecuentes:</u>	<u>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.</u>
<u>Raras:</u>	<u>Polineuropatía motora.</u>
<u>Muy raras:</u>	<u>Edema del disco óptico incluyendo papiloedema, con posible deterioro visual, secundario a una hipertensión intracraneal benigna.</u>
<u>Frecuencia no conocida*</u>	<u>Migraña</u>
<b><u>Trastornos vasculares</u></b>	
<u>Muy frecuentes:</u>	<u>Hipertensión.</u>
<u>Frecuentes:</u>	<u>Rubor</u>
<b><u>Trastornos gastrointestinales</u></b>	
<u>Frecuentes:</u>	<u>Náuseas, vómitos, malestar/dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, úlcera péptica.</u>
<u>Raras:</u>	<u>Pancreatitis</u>
<b><u>Trastornos hepatobiliares</u></b>	
<u>Frecuentes:</u>	<u>Función hepática anormal (ver sección 4.4)</u>
<u>Frecuencia no conocida*:</u>	<u>Hepatotoxicidad y lesión hepática incluyendo colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática con algún desenlace fatal (ver sección 4.4).</u>
<b><u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u></b>	
<u>Muy frecuentes:</u>	<u>Hirsutismo</u>
<u>Frecuentes:</u>	<u>Acné, hipertrichosis.</u>
<u>Poco frecuentes:</u>	<u>Erupción cutánea alérgica.</u>
<b><u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u></b>	
<u>Frecuentes:</u>	<u>Calambres musculares, mialgia</u>
<u>Raras:</u>	<u>Debilidad muscular, miopatía</u>
<u>Frecuencia no conocida*:</u>	<u>Dolor de las extremidades inferiores</u>
<b><u>Trastornos renales y urinarios</u></b>	
<u>Muy frecuentes:</u>	<u>Disfunción renal (ver sección 4.4).</u>
<b><u>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</u></b>	
<u>Raras:</u>	<u>Alteraciones menstruales, ginecomastia.</u>

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

## EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

## CICLOSPORINA A

**Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Frecuentes:	Pirexia, fatiga.
Poco frecuentes:	Edema, aumento de peso.

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

Otras reacciones adversas a partir de la experiencia postcomercialización

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 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 ciclosporina. Casos de nefrotoxicidad aguda reportaron trastornos del 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 en 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.

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA A**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 (aproximadamente 150 mg/kg), con consecuencias clínicas relativamente menores, tales como, vómitos, somnolencia, cefalea, taquicardia y en pocos pacientes, deterioro de la función renal reversible, moderadamente grave. Sin embargo, se han notificado síntomas graves de intoxicación tras una sobredosis parenteral accidental con ciclosporina en neonatos prematuros.

Tratamiento

En todos los casos de sobredosis, deben seguirse medidas de soporte generales y aplicarse tratamientos sintomáticos. Entre las primeras horas después de la ingesta 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 FARMACOLOGICAS****5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

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

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA A

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

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

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

**5.2. Propiedades farmacocinéticas**Absorción

Tras la administración oral de ciclosporina, las concentraciones plasmáticas máximas de ciclosporina se alcanzan entre 1-2 horas. La biodisponibilidad oral absoluta de ciclosporina tras la administración oral de ciclosporina es del 20 al 50%. Se observó un descenso del 13 y 33% aproximadamente en AUC y  $C_{max}$  cuando ciclosporina se administró con una comida rica en grasa. La relación entre la dosis administrada y la exposición (AUC) de ciclosporina es lineal dentro del intervalo de dosis terapéuticas. La variabilidad inter e intraindividual para el AUC y  $C_{max}$  es aproximadamente del 10-20%. Ciclosporina solución y cápsulas de gelatina blanda son bioequivalentes.

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

Distribución

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

Biotransformación

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA A

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 especialesPacientes 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 ciclosporina son muy limitados. En 15 pacientes trasplantados renales de 3-16 años de edad, el aclaramiento en sangre total de ciclosporina después de la administración intravenosa de ciclosporina fue de  $10,6 \pm 3,7$  mL/min/kg (valoración: RIA específico ciclo-trac). En un ensayo de 7 pacientes trasplantados renales de 2-16 años de edad, el

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

## EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

## CICLOSPORINA A

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±5,4 mL/min/kg (valoración: HPLC). En comparación con la población adulta trasplantada, las diferencias en la biodisponibilidad entre las distintas formulaciones de ciclosporina oral en la población pediátrica son comparables a las observadas en adultos.

**5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han observado pruebas de que 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.

**Farmacología:**

~~La Ciclosporina es un potente inmunosupresor, su estructura corresponde a un péptido cíclico de 11 aminoácidos y es producido por diferentes especies de hongos, como Beauveria nivea y otros; actúa disminuyendo la respuesta inmunitaria celular, inhibiendo especialmente la producción de anticuerpos dependientes de células T colaboradoras;~~

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA A

~~también son inhibidos los linfocitos T. También suprime algunos tipos de inmunidad humoral, pero en mayor extensión, las reacciones de inmunidad mediadas por células. No produce supresión de la médula ósea.~~

Mecanismo de acción:

~~El mecanismo exacto de su acción inmunosupresora se desconoce. Los ensayos experimentales parecen sugerir que es causada por la inhibición específica y reversible de los linfocitos inmunocompetentes en alguna fase del ciclo celular. (G0 o G1) También inhibe la producción y liberación de linfocinas, sobre todo de Interleukina-2 o Factor de crecimiento de células T. Por tanto, parece que la Ciclosporina actúa de modo específico y reversible sobre los linfocitos.~~

Farmacocinética:Absorción:

~~La absorción es variable y depende del individuo y de la forma farmacéutica, siendo mejor absorbida en forma de emulsión. En los rangos de dosis usuales la concentración plasmática es proporcional a la cuantía de la dosis.~~

~~En pacientes trasplantados, el área bajo la curva (Concentración plasmática /tiempo) ha resultado ser de un 20 a un 50% mayor cuando se ha administrado Ciclosporina en forma de emulsión, con respecto a las formas convencionales.~~

Distribución:

~~En la sangre, la distribución es dependiente de la concentración. Se encuentra en un 33% a 47% en el plasma; 4% a 9% en linfocitos, 5% a 12% en granulocitos y 41% a 58% en eritrocitos.~~

~~Se une a las proteínas del plasma, preferentemente a las lipoproteínas, en un 90%. El volumen de distribución es de 3 a 5 L/Kg~~

Metabolismo:

~~La Ciclosporina se metaboliza extensamente en el hígado, a través del sistema enzimático del citocromo P450 3<sup>a</sup>, dando metabolitos de menor actividad y toxicidad.~~

Excreción:

~~Se excreta principalmente por vía biliar y alrededor del 6% se elimina en la orina. Su clearance es de 5-7 mL/min/Kg.~~

Información para su prescripción:

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA APrecauciones:

~~Durante el tratamiento, realizar determinaciones periódicas de los niveles séricos de Ciclosporina (2 veces por semana, especialmente al comienzo del tratamiento).~~

~~Controlar la presión arterial y los niveles séricos de potasio y creatinina (nunca deben superar 2 mg/100 ml).~~

~~Gota: pueden aumentar los niveles de ácido úrico. Historial de Porfiria.~~

Embarazo:

~~Categoría C de la FDA. Los estudios sobre ratas y conejos han registrado aumento de la mortalidad pre y postnatal y disminución del peso fetal junto con retrasos óseos relacionados. La Ciclosporina atraviesa la placenta. No hay estudios controlados y bien adecuados en humanos. En un estudio retrospectivo con 116 embarazadas tratadas con Ciclosporina, las únicas muestras consistentes de anomalías fueron parto prematuro (periodo gestacional de 28-36 semanas) y reducción del peso neonatal. No es posible separar otros efectos observados de Ciclosporina en los citados embarazos (retraso del crecimiento, pérdida fetal, preeclampsia, eclampsia, parto prematuro, abrupcio placentae, oligohidramnios, incompatibilidad Rh y disfunción fetoplacental) de los efectos de otros inmunosupresores, de otros desórdenes maternos o de otros aspectos del trasplante. Por otra parte, también se han descrito casos de embarazadas en tratamiento con el fármaco sin haberse registrado efectos adversos en el feto o recién nacido. El uso de Ciclosporina en trasplantes no parece suponer un riesgo superior respecto a la terapia convencional. El uso de este medicamento sólo se acepta en caso de ausencia de alternativas terapéuticas más seguras. Se deberá evaluar la relación riesgo/beneficio en embarazadas con psoriasis, síndrome nefrótico y artritis reumatoide.~~

Lactancia:

~~La Ciclosporina es excretada con la leche materna (proporción leche/plasma de 0,17-0,4 aproximadamente). A causa del riesgo de efectos adversos en el lactante (inmunosupresión, neutropenia, efectos sobre el crecimiento y carcinogénesis), se recomienda suspender la lactancia materna o evitar la administración de este medicamento.~~

Niños:

~~Aunque no hay estudios adecuados y bien controlados en niños, la Ciclosporina se ha utilizado en niños hasta de 6 meses sin haberse registrado efectos adversos inusuales. La Ciclosporina se ha usado en receptores de aloinjerto renal y hepático de 7,5 meses-18 años de edad. En comparación con otros agentes inmunosupresores, los niños que recibieron Ciclosporina y corticoides a bajas dosis han mostrado incremento de la~~

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

## EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

## CICLOSPORINA A

~~supervivencia del paciente y del injerto y reducción de efectos adversos sistémicos en el crecimiento y desarrollo; no obstante, se ha registrado un incremento de la frecuencia de convulsiones, probablemente relacionado con hipertensión concomitante o altas dosis de esteroides.~~

~~La posibilidad de nefrotoxicidad, hipertensión y convulsiones graves en niños en tratamiento con Ciclosporina debe considerarse. La seguridad y eficacia de la Ciclosporina para el tratamiento de artritis reumatoide juvenil, dermatitis atópica o psoriasis en niños no han sido establecidas, por lo que no se recomienda su uso en niños para estas indicaciones. El uso de Ciclosporina en niños para las indicaciones restantes se acepta sólo para condiciones graves y siguiendo un estricto control clínico.~~

**Ancianos:**

~~Aunque la seguridad y eficacia del uso de Ciclosporina en ancianos no han sido completamente establecidas, el 17,5% de los pacientes de artritis reumatoide tratados con el fármaco han sido mayores de 65 años. Estos pacientes mostraron más sensibilidad a desarrollar hipertensión sistólica cuando se utilizó Ciclosporina en artritis reumatoide en ensayos clínicos. Este grupo de edad también mostró mayor sensibilidad a la elevación de las concentraciones de creatinina sérica que fueron del 50% o más, superiores a los niveles basales tras 3-4 meses de recibir el fármaco. Uso precautorio.~~

**Contraindicaciones:**

~~Hipersensibilidad: desarrollo de hipersensibilidad a cualquier componente del medicamento.~~

~~Pacientes con función renal deteriorada, específicamente, la emulsión oral para casos de artritis reumatoide o psoriasis. Evitar la exposición a PUVA~~

~~Hipertensión arterial, presencia de manifestaciones malignas.~~

**Advertencias:**

~~Nefrotoxicidad: con altas dosis se presenta generalmente, elevación del BUN y de la creatinina, lo que no necesariamente significa rechazo del órgano trasplantado (riñón). Los valores declinan reduciendo las dosis y un adecuado monitoreo del paciente.~~

~~En ocasiones se ha presentado trombosis capilar glomerular, lo que puede significar en ciertos casos, fracaso del trasplante.~~

~~Hepatotoxicidad: se ha manifestado en el 4% de trasplantes de riñón e hígado y en el 7% de trasplantes de corazón.~~

**Interacciones:**

~~Existen evidencias clínicas de interacción de Ciclosporina con distintos medicamentos por los siguientes mecanismos~~

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

## EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL

## CICLOSPORINA A

~~Reducen los niveles sanguíneos de Ciclosporina, por posible inducción de su metabolismo hepático: carbamazepina, clorambucilo, fenitoína, fenobarbital, griseofulvina, hiperico (posiblemente), isoniazida, oxcarbazepina y rifampicina.~~

~~Aumentan los niveles sanguíneos de Ciclosporina, por posible inhibición de su metabolismo hepático: alopurinol, amiodarona, andrógenos (danazol, etc.), anfotericina B, antagonistas del calcio, eritromicina, carvedilol, cimetidina, clonidina, fluconazol, fluoxetina, itraconazol, ketoconazol, miconazol, metilprednisolona, metronidazol, omeprazol, ticlopidina, zumo de pomelo.~~

~~Ciclosporina aumentan los niveles niveles plasmáticos y la toxicidad de doxorubicina y lovastatina.~~

~~Aumento de la nefrotoxicidad: Antibióticos aminoglucosídicos, colchicina, melfalán y sulfametoxazol trimetoprim, tacrolimo.~~

~~Aumento de la neurotoxicidad: la administración conjunta con imipenem/cilastatina puede provocar un efecto sinérgico de su respectivo efecto neurotóxicos.~~

~~Alimentos: los alimentos pueden provocar un aumento de la absorción de Ciclosporina administrada por vía oral. Se recomienda no modificar los hábitos en la dieta con el fin de evitar variaciones en las concentraciones plasmáticas (formas convencionales). Los alimentos no alteran significativamente la absorción de la forma emulsificada, por lo que no son necesarias restricciones dietéticas para estas preparaciones, exceptuando sí, que no debe administrarse con zumo de pomelo o de uva.~~

**Reacciones Adversas:**

~~Los efectos adversos más frecuentes se producen a nivel renal (25-75%), son dosis dependiente y reversibles. Se presentan frecuentemente:~~

~~Nefrotoxicidad (lesiones tubulares, trombosis glomerular, aparición de megamitocondrias, depósitos microscópicos de Ciclosporina), hipertensión, hipertricosis, hiperplasia gingival, fatiga, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, alteraciones hepáticas, sensación de quemazón en manos y pies (durante las primeras semanas de tratamiento). Ocasionalmente: erupciones exantemáticas, anemia, hiperkalemia, hipomagnesemia, aumento de peso, edema, pancreatitis, hiperlipidemia, parestesia, convulsiones, dismenorrea, amenorrea.~~

~~Rara vez: calambres musculares, debilidad muscular y miopatía.~~

~~Riesgo aparición de infecciones producidas por gérmenes oportunistas (menos frecuentes que con otras terapias inmunosupresoras). Se ha observado el desarrollo de tumores y alteraciones linfoproliferativas, de los cuales un 1.5% presentaron algún tipo de~~

## FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

EQUORAL SOLUCIÓN ORAL 100 mg/mL  
CICLOSPORINA A

~~malignización, las más frecuentes fueron las cutáneas (sarcoma de Kaposi, carcinoma basal); la incidencia total de linfomas fue de 0.3%.~~

**Información Toxicológica:****Sobredosis:**

~~Se manifiesta por trastornos pasajeros renales y hepáticos, que mejoran con la eliminación del fármaco. Tratamiento: provocar la emesis si la ingestión ha sido antes de dos horas. Instaurar las medidas de soporte generales y el tratamiento sintomático para el caso.~~

**6. DATOS FARMACÉUTICOS**Conservación

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Almacenar a no más de 25°C. No refrigerar.

La solución puede presentar leve turbidez a temperaturas inferiores a 15°C, que desaparece a temperatura ambiente (25°C). Cualquier turbidez presentada, no afecta la eficacia ni la dosis del producto. No almacenar en lugares fríos. Una vez abierto el frasco, el producto es estable 2 meses.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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**

Importado por LABORATORIO CHILE S.A. Maratón N° 1315, Ñuñoa, Santiago- Chile.  
Distribuido por DHL Supply Chain Chile S.A. Av. Boulevard Poniente N° 1313, Edificio 11, Módulo 8 y 15. Enea Poniente, Pudahuel, Santiago -Chile.