CICLOSPORINA
BIOETHIC PHARMA

FORMA FARMACÉUTICA Y PRESENTACION
Cápsulas blanda
Caja conteniendo 50 cápsulas blandas.
USO ORAL – USO EN ADULTOS Y PEDIÁTRICO

COMPOSICIONES
Cada cápsula de gelatina blanda de CICLOSPORINA 100 mg para microemulsión contiene:
Ciclosporina .... 100 mg
Excipiente* q.s.p. .... 1 cápsula
*(aceite de ricino hidrogenado etoxilado, alcohol etílico, éter dietilenglicol monoetílico, macrogol 6 ésteres, acetato de racealfatocoferol), gelatina, óxido de hierro negro, propilenglicol, glicerol, dióxido de titanio, agua purificada.

INFORMACION PARA LOS PACIENTES
• Lea este texto cuidadosamente antes de comenzar a tomar este medicamento. Este texto le informa sobre las propiedades de este medicamento y como utilizarlo, pero no reemplazan a las instrucciones de su médico. Si usted tiene alguna duda, o esta inseguro con respecto a algo, consulte con su médico.
• Este medicamento es utilizado luego de un trasplante de riñón, hígado, páncreas, corazón, pulmón o médula ósea. Ha sido demostrado que inhibe las reacciones del organismo contra los tejidos "extraños", para prevenir el rechazo y garantizar el funcionamiento adecuado del órgano o médula ósea trasplantada. Este medicamento también es utilizado para el tratamiento de algunas formas de uveítis posterior (enfermedad inflamatoria de una de las capas internas del ojo), síndrome nefrótico, artritis reumatoidea activa severa y psoriasis severa.
• Las cápsulas de gelatina blanda para microemulsión deben ser almacenadas a temperaturas que no excedan los 30ºC.
• Mantenga las cápsulas en el blíster hasta el momento de utilizarlas, es decir, cubiertas con la lámina de aluminio.
• El número de lote y la fecha de fabricación y la validez de este medicamento están impresos en el cartucho. Mantener a temperatura ambiente (15ºC a 30ºC). Proteger de la luz y mantener en un lugar seco.
• El producto no debe ser utilizado una vez que haya vencido el plazo de validez, ya que el producto vencido puede no producir el efecto esperado.
• Informe a su médico en caso de quedar embarazada durante el tratamiento o una vez terminado el tratamiento.
• Informe a su médico si está dando de mamar.
• Siga las indicaciones de su médico, respetando siempre los horarios, las dosis y la duración del tratamiento.
• Las cápsulas de este producto poseen un olor característico, esto no debe causar ninguna preocupación, pues es normal. Deben ser deglutidas enteras, con agua.
• No utilice el medicamento si el lacre de aluminio está abierto o si ha sido eliminado. El médico le prescribirá la forma más adecuada según su condición, le dará instrucciones precisas sobre la posología y sobre cuando tomar el medicamento. El éxito de su tratamiento depende mucho del cuidado que usted ponga en seguir estrictamente las instrucciones médicas. En caso de tener dudas consulte con su médico. Tome el medicamento exactamente como prescrito. Nunca altere la posología por cuenta propia. No deje de tomar el medicamento, a no ser que sea por indicación médica. Si usted olvida tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde, a no ser que esté muy próximo (menos de 4 horas) de la siguiente dosis.
• No interrumpir el tratamiento sin conocimiento de su médico.
• El tratamiento con este medicamento puede durar meses o años.
• Informe a su médico sobre la aparición de reacciones adversas. Los efectos colaterales más comunes son pérdida del apetito, náuseas, temblor en las manos, hinchazón de las encías, aumento del crecimiento de pelos finos del cuerpo o del rostro. Como estos efectos no son graves y generalmente desaparecen cuando se reduce la posología, no deben causar preocupación. En caso que desarrolle alguno de ellos, informe inmediatamente a su médico en la próxima consulta regular.
• La ciclosporina en exceso puede alterar el funcionamiento de los riñones o del hígado, siendo muy importante seguir todas las evaluaciones solicitadas por el médico. En el caso que ocurran infecciones (fiebre, dolor de garganta, gripe, furúnculos, etc.) o indisposiciones, su médico debe ser informado inmediatamente.

TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
• La ingestión concomitante con otros medicamentos (ver interacciones medicamentosas) pueden reducir o aumentar la eficacia y la tolerancia. No tome ningún otro medicamento sin orientación de su médico.
• Informe a su médico sobre cualquier medicamento que esté utilizando, antes del inicio o durante el tratamiento.
• No amamante a su hijo cuando esté utilizando este medicamento.

NO UTILICE EL MEDICAMENTO SIN CONOCIMIENTO DE SU MEDICO. PUEDE SER PELIGROSO PARA SU SALUD

INFORMACIONES TÉCNICAS
Características
La ciclosporina (también conocida como cliclosporina A) es un polipéptido cíclico que contiene 11 aminoácidos. Posee la fórmula molecular $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ y un peso molecular de 1202,6. La ciclosporina es un polvo cristalino , fino, blanco con olor característico, soluble en metanol, etanol, acetona, éter y cloroformo, levemente soluble en agua e hidrocarbonato saturado.
Es un inmunosupresor eficaz que prolonga la supervivencia de trasplantes alogénicos de piel, corazón, riñones, páncreas, médula ósea, intestino delgado y pulmón en animales. Diversos estudios sugieren que la ciclosporina inhibe el desarrollo de reacciones mediadas por células, incluyendo inmunidad aloinjerto, hipersensibilidad cutánea tardía, encefalomielitis alérgica experimental, artritis inducida por adyuvante de Freund, reacción injerto-versus-huésped (GVHD) y también producción de anticuerpos timo dependientes. A nivel celular, inhibe la producción y liberación de linfocinas, incluyendo interleucina 2 (factor de crecimiento de las células T, TCGF). Aparentemente, la ciclosporina bloquea los linfocitos durante la fase G0 o fase G1 del ciclo celular e inhibe la liberación de linfocinas, desencadenadas por antígenos, por las células T activadas. Todas las evidencias demostraron que la ciclosporina actúa específicamente y de manera reversible sobre los linfocitos. Al contrario de los agentes citoestáticos, la ciclosporina no deprime la hematopoyesis y no tiene ningún efecto sobre la función de las células fagocitarias. Los pacientes tratados con ciclosporina para microemulsión son menos propensos a infecciones que los tratados con otro tipo de terapia inmunosupresora. Se han realizado con éxito, en humanos, trasplantes de médula ósea y de órganos sólidos, utilizando ciclosporina para microemulsión, para prevenir y tratar el rechazo y GVHD. También se constataron efectos beneficiosos de la terapia con ciclosporina para microemulsión en diversas afecciones consideradas o reconocidas como de origen autoinmune.

Farmacocinética
Este medicamento es una nueva forma farmacéutica del ingrediente activo ciclosporina, basado en el principio de microemulsión, que reduce la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos y proporciona linealidad entre la dosis y la exposición a ciclosporina con un perfil de absorción más consistente y menor influencia de la ingestión concomitante de alimentos. La formulación es un pre-concentrado para microemulsión con el cual se observó, en estudios farmacocinéticos y clínicos, que la correlación entre la concentración y la exposición a ciclosporina es mucho mayor cuando la droga es administrada como cápsula de gelatina blanda para microemulsión que como ciclosporina en la forma farmacéutica convencional. La formulación de la microemulsión ocurre en presencia de agua, tanto en la forma de bebida como de fluido gástrico: Cuando se administra este producto, se proporciona una mejora de la linealidad de la dosis en la exposición a ciclosporina (AUCb), un perfil de absorción más consistente y menor influencia de la ingestión simultánea de alimentos y del ritmo diurno, en comparación con ciclosporina en la forma farmacéutica convencional. Estas propiedades combinadas producen variaciones entre pacientes más bajas en la farmacocinética de la ciclosporina y una correlación más fuerte entre la concentración mínima y la exposición total (AUCb). Como consecuencia de estas ventajas adicionales, el horario de administración de este medicamento no necesita tener en cuenta el horario de las comidas. Además de eso, este producto produce una exposición más uniforme a la ciclosporina durante todo el día y de un día para otro, en el esquema de mantenimiento.
En comparación con la ciclosporina en su formulación farmacéutica convencional (con un pico de concentración plasmática entre 1 a 6 horas), la ciclosporina es absorbida más rápidamente y representa, en promedio, una biodisponibilidad superior al 29%. La ciclosporina se distribuye ampliamente fuera del volumen sanguíneo.
En la sangre, 33% a 47% están presentes en el plasma, 4% a 9% en los linfocitos, 5% a 12% en los granulocitos y 41% a 58% en los eritrocitos. En el plasma, aproximadamente 90% está unido a las proteínas, principalmente las lipoproteínas. La ciclosporina es extensivamente biotransformada en aproximadamente 15 metabolitos, no habiendo una vía metabólica principal única. La eliminación es principalmente vía biliar y solamente 6% de la dosis oral es excretada en la orina; solamente 0,1% es excretado en la orina, en forma original. Existe alta variabilidad de datos registrados sobre la vida media terminal de la ciclosporina, conforme al método de ensayo aplicado y la población-objetivo. La vida media terminal osciló entre 6,3 horas en voluntarios sanos y 20,4 horas en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Embriotoxicidad y Teratogenicidad
La ciclosporina no presentó evidencias mutagénicas ni teratogénicas en las pruebas adecuadas. Solamente dosis tóxicas acumuladas presentaron efectos adversos en los estudios de reproducción en ratas. En dosis tóxicas (dosis orales diarias en ratas de 30 mg/kg y en conejos de 100 mg/kg), la ciclosporina mostró ser embriotóxica y fetotóxica, indicado por un aumento pre-natal y post natal de la mortalidad y reducido aumento de peso junto con un retardo del crecimiento. En los intervalos de dosis bien toleradas (dosis orales diarias hasta17 mg/kg en ratas y hasta 30 mg/kg en conejos), la ciclosporina no presentó efectos letales embriológicos ni efectos teratogénicos. Estudios carcinogénicos fueron hechos con ratas y ratones hembra y macho. En el estudio de 78 semanas, en ratones, con dosis de 1,4 y 16 mg/kg al día, la evidencia significativa fue la presencia de linfomas linfocíticos en hembras, y la incidencia de carcinomas hepatocelulares en machos, con dosis intermedias, excedió el valor del grupo de control. En el estudio de 24 meses en ratas, con dosis diarias de 0,5, 2 y 8 mg/kg, la incidencia de adenomas de islotes pancreáticos, con dosis bajas, excedió significativamente a la del grupo de control. Los carcinomas hepatocelulares, y adenomas de los islotes pancreáticos no presentan relación con la dosis. En estudios con hembras y machos no se observaron efectos adversos sobre la fertilidad. La ciclosporina no presentó actividad mutagénica/genotóxica en el estudio de Ames, en el test V79-hgprt, en las pruebas de micronúcleos en ratones y hámster chinos, aberraciones cromosómicas en la médula ósea de hámster chinos, predominio letal en ratones, y falta de reparación de ADN en esperma de ratones tratados. Un estudio que analizó el cambio de cromátidas- hermanas (SCE – intercambio de cromátidas hermanas) inducidas por la ciclosporina, utilizando linfocitos humanos in vitro, indicó efectos positivos (esto e inducción de SCE) con concentraciones altas. Un aumento en la incidencia de neoplasias y una de las complicaciones de la inmunosupresión en receptores de órganos trasplantados. Las formas más comunes de neoplasias son los linfomas non-Hodgkin y el carcinoma de piel. El riesgo de neoplasia durante el tratamiento con ciclosporina es más que lo normal en la población saludable, más similar a la de los pacientes que recibieron otras terapias inmunosupresoras. También fue demostrado que la reducción o descontinuación de la terapia inmunosupresora puede ocasionar la regresión de las lesiones.

INDICACIONES
Este medicamento es indicado para:
1. TRASPLANTES
1.1. Trasplante de órganos sólidos
Profilaxis del rechazo del órgano en trasplantes alogénicos de riñón, hígado, corazón, corazón-pulmón combinados, pulmón o páncreas. Tratamiento del rechazo de trasplantes en pacientes que recibieron anteriormente otros agentes inmunosupresores.
1.2. Trasplante de médula ósea
Prevención del rechazo del injerto luego del trasplante de la médula ósea. Prevención o tratamiento de la reacción del injerto-versus-huésped (GVHD).
2. ENFERMEDADES AUTO-INMUNES
2.1. Uveítis endógena
Uveítis intermedia o posterior activa que afecta la visión, de etiología no infecciosa, cuando la terapia convencional no obtiene resultados o causa efectos colaterales inaceptables.
Uveítis de Behcet con crisis inflamatorias repetidas con afectación de la retina.
2.2. Síndrome nefrótico
Síndrome nefrótico esteroide-dependiente y resistente a esteroides, en adultos y niños puede ser causado por enfermedades glomerulares, como nefropatía de lesiones mínimas, glomeruloesclerosis segmentar y focal o glomerulonefritis membranosa.
Este medicamento puede ser utilizado para inducir la remisión y para mantenerla.
También puede ser utilizado para mantener la remisión inducida por el esteroide, permitiendo retirar los esteroides.
2.3. Artritis reumatoidea
Este medicamento es indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea activa grave.
2.4. Psoriasis
Este medicamento es indicado en pacientes con psoriasis grave, en los que la terapia convencional no ha sido efectiva o es inadecuada.
2.5. Dermatitis atópica
Este medicamento está indicado para pacientes con dermatitis atópica, cuando es necesaria una terapia sistémica.

CONTRAINDICACIONES
El producto está contraindicado en casos de hipersensibilidad conocida a la ciclosporina o a alguno de los demás componentes de la formulación.

PRECAUCIONES
Este medicamento sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y que puedan proporcionar un seguimiento adecuado y necesario, inclusive un examen físico completo regular, toma de presión arterial y control de los parámetros de seguridad laboratorial. Los pacientes trasplantados que están recibiendo el medicamento deben ser controlados en locales con laboratorios adecuados y recursos médicos de apoyo. El médico responsable de la terapia de mantenimiento debe recibir la información completa para el seguimiento del paciente. Cuando este medicamento es utilizado con otros agentes inmunosupresores, existe el riesgo de inmunosupresión excesiva que puede llevar al aumento de sensibilidad a infecciones y a un posible desarrollo de linfomas.
Como complicaciones frecuentes y potencialmente graves, puede ocurrir un aumento de la creatinina y de la urea sérica durante las primeras semanas de tratamiento con este medicamento. Estas alteraciones funcionales son dependientes de la dosis y reversibles, respondiendo en general a la reducción de la dosis. Durante el tratamiento prolongado, algunos pacientes pueden desarrollar alteraciones estructurales de los riñones (por ejemplo, fibrosis intersticial), que en pacientes con un trasplante renal, deben ser diferenciadas de alteraciones causadas por un rechazo crónico. Este medicamento puede también causar aumentos dosis-dependientes y reversibles de la bilirrubina sérica y, ocasionalmente, de las enzimas hepáticas. El cuidadoso monitoreo de los parámetros adecuados para evaluar la función hepática y renal es necesario. Valores anormales pueden requerir la reducción de la dosis. Para monitorear los niveles de ciclosporina en sangre total, se debe dar preferencia al uso de un anticuerpo monoclonal específico (medida de la droga original), aunque se puede igualmente utilizar el método HPLC que también cuantifica la droga original. Cuando se utiliza plasma o suero, se debe seguir un protocolo de separación del patrón (tiempo y temperatura).
Para el control inicial de los pacientes con trasplante hepático, se debe utilizar un anticuerpo monoclonal específico o realizar determinaciones paralelas, utilizando un anticuerpo monoclonal específico y un anticuerpo monoclonal no específico para garantizar una posología que proporciona inmunosupresión adecuada. Se debe recordar también que la concentración de ciclosporina en la sangre, plasma o suero es apenas uno de los muchos factores que contribuyen al estado clínico de los pacientes. Los resultados, por lo tanto, servirán solamente como orientación para la terapia, en el contexto de otros parámetros laboratoriales y clínicos. Es necesario un control regular de la presión arterial durante el tratamiento con ciclosporina, en el caso de desarrollar hipertensión, se debe instituir un tratamiento hipertensivo adecuado. Como en algunas raras ocasiones se observó que la ciclosporina induce un leve aumento reversible de los lípidos sanguíneos, se aconseja la realización de determinaciones de lípidos antes del tratamiento y después del primer mes de terapia.
En el caso que se observe un aumento de los lípidos, se debe considerar la reducción de la dosis y/o restricción de grasas en la dieta. Los pacientes bajo tratamiento con este medicamento deben evitar la ingestión de dietas con alto tenor de potasio y no deben ser tratados con medicamentos que contengan potasio o diuréticos ahorradores de potasio. Como ocasionalmente la ciclosporina causa hipercalcemia o puede agravar la hipercalcemia pre-existente, se recomienda un control del potasio sérico, especialmente en los pacientes con disfunción renal acentuada.
Es necesario tener cuidado al tratar pacientes con hiperuricemia. Durante el tratamiento con ciclosporina la vacunación puede ser menos eficaz; por ello, se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas. Este medicamento debe ser mantenido fuera del alcance de los niños.

USO DURANTE EL EMBARAZO: La ciclosporina no es teratogénica en animales. Hasta el momento, la experiencia con ciclosporina para microemulsión en mujeres embarazas es aún limitada. Los datos disponibles de receptores de órganos trasplantados indican que, comparado con la terapia tradicional, el tratamiento con ciclosporina para microemulsión no aumentó el riesgo de efectos adversos en el curso de, o el resultado del embarazo. Hasta la fecha no se cuenta con estudios adecuados y bien controlados con mujeres embarazadas, y por lo tanto, la ciclosporina para microemulsión solamente debe ser utilizada durante el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto.

EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR VEHÍCULOS Y/U OPERAR MAQUINARIAS: No existen reportes que este medicamento afecte la capacidad de conducir vehículos y/u operar maquinarias.

USO EN LACTANTES: La ciclosporina pasa a la leche materna. Las mujeres que estén en tratamiento con este medicamento no deben amamantar a sus niños.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
Se debe tener cuidado al utilizar la ciclosporina con compuestos reconocidos como nefrotóxicos, tales como aminoglucósidos, anfotericina B, ciprofloxacina, o melfalana y la trimetoprima.
Como los medicamentos antiinflamatorios no esteroidales pueden de por sí tener un efecto adverso sobre la función renal, la adición de esas drogas a la terapia con este medicamento o a un aumento de su posología debe inicialmente ser acompañado por controles rigurosos de la función renal. Si durante la terapia con ciclosporina se inicia el uso de diclofenac, se debe utilizar inicialmente una dosis de diclofenac próxima a la dosis inferior de los límites terapéuticos. Este medicamento puede acentuar el potencial de lovastatina y de la colchicina de inducir la toxicidad muscular, inclusive dolor muscular y debilidad. El uso simultáneo de estas drogas con ciclosporina debe ser considerado cuidadosamente. Se sabe que varios agentes aumentan o disminuyen las concentraciones plasmáticas o sanguíneas de la ciclosporina por inhibición competitiva o inducción de enzimas hepáticas involucradas en el metabolismo y la excreción de ciclosporina, particularmente del citocromo P450.
Los agentes que aumentan las concentraciones plasmáticas o sanguíneas de la ciclosporina comprenden el ketoconazol, algunos antibióticos macrólidos, como la eritromicina y la josamicina, la doxicilina, los anticonceptivos orales, la propafenona y algunos bloqueadores de los canales del calcio, como diltiazem, la nicardipina y verapamil. Como la nifedipina puede causar hiperplasia de la encía, se recomienda evitar el uso denifedipina en pacientes que desarrollan hipertrofia de la encía bajo tratamiento con ciclosporina. Las sustancias que disminuyen la concentración sérica o sanguínea de la ciclosporina son los barbitúricos, la carbamazepina, la fenitoina, el metamizol, la rifampicina, la nafcilina, la sulfadimidina, preparados con "hypericum perforatum" (también llamada hierba de St.Johns) y la trimetoprima por vía intravenosa (no por vía oral).
Si no es posible evitar la administración combinada, es esencial monitorear la concentración plasmática de la ciclosporina y efectuar modificaciones adecuadas de la posología de este medicamento.
Se ha comprobado que la ciclosporina para microemulsión reduce la depuración de la prednisolona y que dosis altas de metilprednisolona aumentan las concentraciones sanguíneas de la ciclosporina.

INTERACCIONES CON ALIMENTOS
Los estudios científicos indican los siguientes casos:
En pacientes con trasplante de corazón, los niveles de ciclosporina aumentaron cuando esta fue administrada con leche, comparado con jugos de fruta.
En pacientes con trasplante de riñones, se reportó que grandes cantidades de bebidas alcohólicas contribuyen a aumentar el nivel de ciclosporina. La administración concomitante de ciclosporina con alimentos puede alterar la absorción de ciclosporina. La administración concomitante de ciclosporina y jugo de pomelo puede aumentar la concentración sérica de ciclosporina o de su metabolito, y de esta manera, aumentar el riesgo de toxicidad de la ciclosporina.

REACCIONES ADVERSAS / EFECTOS COLATERALES
Los efectos colaterales son generalmente dependientes de la dosis y responden a la reducción de la misma. Los efectos más observados son hipertricosis, temblores, trastornos de la función renal (ver precauciones), hipertensión (particularmente en pacientes con trasplante de corazón), disfunción hepática, fatiga, hipertrofia gingival, trastornos gastrointestinales (anorexia, náuseas, dolor abdominal y diarrea) y sensación de ardor en las manos y los pies (durante la primera semana de tratamiento). Ocasionalmente pueden ocurrir cefaleas, erupciones cutáneas de origen posiblemente alérgico, anemia leve, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, aumento de peso, edema, pancreatitis, parestesia, convulsiones, dismenorrea o amenorrea reversibles.
Ha habido reportes de calambres musculares, debilidad muscular o miopatía. Especialmente en pacientes con trasplante de hígado, se han descrito señales de encefalopatía, perturbaciones de la visión, y del movimiento, perjuicio de la conciencia. Aún se debe establecer si estas alteraciones son causadas por la ciclosporina para microemulsión, por la dolencia subyacente o por otras afecciones. En casos raros fue observada trombocitopenia, asociada en algunos pacientes a una anemia hemolítica microangiopática e insuficiencia renal (síndrome hemolítico urémico). Se han desarrollado tumores malignos y disturbios linfoproliferativos, sin embargo, su incidencia y distribución son semejantes a las que ocurren en pacientes bajo terapia inmunosupresora convencional.

ALTERACIONES EN LOS ANÁLISIS DE LABORATORIO
No se han descrito en la literatura alteraciones de exámenes laboratoriales por el uso de ciclosporina.

POSOLOGIA Y ADMINISTRACION
1. TRASPLANTES
Nota: Las dosis diarias de este medicamento deben ser siempre administradas divididas en dos dosis. Los límites de dosis detallados más abajo para la administración oral sirven solo como guía. Es necesario el control rutinario de los niveles sanguíneos de ciclosporina; este control puede ser realizado por el método RIA, basado en anticuerpos monoclonales. Los resultados obtenidos servirán como guía para la determinación de la posología renal requerida por determinados pacientes, a fin de alcanzar las concentraciones deseadas.
1.1. Trasplantes de órganos sólidos
Inicialmente se debe administrar una dosis oral de 10 a 15 mg/kg, 12 horas antes de la cirugía. Esa dosis diaria debe ser mantenida durante una a dos semanas después de la cirugía y, luego, debe ser reducida gradualmente, de acuerdo a los niveles sanguíneos, hasta obtener una dosis de mantenimiento de aproximadamente 2 a 6 mg/kg. Cuando este medicamento es administrado con otros inmunosupresores (por ejemplo, con corticosteroides o como parte de una terapia medicamentosa triple o cuádruple) dosis diarias menores (3 a 6 mg/kg, por vía oral para el tratamiento inicial) pueden ser utilizadas.
1.2. Trasplante de médula ósea
Si este medicamento es utilizado para iniciar la terapia, la dosis recomendada es de 12,5 a 15 mg/kg/día, dividida en dos dosis, iniciando el tratamiento la víspera del trasplante. Dosis orales más elevadas de ciclosporina pueden ser necesarias en presencia de trastornos gastrointestinales que pueden disminuir la absorción del fármaco.
La terapia oral de mantenimiento con este medicamento es de aproximadamente 12,5 mg/kg/día, dividida en dos dosis. La terapia de mantenimiento debe continuar durante por lo menos 3 meses (de preferencia por 6 meses) antes de disminuir la dosis gradualmente hasta llegar a cero, aproximadamente un año después del trasplante. En algunos pacientes ocurre GVHD, luego de la interrupción del tratamiento con este medicamento. Esos casos, generalmente responden favorablemente a la reintroducción de la terapia. Se deben utilizar dosis bajas de este medicamento para tratar GVHD crónica de naturaleza leve.
2. ENFERMEDADES AUTOINMUNES
Nota- Las dosis diarias de este medicamento deben ser administradas en dos dosis divididas.
2.1. Uveítis endógena
Uveítis intermedia o posterior activa que afecta la visión, de etiología no infecciosa, cuando la terapia convencional no da resultado o causa efectos colaterales inaceptables.
Uveítis de Behcet con crisis inflamatorias repetidas con afectación de la retina.
Sobre la "Administración", "Contraindicaciones", "Precauciones", "Interacciones", "Reacciones adversas" y "Sobredosis" consulte con las secciones correspondientes en "trasplantes".
Posología
Para inducir la remisión se recomienda que la dosis inicial de 5 mg/kg/día sea administrada vía oral, en dos dosis divididas, hasta que se obtenga la remisión de la inflamación y mejore la agudeza visual. Se puede aumentar la dosis hasta 7 mg/kg/día en casos refractarios, por un periodo de tiempo limitado. Para alcanzar la remisión inicial o neutralizar la crisis inflamatorias oculares se puede aumentar el tratamiento con corticosteroides sistémicos, con dosis diarias de 0,2 mg/kg a 0,6 mg/kg de prednisona o su equivalente, en caso que este medicamento aislado no controle suficientemente la situación. En el tratamiento de manutención se debe reducir la dosis lentamente, hasta el nivel eficaz más bajo, que durante la fase de remisión no debe exceder la dosis de 5 mg/kg/día.
Advertencia
Como la ciclosporina puede perjudicar la función renal, solamente los pacientes con función renal normal deben ser tratados con este medicamento. Es necesario evaluar frecuentemente la función renal y reducir la dosis de este medicamento en 25% a 50%, cuando la creatinina sérica aumenta más del 30% en relación al valor inicial, en más de una medición. Estas recomendaciones aplican también si los valores del paciente aún están dentro de los límites normales de laboratorio.
2.2. Síndrome Nefrótico
Síndrome nefrótico, esteroide dependiente y resistente a esteroides, en adultos y niños puede ser causado por enfermedades glomerulares, como nefropatía de lesiones mínimas, glomeruloesclerosis segmental y focal o glomerulonefritis membranosa.
Este medicamento puede ser utilizado para inducir remisiones y para mantenerlas. También puede ser utilizado para mantener la remisión inducida por el esteroide, permitiendo la retirada de los esteroides. Sobre "Administración", "Contraindicaciones" "Precauciones", "Interacciones", "Reacciones Adversas" y "Sobredosis" consulte con las secciones correspondientes en "Trasplantes".
Posología
Para inducir la remisión, la dosis diaria recomendada, administrada en 2 dosis orales divididas, es de 5 mg/kg para adultos y de 6 mg/kg para niños si, con excepción de proteinuria, la función renal es normal; en pacientes con función renal alterada, la dosis inicial no debe exceder 2,5 mg/kg al día: "Una combinación de ciclosporina con dosis bajas de corticosteroides orales es recomendada si el efecto de este medicamento aislado no es satisfactorio, especialmente en pacientes resistentes a los esteroides. En ausencia de eficacia luego de 3 meses de terapia, el tratamiento con este medicamento debe ser descontinuado. Las dosis deben ser ajustadas individualmente, de acuerdo con la eficacia (proteinuria) y la seguridad (principalmente la creatinina sérica), pero no deben exceder 5 mg/kg/día en adultos y 6 mg/kg/día en niños. Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ser reducida gradualmente, hasta la menor dosis efectiva.
Advertencia
Como la ciclosporina puede alterar la función renal, es necesario evaluar frecuentemente la función renal y reducir la dosis de 25% a 50% cuando la creatinina sérica aumenta más del 30% en relación al valor inicial. Los pacientes con función renal inicial anormal deben ser tratados inicialmente con 2,5 mg/kg/día administrados cuidadosamente. En algunos pacientes, puede ser difícil detectar la disfunción renal inducida por la ciclosporina, en virtud de las alteraciones de la función renal relacionada
con el mismo síndrome nefrótico. Esto explica porque, en raras ocasiones, fueron observadas alteraciones renales estructurales asociadas con este medicamento, sin aumentos de la creatinina sérica. Se debe considerar la realización de una biopsia renal en pacientes con nefropatía de lesiones mínimas esteroide-dependientes, pues en el tratamiento con inmunosupresores (inclusive este medicamento), se han reportado, ocasionalmente la ocurrencia de procesos malignos (inclusive linfomas de Hodgkin).
2.3. Artritis Reumatoidea
Este medicamento está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoidea activa grave. Sobre "Administración", "Contraindicaciones", "Precauciones", "Interacciones", "Reacciones Adversas" y "Sobredosis" consulte las secciones correspondientes en "Trasplantes".
Posología
Durante las 6 primeras semanas de tratamiento, la dosis recomendada es de 3 mg/kg/día administrados por vía oral en dos dosis divididas. Si el efecto fuera insuficiente, la dosis diaria puede entonces ser aumentada gradualmente, conforme a la tolerancia (vea en "Advertencia"), pero no debe exceder los 5 mg/kg.
Para obtener la eficacia plena son necesarias hasta 12 semanas de terapia con este medicamento. Para el tratamiento de mantenimiento la dosis debe ser ajustada individualmente de acuerdo a la tolerancia.
Este medicamento puede ser administrado en combinación con corticosteroides en dosis bajas y/o con antiinflamatorios no esteroidales. Este medicamento puede ser combinado con bajas dosis semanales de metotrexato en pacientes que presentan una respuesta insuficiente al metotrexato en forma aislada, usando inicialmente 2,5 mg/kg de ciclosporina en dos dosis diarias divididas, con la opción de aumentar la dosis, conforme a la tolerancia.
Advertencia
Los pacientes con función renal anormal, hipertensión no controlada, infecciones no controladas o cualquier tipo de proceso maligno no deben recibir ciclosporina. Como la ciclosporina puede alterar la función renal, se debe establecer un nivel inicial confiable de creatinina sérica, realizando por lo menos dos determinaciones antes del tratamiento. La creatinina sérica debe ser monitoreada a intervalos de 2 semanas durante los 3 primeros meses de tratamiento, y a partir de ahí, una vez al mes. Luego de 6 meses de terapia, es necesario determinar la creatinina sérica cada 4 a 8 semanas, dependiendo de la estabilidad de la enfermedad, de su medicación conjunta y de enfermedades concomitantes. Son necesarios análisis más frecuentes cuando la dosis de ciclosporina es aumentada o el tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroidales fuera iniciado o su posología fuera aumentada. Si la creatinina sérica permanece aumentada en más del 30% por encima del valor inicial, en más de una determinación, la posología de este medicamento debe ser reducida. Si la creatinina sérica aumenta 50%, es obligatoria la reducción de la posología en 50%. Esas recomendaciones aplican también si los valores del paciente están dentro de los límites normales de laboratorio. Si la reducción de la dosis no tiene éxito en la reducción de los niveles en un mes, el tratamiento con este medicamento debe ser interrumpido. La interrupción del tratamiento puede también ser necesaria si la hipertensión desarrollada durante el tratamiento con este medicamento no puede ser controlada por medio de una terapia hipertensiva adecuada. Como ocurre con otros tratamientos inmunosupresivos prolongados, se debe tener en cuenta el aumento del riesgo de enfermedades linfoproliferativas. Se debe tener cuidado especial cuando este medicamento es utilizado en combinación con metotrexato.
2.4. Psoriasis
Este medicamento es indicado a pacientes con psoriasis grave, en los que la terapia convencional es ineficaz o inadecuada. Sobre "Administración", "Contraindicaciones", "Precauciones", "Interacciones", "Reacciones Adversas" y "Sobredosis" consulte las secciones correspondientes en "Trasplantes".
Posología
En virtud de la variabilidad de la psoriasis, el tratamiento debe ser individualizado. Para inducir la remisión, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg/día en dos dosis orales divididas. Si no hay mejora luego de un mes, la dosis diaria puede ser aumentada gradualmente, pero no debe exceder 5 mg/kg/día. El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que no obtengan una respuesta suficiente de las lesiones psoriáticas en el plazo de 6 semanas, con la posología de 5 mg/kg/día o cuando la dosis eficaz no fuera compatible con las normas de seguridad establecidas (vea "advertencia"). Las dosis iniciales de 5 mg/kg/día son justificadas en pacientes cuya afectación requiere una mejora rápida. Una vez obtenida la respuesta satisfactoria, se puede descontinuar este medicamento y las recaídas posteriores deben ser controladas con reintroducción de este medicamento en la dosis efectiva anterior.
En algunos pacientes, puede ser necesaria una terapia de mantenimiento continuo.
Para un tratamiento de mantenimiento las dosis deben ser tituladas individualmente al nivel efectivo más bajo y no deben exceder 5 mg/kg/día.
Advertencia
Los pacientes con función renal anormal, hipertensión no controlada, infecciones no controladas o cualquier tipo de proceso maligno (ver más abajo) no deben recibir este medicamento. Como ciclosporina puede perjudicar la función renal, se debe establecer un nivel inicial confiable de creatinina sérica, a través de por lo menos dos determinaciones antes del tratamiento, y se debe controlar la creatinina sérica a intervalos de 2 semanas durante los 3 primeros meses de terapia. Posteriormente, si la creatinina permanece estable, las determinaciones deberán realizarse mensualmente. Si la creatinina sérica aumenta o permanece estable, las determinaciones deben realizarse mensualmente.
Si la creatinina sérica aumenta o permanece por encima de 30% del valor inicial, en más de una determinación, la posología de este medicamento deberá ser reducida en 25% a 50%. Estas recomendaciones se aplican también si los valores de los pacientes aún están dentro de los límites normales de laboratorio. Si la reducción de la dosis no tuviera éxito en el lapso de un mes, el tratamiento con este medicamento deberá ser descontinuado.
Se recomienda igualmente descontinuar la terapia con este medicamento en caso de desarrollar una hipertensión, durante el tratamiento con ciclosporina que no puede ser controlada con una terapia adecuada. Los pacientes de la tercera edad deben ser tratados solamente en presencia de psoriasis incapacitante y la función renal debe ser controlada con cuidado especial. Se ha reportado el desarrollo de procesos malignos (en particular en la piel) en pacientes psoriáticos en tratamiento con ciclosporina, así como con otros tratamientos inmunosupresores convencionales. Las lesiones cutáneas no típicas de la psoriasis, pero que se sospechan que son malignas o pre-malignas, deben ser sometidas a biopsia, antes de iniciar el tratamiento con este medicamento. Pacientes con alteraciones malignas o pre-malignas de piel deben ser tratados con ciclosporina solamente luego del tratamiento adecuado de esas lesiones y si no hubiera otra opción adecuada de terapia.
En algunos pacientes psoriáticos tratados con ciclosporina para microemulsión ocurrieron trastornos linfoproliferativos. Estos respondieron a la inmediata suspensión del medicamento (ver también la sección "reacciones adversas" en trasplantes). Los pacientes tratados con este medicamento no deben recibir simultáneamente radiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.
2.5. Dermatitis atópica
Este medicamento es indicado para pacientes con dermatitis atópica grave, cuando es necesaria una terapia sistémica. Sobre "Administración", "Contraindicaciones", "Precauciones", "Interacciones", "Reacciones Adversas" y "Sobredosis" consulte las secciones correspondientes en "Trasplantes".
Posología
En virtud de la gran variabilidad de esta afección, el tratamiento debe ser individualizado. La variación en la dosis recomendada es de 2,5 a 5 mg/kg/día en dos dosis orales divididas. Si una dosis inicial de 2,5 mg/kg/día no alcanza una respuesta satisfactoria en dos semanas de terapia, la dosis diaria puede ser rápidamente aumentada a 5 mg/kg/día, como máximo. En casos muy graves, es más probable que ocurra un control adecuado de la dolencia con dosis iniciales de 5 mg/kg al día. Una vez obtenida la respuesta satisfactoria, la dosis debe ser reducida gradualmente y, si es posible, este medicamento debe ser descontinuado. Recaídas pueden ser controladas con un tratamiento adicional con este medicamento. Aunque 8 semanas de tratamiento pueden ser suficientes para obtener la remisión, se ha demostrado que la eficacia y la buena tolerancia de la terapia puede ser de hasta un año, siempre que se sigan las normas de monitoreo.
Advertencias y precauciones especiales:
Los pacientes con función renal anormal, hipertensión no controlada, infecciones no controladas o cualquier tipo de proceso maligno no deben recibir ciclosporina. Como la ciclosporina puede perjudicar la función renal se debe establecer un nivel básico confiable de creatinina sérica a través de por lo menos dos determinaciones antes del tratamiento, y se debe controlar la creatinina sérica en intervalos de dos semanas, durante los tres primeros meses de terapia. A partir de ahí, si la creatinina permanece estable, las determinaciones deben ser hechas a intervalos mensuales. Si la creatinina sérica aumenta y permanece en un valor de más del 30% por encima del valor inicial en más de una determinación, la posología de este medicamento debe ser reducida en 25% a 50%. Estas recomendaciones se aplican igualmente a los valores de pacientes que están dentro de los niveles laboratoriales normales. Si una reducción de la dosis no tuviera éxito en la reducción de los niveles de creatinina en un lapso de un mes, el tratamiento con este medicamento debe ser descontinuado. Se recomienda también la interrupción del tratamiento con este medicamento en caso que se desarrolle una hipertensión durante el tratamiento con este medicamento y si no puede ser controlada con una terapia apropiada. Como hasta la fecha la experiencia con ciclosporina en niños con dermatitis atópica aún es limitada, no se recomienda el uso en esta población. En los pacientes de la tercera edad tratados en presencia de dermatitis atópica incapacitante, la función renal debe ser monitoreada con cuidado especial. Una linfadenopatía benigna está comúnmente asociada con rubores en la dermatitis atópica e invariablemente desaparece de manera espontánea con una mejora general de la dolencia.
Una linfadenopatía observada durante el tratamiento con ciclosporina debe ser regularmente controlada. Una linfadenopatía persistente, a pesar de mejorar la actividad de la dolencia debe ser examinada por biopsia, como medida de precaución para asegurar la ausencia de linfoma. Se debe esperar que las infecciones por herpes simple activo desaparezcan antes de iniciar el tratamiento con este medicamento; pero si ocurren durante el tratamiento no es razón necesaria para descontinuar el uso del medicamento, a menos que la infección sea grave. Las infecciones cutáneas por Staphilococcus Aureus no son contraindicación absoluta para la terapia con este medicamento, pero deben ser controladas con antibacterianos adecuados. La eritromicina oral, que tiene un potencial de elevar la concentración plasmática de la ciclosporina (ver "interacciones" en "trasplantes") debe ser evitada o si no hubiera otra alternativa se recomienda controlar atentamente los niveles plasmáticos de la ciclosporina, la función renal y los efectos colaterales de la ciclosporina. En virtud del riesgo potencial de neoplasia de piel, los pacientes tratados con este medicamento deben ser advertidos para evitar exposición excesiva al sol sin protección y no deben recibir simultáneamente radiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

INSTRUCCIONES DE USO
Las cápsulas de gelatina blanda para microemulsión deben ser ingeridas enteras con agua.

SOBREDOSIS
Un DL50 oral de ciclosporina s de 2329 mg/kg en ratones, 1480 mg/kg en ratas y >1000 mg/kg en conejos.
Existe poca experiencia sobre una sobredosis aguda con ciclosporina. Puede ocurrir disfunción renal, que debe desaparecer al descontinuar el medicamento. Si son indicadas, se deben adoptar medidas generales de apoyo. La eliminación sólo puede ser conseguida por medio de medidas no específicas, inclusive lavado gástrico, ya que la ciclosporina no es dializable en cantidades significativas y no es bien eliminada por hemoperfusión con carbón.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Centro de Toxicología Nacional Emergencias Medicas. Av Gral Santos y FR Moreno. Asunción Tel 204 800

PACIENTES DE LA TERCERA EDAD
No se cuenta con reportes en la literatura que indiquen recomendaciones específicas o advertencias sobre el uso de este medicamento en pacientes de la tercera edad.

VENTA BAJO RECETA
Reg. MS: Nº 1.0583.0234

GERMED FARMACÊUTICA LTDA.
Rod. Jornalista F.A. Proença, Km 08
Barrio Chácara Assay
Hortolândia/SP – CEP 13186-901
CNPJ: 45.992.062/0001-65 – INDUSTRIA BRASILERA
Importado y Distribuido por: Bioethic Pharma S.A.
Tacuary Nº 221 esq. E ligio Ayala.- Asunción.- Tel 021492032/4
Regente: QF Andrea Paciello Reg Prof Nº 4637
Venta autorizada por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria del MSP y BS
Ciclosporina 100mg. Reg. Sant. Nº 20475-02-EF