

CICLOIMMUN

Ciclosporina

FORMA FARMACÉUTICA Y PRESENTACION

Cicloimmun solución oral conteniendo 100mg/mL de ciclosporina.

Caja conteniendo 1 frasco x 50mL + jeringa dosificada.

Uso: Oral

Uso Adulto y Pediátrico

COMPOSICIÓN

Cada mL de la solución contiene:

Ciclosporina..... 100mg

vehículo*c.s.p.....1mL

*Alcoholétilico,éter dietilenglicol monoétilico, macrogol ésteres, acetato de tocoferol, aceite de ricina.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

I - INFORMACIONES TÉCNICAS

1. FARMACOLOGIA/MECANISMO DE ACCION/FARMACOCINETICA

MECANISMO DE ACCION

La Ciclosporina (también conocida como ciclosporina A) es un polipeptido cíclico que contiene 11 aminoácidos.

Es un inmunosupresor eficaz que prolonga la sobrevida de trasplantes allogénicos de piel, corazón, riñones, páncreas, medula ósea, intestino delgado y pulmón en animales. Diversos estudios sugieren que la ciclosporina inhibe el desenvolvimiento de las reacciones medidas por células, incluyendo inmunidad a los injertos, hipersensibilidad cutánea tardía, encefalomielitis alérgica experimental, artritis por coadyuvante de Freund, reacción injerto contra huésped (GVHD) y también producción de anticuerpos tipo dependientes. A nivel celular, inhibe la producción y la liberación de linfocinas, incluyendo la interleucina 2 (factor de crecimiento de células T, TCGF). Al parecer, 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 demuestran que la ciclosporina actúa específicamente y de manera reversible en los linfocitos. Al contrario de los agentes citostáticos, la ciclosporina no suprime la hematopoyesis y no tiene ningún efecto sobre la función de las células fagocitarias. Los pacientes tratados con ciclosporina son menos propensos a infecciones que aquellos tratados con otro tipo de terapia inmunosupresora. Se llevaron a cabo con éxito, en seres humanos, trasplantes de medula ósea y de órganos sólidos, usando ciclosporina para prevenir y tratar el rechazo y la GVHD. Fueron también constatados efectos benéficos de la terapia con ciclosporina en diversas afecciones consideradas o reconocidas como de auto-inmunes. La ciclosporina (también conocida como ciclosporina A) es un polipeptido cíclico que contiene 11 aminoácidos. Es un inmunosupresor eficaz que prolonga la sobrevida de trasplantes allogénicos de piel, corazón, riñones, páncreas, medula ósea, intestino delgado y pulmón en animales. Diversos estudios sugieren que la ciclosporina inhibe el desarrollo de las reacciones medidas por células, incluyendo inmunidad a los injertos, hipersensibilidad cutánea tardía, encefalomielitis alérgica experimental, artritis por coadyuvante de Freund, reacción injerto contra huésped (GVHD) y también producción de anticuerpos tipo dependientes. A nivel celular, inhibe la producción y la liberación de linfocinas, incluyendo la interleucina 2 (factor de crecimiento de células T, TCGF). Al parecer, 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 demuestran que la ciclosporina actúa específicamente y de manera reversible en los linfocitos. Al contrario de los agentes citostáticos, la ciclosporina no suprime la hematopoyesis y no tiene ningún efecto sobre la función de las células fagocitarias. Los pacientes tratados con ciclosporina son menos propensos a infecciones que aquellos tratados con otro tipo de terapia inmunosupresora. Se llevaron a cabo con éxito, en seres humanos, trasplantes de medula ósea y de órganos sólidos, usando ciclosporina para prevenir y tratar el rechazo y la GVHD. Fueron también constatados efectos benéficos de la terapia con ciclosporina en diversas afecciones consideradas o reconocidas como de auto-inmunes.

FARMACOCINETICA

CICLOIMMUN es una nueva forma farmacéutica del ingrediente activo ciclosporina, basada en el principio de micro-emulsión, que reduce la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos y proporciona linealidad entre la dosis y la exposición a la ciclosporina, con un perfil de absorción más consistente y de menor influencia con la ingesta concomitante de alimentos. La formación de la micro-emulsión ocurre en la presencia de agua, tanto en la forma de bebida como en el fluido gástrico. Cuando se administra se proporciona mejoría de la linealidad de la dosis en la exposición a la ciclosporina (AUCb), un perfil de absorción más consistente y menos influencia de la ingesta simultánea de alimentos y del ritmo diurno, en comparación con la ciclosporina en la forma farmacéutica convencional. Esas propiedades combinadas producirán variabilidad intra-paciente más baja en la farmacocinética de la ciclosporina y correlación más fuerte entre la concentración mínima y la exposición total (AUCb). Como consecuencia de esas ventajas adicionales, el horario de administración no necesita llevar en consideración el horario de las comidas. Además, se produjo una exposición más uniforme a la ciclosporina durante todo el día y de un día para otro, en el esquema de manutención. En comparación con la ciclosporina en formulación farmacéutica convencional (con un pico de concentración plasmática entre 1 a 6 horas), CICLOIMMUN es absorbido más rápidamente y presenta, en promedio, una biodisponibilidad del 29% superior. La ciclosporina se distribuye ampliamente fuera del volumen sanguíneo. En la sangre, de 33% a 47% están presentes en el plasma, de 4% a 9% en los linfocitos, de 5% a 12% en los granulocitos y 41% a 58% en los eritrocitos. En el plasma, aproximadamente 90% están ligadas a las proteínas, principalmente lipoproteínas. La ciclosporina es extensivamente biotransformada en aproximadamente 15 metabolitos, no habiendo una vía metabólica principal única. La eliminación es principalmente biliar y solamente 6% de la dosis oral son excretadas en la orina; solamente 0,1% es excretado en la orina, en la forma original. Existe una alta variabilidad de datos registrados sobre la vida media terminal de la ciclosporina, conforme al método de prueba aplicado y a la población objetivo. La vida media terminal oscila entre 6,3 horas en voluntarios ancianos y 20,4 horas en pacientes con enfermedad hepática grave.

2. INDICACIONES

1. TRASPLANTES

- 1.1. Trasplantes de órganos sólidos:
- Profilaxis de rechazo de órganos, en trasplantes allogénicos de riñón, hígado, corazón, corazón-pulmón conjuntamente, pulmón o páncreas.
- Tratamiento del rechazo de trasplantes en pacientes que recibieron anteriormente otros agentes inmunosupresores.
- 1.2. Trasplantes de medula ósea
- Prevención de la rechazo del injerto después del trasplante de medula ósea
- Prevención o tratamiento de la reacción injerto versus huésped (GVHD)

2. ENFERMEDADES AUTOINMUNES

- 2.1. Uveítis endógena
- Uveítis intermedia o posterior activa que amenaza la visión, de etiología no infecciosa, cuando la terapia convencional no da resultado o causa efectos colaterales inaceptables.
- Uveítis de Behcet con ataques inflamatorios repetidos que implican la retina.
- 2.2. Síndrome nefrótico
- Síndrome nefrótico esteroide-dependiente y esteroide-resistente, en adultos y niños, pueden ser causados por enfermedades glomerulares, como nefropatía de lesiones mínimas, glomeruloesclerosis segmentaria y focal o glomerulonefritis membranosa. Ciclosporina se puede utilizar para inducir la remisión y para mantenerlos. También puede ser usado para mantener la remisión inducida por esteroides, permitiendo la retirada de los esteroides.
- 2.3 Artritis reumatoide está indicado para el tratamiento de la rtritis reumatoide activa grave.
- 2.4. Psoriasis está indicado en pacientes con psoriasis grave, en los cuales la terapia convencional es ineficaz o inadecuada.
- 2.5. Dermatitis atópica está indicado en pacientes con dermatitis atópica grave, cuando se necesita la terapia sistémica

3. CONTRAINDICACIONES

Es contraindicado en casos de hipersensibilidad conocida a la ciclosporina y a los demás componentes de la fórmula.

4. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

CICLIMMUN solo debe ser prescrito por médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y que puedan proporcionar el seguimiento adecuado y necesario, incluyendo el examen físico completo ordinario, la medición de la presión arterial y control de los parámetros de seguridad de laboratorio. 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 manutención debe recibir información completa para el seguimiento del paciente. Cuando la ciclosporina es usada con otros agentes inmunosupresores, hay riesgo de inmunosupresión excesiva, que puede llevar a el aumento de la susceptibilidad a infecciones y a un posible desarrollo de linfomas. Como complicación frecuente y potencialmente seria, puede ocurrir el aumento de creatinina y urea séricas durante las primeras semanas de tratamiento con CICLOIMMUN. Esas alteraciones funcionales son dosis-dependientes y reversibles, respondiendo en general a la reducción de la dosis. Durante el tratamiento prolongado, algunos pacientes pueden desarrollar alteraciones estructurales en los riñones (por ejemplo, fibrosis intersticial) que, en pacientes de trasplante renal, deben ser diferenciadas de las alteraciones causadas por rechazo crónico. La ciclosporina puede causar también aumentos, dosis-dependientes y reversibles, de la bilirrubina sérica y, ocasionalmente, de las enzimas hepáticas. Es necesario el monitoreo cuidadoso de los parámetros adecuados para evaluar la función hepática y renal. Valores normales pueden necesitar de la reducción de la dosis. Para monitorear los niveles de ciclosporina en sangre total, debe darse preferencia al uso del anticuerpo monoclonal específico (medida de la droga original), aunque igualmente se puede usar el método HPLC que también cuantifica la droga original, cuando se va usar plasma o suero, se debe seguir un protocolo de normas de separación (tiempo y temperatura).Para el monitoreo inicial de los pacientes de trasplante hepático, se debe usar el anticuerpo monoclonal específico o hacer determinaciones paralelas, usándose el anticuerpo monoclonal específico y un anticuerpo monoclonal no específico para garantizar una posología que proporcione la inmunosupresión adecuada.

Se debe recordar también que la concentración de ciclosporina en sangre, plasma o suero es apenas uno de los muchos factores que contribuyen para el estado clínico de los pacientes. Los resultados, por tanto, servirían solamente como orientación para la terapia, en el contexto de otros parámetros laboratoriales y clínicos. Es necesario el control regular de la presión arterial durante el tratamiento con CICLOIMMUN en caso de desarrollo de hipertensión, se debe instituir el tratamiento antihipertensivo adecuado. Como en algunas raras ocasiones se observó que la ciclosporina induce al 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 caso de que se observe aumento de los lípidos, se debe considerar la reducción de la dosis y/o restricción de grasas en la dieta. Pacientes bajo tratamiento con CICLOIMMUN deben evitar la ingesta de dietas con alto contenido 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 el control del potasio sérico, especialmente en los pacientes con disfunción renal acentuada. Es necesario el cuidado al tratar pacientes con hiperuricemia. Durante el tratamiento con CICLOIMMUN la vacunación puede ser menos eficaz; por eso, se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

5. RESTRICCIONES DE USO

Uso en el embarazo:

La ciclosporina no es teratogénica en animales. Sin embargo, la experiencia con ciclosporina en mujeres embarazadas es limitada. Los datos disponibles de las receptoras de órganos trasplantados indican que, comparado con la terapia tradicional, el tratamiento con ciclosporina no aumentó el riesgo de efectos adversos en el curso o en el resultado del embarazo. Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y, por tanto, la ciclosporina solamente debe ser usada en el embarazo si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto. Este medicamento corresponde a la categoría C de riesgo a mujeres embarazadas, por tanto, este medicamento no debe ser utilizado por mujeres embarazadas sin indicación médica. Efectos sobre la habilidad de conducir vehículos y/u operar máquinas.

No existen relatos de que a ciclosporina afecte la habilidad de dirigir vehículos y/u operar máquinas.

Uso en la lactancia:

La ciclosporina pasa a la leche materna. Las mujeres que estén en tratamiento con CICLOIMMUN no deben amamantar.

6. INTERACCIONES

Se debe tener cuidado al utilizar CICLOIMMUN junto con compuestos reconocidamente nefrotóxicos, como los aminoglucósidos, el anfotericina B, el ciprofloxacino, el melfalan y la trimetoprima. Como los medicamentos anti-inflamatorios no esteroides pueden por si solos tener efectos adversos sobre la función renal. La adición de esas drogas a la terapia con CICLOIMMUN o el aumento de su posología debe inicialmente ser acompañado por controles rigurosos de la función renal. Si durante la terapia con se inicia el uso de didofenac, se debe usar inicialmente una dosis de didofenac próxima a la dosis inferior de los límites terapéuticos. La ciclosporina puede acentuar el potencial de la lovastatina y de la colchicina de inducir toxicidad muscular, inclusive dolor muscular y debilidad. El uso simultáneo de esas drogas con CICLOIMMUN debe ser cuidadosamente considerado. Esto se debe a 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 en la excreción de la ciclosporina, particularmente el 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 doxiciclina, los anticonceptivos orales, la propafenona y algunos bloqueadores de los canales de calcio, como el diltiazem, la nicardipina y el verapamil. Como el nifedipino puede causar hiperplasia de la encía, se recomienda evitar el nifedipino en pacientes que desarrollen hipertrofia de la encía bajo tratamiento con ciclosporina.

Las substancias que disminuyen la concentración sérica o sanguínea de la ciclosporina son los barbitúricos, la carbamazepina, la fenitoína, el metimizol, la rifampicina, la nafolina, y la sulfadimidina 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 CICLOIMMUN.

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.

7. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener a temperatura ambiente (15°C a 30°C), en un lugar seco y fuera del alcance de los niños. La solución oral debe ser utilizado dentro de los 2 meses posteriores a la apertura del frasco y debe ser protegido del calor (temperatura por debajo de 30°C), pues contiene componentes oleosos de origen natural que tienden a solidificarse en bajas temperaturas. No guardar en heladera. Por debajo de los 20°C la solución oral, puede formar una gelatina, que, sin embargo, es reversible a una temperatura de hasta 30°C. Pequeños copos o una ligera sedimentación podrían ser observados. Esos fenómenos no afectan la eficacia ni la seguridad del producto, y la posología por medio de la pipeta, continua precisa.

8. POSOLOGIA Y FORMAS DE ADMINISTRACION

1. TRASPLANTES

Las dosis diarias deben ser siempre administradas en dos dosis divididas. Los límites de dosis previstos abajo para la administración oral sirven apenas como guía. Es necesario el control rutinario de los niveles sanguíneos de la ciclosporina; ese control puede ser realizado por el método RIA, basado en anticuerpos monoclonales. Los resultados obtenidos servirán como guía para la determinación de la posología real requerida por determinado paciente, a fin de alcanzar las concentraciones deseadas.

1.1. Trasplante de órgano sólido

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, en seguida, debe ser reducida poco a poco, de acuerdo con los niveles sanguíneos, hasta que se obtenga una dosis de manutención de cerca de 2 a 6 mg/kg. Cuando es administrado con otros inmunosupresores

(por ejemplo, con corticosteroides o como parte de una terapia triple o cuádruple de drogas), dosis diarias menores (3 a 6 mg/kg, por vía oral para o tratamiento inicial) pueden ser usadas.

1.2. Trasplante de medula ósea

Si CICLOIMMUN es usado para iniciar la terapia, la dosis recomendada es de 12,5 a 15 mg/kg/día, dividida en dos dosis, iniciándose en la víspera del trasplante. Dosis orales más elevadas de ciclosporina pueden ser necesarias en la presencia de disturbios gastrointestinales que pueden disminuir la absorción del fármaco. La terapia oral de manutención con CICLOIMMUN es de cerca de 12,5 mg/kg/día, dividida en dos dosis. La terapia de manutención debe continuar durante por lo menos 3 meses (de preferencia por 6 meses) antes de disminuir la dosis poco a poco hasta llegar a cero, alrededor de un año después del trasplante. En algunos pacientes, ocurre GVHD después de la interrupción del tratamiento. Esos casos generalmente responden favorablemente a la reintroducción de la terapia. Debiéndose usar dosis bajas para tratar GVHD crónica de naturaleza leve.

Uso en ancianos - la experiencia con ciclosporina en ancianos es limitada, pero ningún problema en particular fue registrado cuando se usó la droga en dosis recomendadas.

Uso en niños - la experiencia con ciclosporina en niños aún es limitada. Sin embargo, niños a partir de 1 año de edad reciben ciclosporina en la posología estándar, sin problemas particulares. En diversos estudios, pacientes pediátricos necesitaron y toleraron dosis más altas, por kg de peso, que las utilizadas en adultos.

2. ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Las dosis diarias deben ser administradas en dos dosis divididas.

2.1. Uveítis endógena

- Uveítis intermedia o posterior activa que amenaza 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 que implican la retina.

Posología - para inducir la remisión se recomienda que la dosis inicial de 5 mg/kg/día sea administrada por vía oral, en dos dosis divididas, hasta que se obtenga la remisión de la inflamación y la mejora de la agudeza visual. Se puede aumentar la dosis a 7mg/kg/día en casos refractarios, por un período de tiempo limitado. Para alcanzar la remisión inicial o neutralizar los ataques inflamatorios oculares se puede añadir el tratamiento con corticosteroides sistémicos, con dosis diarias de 0,2 mg/kg a 0,6 mg/kg de prednisona o su equivalente en el caso de que CICLOIMMUN no controle eficientemente 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 los 5mg/kg/día.

Advertencia – como la ciclosporina puede perjudicar la función renal, solamente pacientes con función renal normales deben ser tratados. Es necesario evaluar frecuentemente la función renal y reducir la dosis en 25% a 50%, cuando la creatinina sérica aumentase más del 30% en relación con el valor inicial, en más de una medición. Esas recomendaciones se aplican igualmente aunque los valores del paciente aún estén dentro de los límites normales de laboratorio.

2.2. Síndrome nefrótico

Síndrome nefrótico esteroide-dependiente y esteroide-resistente, en adultos y niños, pueden ser causados por enfermedades glomerulares, como nefropatía de lesiones mínimas, glomeruloesclerosis segmentaria y focal o glomerulonefritis membranosa. **Cicloimmun** puede ser utilizado para inducir remisiones y para mantenerlas. También puede ser usado para mantener remisión inducida por el esteroide, permitiendo la retirada de los esteroides.

Posología - para inducir la remisión, la dosis diaria recomendada, administrada en 2 dosis orales divididas, es de 5 mg/kg para adultos y de 6mg/kg para niños. Si, a excepción de la proteinuria, la función renal fuera normal en pacientes con insuficiencia renal, la dosis inicial no debe exceder los 2,5 mg/kg al día. La combinación con bajas dosis de corticosteroides orales es recomendada si el efecto solamente de los medicamento no fuera satisfactorio, especialmente en pacientes resistentes a los esteroides. En la ausencia de eficacia después de 3 meses de terapia, el tratamiento debe ser discontinuado. Las dosis deben ser ajustadas individualmente, de acuerdo con la eficacia (proteinuria) y a la seguridad (principalmente a creatinina sérica), mas no deben exceder 5mg/kg/día en adultos y 6 mg/kg/día en niños. Para el tratamiento de manutención, la dosis debe ser reducida poco a poco, hasta la menor dosis eficaz.

Advertencia - como la ciclosporina puede alterar la función renal, es necesario evaluar frecuentemente la función renal y reducir la dosis en 25% a 50% cuando la creatinina sérica aumentase más de 30% en relación al valor inicial. Pacientes con función renal inicial anormal deben ser inicialmente tratados con 2,5 mg/kg/día y deben ser 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 relacionadas con el propio síndrome nefrótico. Eso explica porque, en ocasiones raras, fueron observados alteraciones renales estructurales asociadas a la ciclosporina, sin aumentos de la creatinina sérica. Se debe considerar la realización de biopsia renal en pacientes con nefropatía de lesiones mínimas esteroide-dependiente, tratamiento con fármacos inmunosupresores, se ha informado ocasionalmente la aparición de procesos malignos (inclusive linfomas de Hodgkin).

2.3. Artritis reumatoide

CICLOIMMUN es indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa grave.

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 es insuficiente, la dosis diaria puede ser aumentada gradualmente, conforme a la tolerabilidad permitida (vea en "Advertencia"), mas no debe exceder los 5 mg/kg. Para conseguir eficacia plena son necesarias hasta 12 semanas de terapia.

Para tratamiento de manutención la dosis debe ser ajustada individualmente de acuerdo con la tolerabilidad, puede ser administrado en combinación con corticosteroides en bajas dosis y/o con anti-inflamatorios no esteroides, puede ser combinado con bajas dosis semanales de metotrexato en pacientes que presenten respuesta insuficiente al metotrexato individualmente, usándose inicialmente 2,5 mg/kg de **CICLOIMMUN** en dos dosis diarias divididas, con la opción de aumentar la dosis, conforme la tolerabilidad lo permita.

Advertencia - pacientes con función renal anormal, hipertensión no controlada, infecciones no controladas o cualquier tipo de proceso maligno no deben recibir **CICLOIMMUN** porque ciclosporina puede alterar la función renal. Se debe establecer un nivel inicial confiable de creatinina sérica, haciéndose por lo menos dos pruebas 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. Después 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 co-medicación y enfermedades concomitantes. Son necesarios pruebas más frecuentes cuando la dosis es aumentada o el tratamiento concomitante con anti-inflamatorios no esteroides es iniciado o su posología es aumentada. Si la creatinina sérica permanece aumentada en más de 30% arriba del valor inicial, en más de una determinación, la posología debe ser reducida. Si la creatinina sérica aumentase a 50%, es obligatoria la reducción de la posología en 50%. Esas recomendaciones se aplican igualmente que los valores del paciente estén dentro de los límites normales de laboratorio. Si la reducción de la dosis no tuviera éxito en la reducción de los niveles en un mes, el tratamiento con **CICLOIMMUN** debe ser interrumpido.

La interrupción del tratamiento puede ser también necesario si la hipertensión desarrollada durante el tratamiento no puede ser controlada por terapia anti-hipertensiva adecuada. Como ocurre con otros tratamientos inmunosupresores prolongados, se debe tener en mente el aumento del riesgo de enfermedades linfoproliferativas. Se debe tener cuidado especial cuando **CICLOIMMUN** es usado en combinación con metotrexato

2.4. Psoriasis

CICLOIMMUN es indicado en pacientes con psoriasis grave, en los cuales la terapia convencional es ineficaz o inadecuada.

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. Se no hubiere mejora después de un mes, la dosis diaria puede ser aumentada gradualmente, más no debe exceder los 5 mg/kg/día.

El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes que no obtengan respuesta suficiente de las lesiones psoriáticas en el plazo de 6 semanas, en la posología de 5 mg/kg/día o cuando la dosis eficaz no es compatible con las normas de seguridad establecidas. Dosis iniciales de 5 mg/kg/día son justificadas en pacientes cuya afección requiere mejora rápida.

Una vez obtenida una respuesta satisfactoria, se puede discontinuar **CICLOIMMUN** y las recaídas subsecuentes deben ser controladas con la reintroducción de **CICLOIMMUN** en la dosis eficaz anterior. En algunos pacientes, puede ser necesaria terapia de manutención continua.

Para el tratamiento de manutención, las dosis deben ser tituladas individualmente en el nivel eficaz más bajo y no deben exceder los 5 mg/kg/día.

Advertencia - paciente con función renal anormal, hipertensión no controlada, infecciones no controladas o cualquier tipo de proceso maligno (vea abajo) no deben recibir **CICLOIMMUN**. Como la ciclosporina puede perjudicar la función renal, se debe establecer un nivel inicial confiable de creatinina sérica, a través de por lo menos dos pruebas antes del tratamiento, y se debe controlar la creatinina sérica a intervalos de 2 semanas, durante los 3 primeros meses de la terapia. Posteriormente, si la creatinina permanece estable, las pruebas deberán realizarse mensualmente. Si la creatinina sérica aumentan y permanecen estable, las pruebas deberán realizarse mensualmente. Si la creatinina sérica aumentase y permaneciera aumentada por encima del 30% del valor inicial, en más de una prueba, la posología de CICLOIMMUN deberá ser reducida en 25% a 50%. Esas recomendaciones se aplican de igual manera como si los valores del paciente aún se encontrasen dentro de los límites normales de laboratorio. Si la reducción de la dosis no tuviera éxito dentro de un mes, el tratamiento con CICLOIMMUN deberá ser discontinuado.

2.5. Dermatitis atópica

CICLOIMMUN es indicado para pacientes con dermatitis atópica grave, cuando fuera necesaria terapia sistémica.

Posología-En virtud de la gran variabilidad de esa afección, el tratamiento debe ser individualizado. La variación de dosis recomendada es de 2,5 a 5mg/kg al día en dosis orales divididas. Si una dosis inicial de 2,5mg/kg al día, no alcanzara la respuesta satisfactoria en dos semanas de terapia, la dosis diaria puede ser rápidamente aumentada a 5 mg/kg, como máximo. En casos más graves, es más probable que se presente un control adecuado de la dolencia con una dosis inicial de 5 mg/kg al día. Una vez obtenida la respuesta satisfactoria, la dosis debe ser gradualmente reducida y, de ser posible, CICLOIMMUN debe ser discontinuado. Recaídas pueden ser controladas con tratamiento adicional con CICLOIMMUN. Aunque 8 semanas de tratamiento puedan ser suficientes para obtener la remisión, se han demostrado la eficacia y la buena tolerabilidad de la terapia hasta por un año, siempre que sean seguidas las normas de monitoreo.

Instrucciones de uso:

CICLOIMMUN solución oral debe ser colocada en un vaso de vidrio (nunca de plástico) y agregar bebidas, en el siguiente orden de preferencia: chocolate frío, leche o jugo de frutas (como por ejemplo, de naranja), de acuerdo con el gusto individual. La administración debe ser hecha inmediatamente después de agitar bien la mezcla. A continuación, colocar nuevamente la bebida elegida en el vaso y tomar para asegurar de que la dosis total sea ingerida. La jeringa no debe entrar en contacto con la bebida que fue mezclada el medicamento. La jeringa no debe ser lavada, pero si enjuagada por fuera con un pañuelo de papel seco para las gotas restantes de la solución.

CICLOIMMUN solución oral debe ser utilizada dentro de los 2 meses después la apertura del frasco y debe ser protegido del calor (mantener por debajo de los 30°C) y no mantener en heladera, pues contiene componentes oleosos de origen natural que tienden a solidificarse en temperaturas bajas. Por debajo de los 20°C puede ocurrir la formación gelatinosa que, sin embargo, es reversible a una temperatura de hasta 30°C. Pequeños copos sedimentación ligera podrían ser observados. Esos fenómenos no afectan la eficacia ni la seguridad del producto.

Primera utilización

1. Levante la parte superior de la cápsula metálica.
2. Retire completamente la cápsula metálica del cuello del frasco.
3. Retire la tapa de goma del frasco y deséchela.
4. Introduzca el tubo con la tapa blanca en el frasco y presione firmemente hasta que la tapa se encaje.
5. Introduzca la punta de la jeringa (dosificadora) en la tapa blanca.
6. Aspire el volumen de solución que su médico prescribió.
7. En caso de haber grandes burbujas de aire en la jeringa, empuje el émbolo hacia abajo y aspire varias veces la solución para forzar la salida de las burbujas. Luego de que las burbujas de aire hayan salido, de nuevo medir el volumen de la solución prescrito. La presencia de burbujas de aire de pequeña dimensión no tienen Importancia ni interfieren con la eficacia de la dosis prescrita.
8. Después de la utilización, limpie el exterior de la jeringa con un pañuelo de papel seco y colóquelo en el estuche protector. La tapa blanca y el tubo deben permanecer en el frasco. Cierre el frasco con la tapa de rosca.

9. REACCIONES ADVERSAS

Los efectos colaterales son generalmente dosis-dependientes y responden a la reducción de la misma. Los efectos más observados son hipercitosis, temblor, trastorno de la función renal (vea Precauciones), hipertensión (particularmente en pacientes con trasplante del corazón), disfunción hepática, fatiga, hipertrofia gingival, disturbios gastrointestinales (anorexia, náusea, vómitos, dolor abdominal y diarrea) y sensación de ardor en las manos y pies (durante la primera semana del tratamiento). Ocasionalmente pueden ocurrir cefaleas, erupciones cutáneas de origen posiblemente alérgico, anemia leve, hipercalcemia, hiperuricemia, hipomagnesia, aumento de peso, edema, pancreatitis, parestesia, convulsiones, dismenorrea o amenorrea reversible.

Hay registros de calambres musculares, debilidad muscular o miopatía. Especialmente en pacientes con trasplante de hígado, son descritas señales de encefalopatía, perturbaciones de la visión y del movimiento, prejuicio de la consciencia. Queda por establecer si esas alteraciones son causadas por la ciclosporina, por la enfermedad subyacente o por otras afecciones. En raros casos fue observada trombocitopenia, asociada en algunos pacientes a la anemia hemolítica microangiopática y a insuficiencia renal (síndrome hemolítica urémica). Se ha desarrollado malignidad y disturbios linfoproliferativos, pero su incidencia y distribución son semejantes a las que ocurren en pacientes bajo terapia inmunosupresora convencional.

Informe a su médico de apariciones de reacciones desagradables. Los efectos colaterales más comunes son la pérdida de apetito, náusea, temblor de las manos, hinchazón de las encías, aumento en el crecimiento de los pelos finos del cuerpo o de la cara. Como esos efectos no son graves y generalmente desaparecen cuando se reduce la posología, no deben causar preocupación, en caso de que desarrolle alguno de ellos, informe a su médico en la próxima consulta regular.

En exceso puede alterar el funcionamiento de los riñones o del hígado, siendo muy importante seguir todas las evaluaciones solicitadas por su médico. En caso de que ocurran infecciones (fiebre, dolor de garganta, gripe, furúnculos, etc.) o indisposición, su médico debe ser inmediatamente notificado.

10. SOBREDOSIS

La DL50 oral de ciclosporina es de 2329 mg/kg en ratones, 1480 mg/kg en ratas e > 1000 mg/kg en conejos. Existe poca experiencia sobre la sobredosis aguda de ciclosporina. Puede ocurrir disfunción renal, que debe desaparecer al discontinuar el medicamento. Si son indicadas, deben ser adoptadas medidas generales de apoyo.

La eliminación solo 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.

En caso de sobredosis concurrir al Centro Paraguayo de Toxicología. Av. Gral Santos y FR Moreno. Asunción Tel 204 800.

VENTA BAJO RECETA

II - FRASES LEGALES

Reg. M. S. N°: 1.0583.0197.010-3

Fabricado por: **GERMED FARMACÉUTICALTDA**.
Importado y distribuido por: **BIOETHIC PHARMA S.A**
Tacuary 221 esq. Eligio Ayala. Tel.: **021 492 032**.
Reg. Q. F. Andrea J. Paciello. Reg. Prof. N°4637
Certif. de Reg. Sanitario N° 23094-01-EF

