

CICLOIMMUN

Ciclosporina

FORMA FARMACÉUTICA Y PRESENTACIÓN

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

*Alcoholetílico, éter dietilenoglicol monoetílico, macrogol 6ésteres, acetato de tocoferol, aceite de ricino.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

1- INFORMACIONES TÉCNICAS

1. FARMACOLOGÍA/MECANISMO DE ACCIÓN/FARMACOCINETICA

MECANISMO DE ACCIÓN

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 alógénicos de piel, corazón, riñones, páncreas, médula 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 inmune 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抗原os, 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 médula 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 alógénicos de piel, corazón, riñones, páncreas, médula ósea, intestino delgado y pulmón en animales. Diversos estudios sugieren que la ciclosporina 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抗原os, 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 médula 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 (AUC_{0-t}), 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 (AUC_{0-t}). Como consecuencia de esas ventajas adicionales, el horario de administración no necesita llevar en consideración el horario de las comidas. Ademas, 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 alógénicos 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 médula ósea

• Prevención de la reacción del injerto después del trasplante de médula ósea

• Prevención o tratamiento de la reacción inmune 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.

2.2. Síndrome nefrótico

• Síndrome nefrótico esteroide-dependiente y esteroide-resistente, en adultos y niños, pueden ser causadas 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 mantenerla. 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 artrosis 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

CICLOIMMUN 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 la 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 monitorizar 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, usando 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 efecto clínico de los pacientes. Los resultados, por tanto, servirán 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 ahorreadores de potasio. Como ocasionalmente la ciclosporina causa hipercalcemia o puede agravar la hipercalcemia pre-existinge, se recomienda el control del potasio sérico, especialmente en los pacientes con distinción renal acutizada. Es necesario el cuidado al tratar pacientes con hipercalcemia. 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

Usado 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/o operar máquinas:

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

Usado en la lactancia:

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

6. INTERACCIONES

Se debe tener cuidado al utilizar CICLOIMMUN junto con compuestos reconocidamente nefrotóxicos, como los aminoglucósidos, la 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 riguros de la función renal. Si durante la terapia con CICLOIMMUN se usa doxicofenac, se debe usar inicialmente una dosis de doxicofenac próxima a la dosis inferior de los límites terapéuticos. La ciclosporina puede acentuar el potencial de la loxastatina y de la clofibrate 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 macrolídos, como la eritromicina y la josamicina, la doxicilina, los anticonceptivos orales, la proprafenona y algunos bloquedores de los canales de calcio, como el diltiazem, la nifardipina y el verapamilo. Como el nifedipino puede causar hipertrofia de la encía, se recomienda evitar el nifedipino en pacientes que desarrollan 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 metamizol, la rifampicina, la naftidrina y la sulfadimidina y la trimetoprima por vía intravenosa (no vía oral). Si no es posible evitar la administración combinada, es esencial monitorizar 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. Esta dosis clara 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 el tratamiento inicial) pueden ser usadas.

1.2. Trasplante de médula 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 de manutención con CICLOIMMUN es de cerca de 12,5 mg/kg/día dividida en dos dosis. La terapia de manutención debe continuar durante 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 de la terapia. Debido a esto, se debe usar dosis bajas para tratar GVHD crónica de naturaleza leve.

Usado 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.

Usado en niños - la experiencia con ciclosporina en niños aún es limitada. Sin embargo, niños a partir de 1 año de edad recibieron 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

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.

• Uveítis de Behcet con ataques inflamatorios repetidos que implican la retina.

• Uveítis de Behcet con ataques inflamatorios repetidos que implican la retina.

• Uveítis de Behcet con ataques inflamatorios repetidos que implican la retina.

• Uveítis de Behcet con ataques inflamatorios repetidos que implican