

ANEXO III

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, ETIQUETADO Y PROSPECTO

Nota:

Esta ficha técnica o resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto es la versión válida en el momento de la Decisión de la Comisión.

Después de la Decisión de la Comisión las Autoridades Nacionales Competentes actualizarán convenientemente la información del producto.

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sandimmun y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 25 mg cápsulas blandas
Sandimmun y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 50 mg cápsulas blandas
Sandimmun y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 100 mg cápsulas blandas
[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 25 mg de ciclosporina.
Excipientes con efecto conocido:
Etanol: 25 mg/cápsula. Sandimmun cápsulas blandas contiene 12,8% v/v de etanol (10,2% m/v).
Cada cápsula contiene 50 mg de ciclosporina.
Excipientes con efecto conocido:
Etanol: 50 mg/ cápsula. Sandimmun cápsulas blandas contiene 12,8% v/v de etanol (10,2% m/v).
Cada cápsula contiene 100 mg de ciclosporina.
Excipientes con efecto conocido:
Etanol: 100 mg/cápsula. Sandimmun cápsulas blandas contiene 12,8% v/v de etanol (10,2% m/v).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda

Cápsulas de gelatina blanda ovaladas, de color rosa
Cápsulas de gelatina blanda oblongas, de color amarillo maíz
Cápsulas de gelatina blanda oblongas, de color rosa viejo

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Indicaciones en trasplantes

Trasplante de órgano sólido

Prevención del rechazo del injerto tras un trasplante de órgano sólido.

Tratamiento del rechazo celular en pacientes trasplantados que previamente han recibido otros agentes inmunosupresores.

Trasplante de médula ósea

Prevención del rechazo del injerto tras un trasplante alogénico de médula ósea y células madre.

Prevención o tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).

Otras indicaciones distintas de trasplante

Uveítis endógena

Tratamiento de la uveítis intermedia o uveítis posterior con riesgo de pérdida de visión de etiología no infecciosa en pacientes en los que ha fallado el tratamiento convencional o ha causado efectos secundarios inaceptables.

Tratamiento de la uveítis de Behçet con crisis inflamatorias repetidas que involucran a la retina en pacientes sin manifestaciones neurológicas.

Síndrome nefrótico

Síndrome nefrótico esteroide-dependiente y esteroide-resistente secundario a enfermedades glomerulares primarias tales como nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria o glomerulonefritis membranosa.

Sandimmun se puede utilizar para inducir y mantener remisiones. También se puede utilizar para mantener la remisión inducida por esteroides, permitiendo la retirada de los mismos.

Artritis reumatoide

Tratamiento de la artritis reumatoide activa grave.

Psoriasis

Tratamiento de la psoriasis grave en pacientes en los que la terapia convencional resulta inadecuada o ineficaz.

Dermatitis atópica

Sandimmun está indicado en pacientes con dermatitis atópica grave cuando se requiera una terapia sistémica.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Los límites de dosificación descritos para administración oral, sirven únicamente a título de recomendación.

La dosis diaria de Sandimmun se debe administrar dividida en dos dosis que deben estar igualmente distribuidas a lo largo del día. Se recomienda que Sandimmun se administre con una pauta consistente en cuanto al momento del día y en cuanto a la relación con las comidas.

Sandimmun se debe prescribir únicamente por, o en estrecha colaboración, con un médico experimentado en tratamiento inmunosupresor y/o trasplante de órganos.

Trasplantes

Trasplante de órgano sólido

El tratamiento con Sandimmun se debe iniciar durante las 12 horas antes del trasplante a una dosis de 10 a 15 mg/kg administrada dividida en 2 dosis. Esta dosis se debe mantener como la dosis diaria durante 1 - 2 semanas después de la operación, reduciéndose gradualmente en función de los niveles plasmáticos, de acuerdo con los protocolos inmunosupresores locales, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento recomendada de 2 - 6 mg/kg aproximadamente, que se debe administrar dividida en 2 dosis.

Cuando Sandimmun se administra con otros inmunosupresores (p.ej. con corticosteroides o como parte de una terapia medicamentosa triple o cuádruple), se pueden usar dosis más bajas (p.ej. 3 a 6 mg/kg divididas en 2 dosis para el tratamiento inicial).

Trasplante de médula ósea

La dosis inicial se debe administrar el día antes del trasplante. En la mayoría de los casos, para esta dosis inicial es preferible Sandimmun concentrado para solución para perfusión. La dosis intravenosa recomendada es de 3 a 5 mg/kg/día. La perfusión se continúa a este nivel de dosis durante el periodo posttrasplante inmediato hasta 2 semanas, antes de cambiar a la terapia de mantenimiento oral con Sandimmun a la dosis diaria de 12,5 mg/kg aproximadamente, administrada dividida en 2 dosis.

El tratamiento de mantenimiento se debe continuar durante al menos 3 meses (y preferiblemente durante 6 meses) antes de disminuir gradualmente la dosis hasta cero al año después del trasplante.

Si Sandimmun se utiliza para iniciar el tratamiento, la dosis diaria recomendada es de 12,5 a 15 mg/kg administrada dividida en 2 dosis, empezando el día antes del trasplante.

En presencia de alteraciones gastrointestinales, que podrían disminuir la absorción, pueden ser necesarias dosis más elevadas de Sandimmun, o bien, el uso de tratamiento con Sandimmun intravenoso.

En algunos pacientes, aparece la EICH tras la interrupción del tratamiento con ciclosporina, pero normalmente responde favorablemente al reinstaurarse el tratamiento. En estos casos, se debe administrar una dosis de carga oral inicial de 10 a 12,5 mg/kg, seguido por una administración oral diaria de la dosis de mantenimiento que se había encontrado previamente como satisfactoria. Para el tratamiento de la EICH leve crónica, se deben usar dosis más bajas de Sandimmun.

Otras indicaciones distintas de trasplantes

Cuando utilizamos Sandimmun en cualquiera de las indicaciones establecidas distintas de trasplantes, se deben tener en cuenta las siguientes normas generales:

Antes de iniciar el tratamiento se debe establecer un nivel basal fiable de la función renal mediante, al menos, dos determinaciones. Se puede utilizar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) usando la fórmula MDRD para hacer una estimación de la función renal en adultos y se debe usar una fórmula adecuada en niños para valorar la TFGe en pacientes pediátricos. Debido a que Sandimmun puede ocasionar deterioro de la función renal, es preciso controlar frecuentemente la función renal. Se debe reducir la dosis de Sandimmun en un 25-50% si la TFGe disminuye en más del 25% por debajo del nivel basal en más de una determinación. Si el descenso de la TFGe en relación al nivel basal está por encima del 35%, se debe considerar una reducción posterior de la dosis de Sandimmun. Estas recomendaciones son válidas incluso si los valores de los pacientes todavía se encuentran dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la reducción de dosis no consigue mejorar la TFGe en un mes, se debe interrumpir el tratamiento con Sandimmun (ver sección 4.4).

Es necesario monitorizar con regularidad la presión sanguínea.

Antes de iniciar el tratamiento se requiere la determinación de la bilirrubina y de los parámetros que valoran la función hepática y se recomienda una monitorización estrecha durante el tratamiento. Es aconsejable la determinación de los lípidos séricos, potasio, magnesio y ácido úrico antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo.

La monitorización ocasional de los niveles de ciclosporina en sangre puede ser relevante en indicaciones distintas de trasplantes, p. ej. cuando Sandimmun se administra conjuntamente con sustancias que pueden interferir con la farmacocinética de ciclosporina, o en el caso de una respuesta clínica anormal (p. ej. falta de eficacia o aumento de intolerancia al fármaco, como es la disfunción renal).

La vía de administración normal es la vía oral. Si se utiliza el concentrado para solución para perfusión, se debe prestar una cuidadosa atención para administrar una dosis intravenosa adecuada que corresponda a la dosis oral. Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el uso de ciclosporina.

Excepto en pacientes con uveítis endógena con riesgo de pérdida de visión y en niños con síndrome nefrótico, la dosis diaria total no debe ser nunca superior a 5 mg/kg.

En el tratamiento de mantenimiento se debe determinar individualmente la dosis mínima eficaz y bien tolerada.

Se debe interrumpir el tratamiento con Sandimmun en aquellos pacientes en los que, en el tiempo determinado (para información específica ver a continuación), no se alcanza una respuesta adecuada o la dosis eficaz no es compatible con las guías de seguridad establecidas.

Uveítis endógena

Para inducir la remisión, inicialmente se recomienda administrar una dosis oral de 5 mg/kg/día dividida en 2 dosis, hasta conseguir la remisión de la inflamación uveal activa y la mejoría de la agudeza visual. En casos refractarios, la dosis se puede aumentar hasta 7 mg/kg/día durante un periodo de tiempo limitado.

En aquellos casos en los que la administración de Sandimmun en monoterapia, a las dosis recomendadas resulte insuficiente, se puede añadir un tratamiento sistémico con corticoides a dosis diarias de 0,2 a 0,6 mg/kg de prednisona o equivalente para alcanzar la remisión inicial o impedir las crisis inflamatorias oculares. Después de 3 meses, la dosis de corticosteroides se puede reducir a la dosis mínima eficaz.

En el tratamiento de mantenimiento, se debe reducir lentamente la dosis a la mínima eficaz, la cual durante las fases de remisión, no debe exceder los 5 mg/kg/día.

Antes de usar los inmunosupresores se deben descartar las causas infecciosas de la uveítis.

Síndrome nefrótico

Para inducir la remisión, la dosis diaria recomendada se administra dividida en dos dosis orales.

Si la función renal (excepto en caso de proteinuria) es normal, se recomienda la siguiente dosis diaria:

- adultos: 5 mg/kg
- niños: 6 mg/kg

En pacientes con función renal insuficiente, la dosis inicial no debe sobrepasar los 2,5 mg/kg/día.

Si el efecto de Sandimmun en monoterapia no es satisfactorio, se recomienda la combinación de Sandimmun con dosis bajas de corticoides por vía oral, especialmente en pacientes esteroide-resistentes.

El tiempo de mejora varía entre 3 y 6 meses dependiendo del tipo de glomerulopatía. Si no se observa mejoría después de este periodo de tiempo, se debe interrumpir el tratamiento con Sandimmun.

La dosis se debe ajustar individualmente según la eficacia (proteinuria) y seguridad, pero no debe sobrepasar los 5 mg/kg/día en adultos y los 6 mg/kg/día en niños.

En el tratamiento de mantenimiento, se debe reducir lentamente la dosis a la dosis mínima eficaz.

Artritis reumatoide

Durante las 6 primeras semanas de tratamiento la dosis recomendada es de 3 mg/kg/día administrada por vía oral y dividida en dos dosis. Si el efecto no es suficiente, se puede aumentar gradualmente la dosis diaria hasta que la tolerancia lo permita, pero no se deben sobrepasar los 5 mg/kg/día. Para lograr la eficacia completa se pueden necesitar hasta 12 semanas de tratamiento con Sandimmun.

En el tratamiento de mantenimiento, la dosis se debe ajustar de forma individual hasta el nivel mínimo efectivo, según la tolerancia de cada paciente.

Sandimmun se puede administrar en combinación con dosis bajas de corticoides y/o fármacos antiinflamatorios no-esteroides (AINEs) (ver sección 4.4). Sandimmun también se puede combinar semanalmente con dosis bajas de metotrexato en pacientes que responden insuficientemente a metotrexato solo, utilizando inicialmente 2,5 mg/kg/día de Sandimmun, divididos en dos dosis, con la opción de incrementar la dosis hasta que la tolerancia lo permita.

Psoriasis

El tratamiento con Sandimmun se debe iniciar por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la psoriasis. Debido a la variabilidad de este proceso, el tratamiento se debe individualizar. Para inducir la remisión, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg/día administrada vía oral dividida en dos dosis. Si pasado 1 mes no se observa mejoría, la dosis diaria puede aumentarse gradualmente, pero sin exceder los 5 mg/kg/día. Se debe interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes en los que no se pueda lograr una respuesta suficiente de las lesiones psoriásicas durante 6 semanas con 5 mg/kg/día o en los que la dosis efectiva no sea compatible con las normas de seguridad establecidas (ver sección 4.4).

Dosis iniciales de 5 mg/kg/día están justificadas solo en aquellos pacientes en los que se precise una rápida mejoría. Se debe interrumpir el tratamiento con Sandimmun cuando se obtenga una respuesta satisfactoria, y se debe reiniciar el mismo en la recidiva subsiguiente, a la dosis previa eficaz. En algunos pacientes puede ser necesaria una terapia de mantenimiento.

En el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse de forma individual al nivel mínimo efectivo, y no debe sobrepasar los 5 mg/kg/día.

Dermatitis atópica

El tratamiento con Sandimmun se debe iniciar por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica. Debido a la variabilidad de este proceso, el tratamiento se debe individualizar. La dosis diaria recomendada oscila entre 2,5 y 5 mg/kg repartida en dos dosis por vía oral. Si con una dosis inicial de 2,5 mg/kg/día no se alcanza una respuesta satisfactoria en dos semanas de tratamiento, la dosis diaria se puede incrementar rápidamente hasta un máximo de 5 mg/kg. En casos muy graves es más probable que se produzca un control rápido y adecuado de la enfermedad, con dosis de inicio de 5 mg/kg/día. En cuanto se obtenga una respuesta satisfactoria, se debe reducir gradualmente la dosis y, siempre que sea posible, interrumpir el tratamiento con Sandimmun, debiéndose reiniciar el mismo en la recidiva subsiguiente.

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

Conversión entre diferentes formulaciones de ciclosporina oral

La conversión de una formulación de ciclosporina oral a otra debe realizarse bajo la supervisión de un médico, incluyendo monitorización de los niveles plasmáticos de ciclosporina en pacientes trasplantados.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Todas las indicaciones

La ciclosporina sufre una eliminación renal mínima y su farmacocinética no se ve ampliamente afectada por la insuficiencia renal (ver sección 5.2). Sin embargo, debido a su potencial nefrotóxico (ver sección 4.8), se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal (ver sección 4.4).

Otras indicaciones distintas de trasplantes

Con excepción de los pacientes tratados para síndrome nefrótico, los pacientes con función renal insuficiente no deben recibir ciclosporina (ver subsección sobre precauciones adicionales en otras indicaciones distintas a trasplantes en la sección 4.4). En los pacientes con síndrome nefrótico con función renal insuficiente, la dosis inicial no debe ser superior a 2,5 mg/kg/día.

Pacientes con insuficiencia hepática

La ciclosporina se metaboliza ampliamente por el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática se puede observar un incremento en la exposición a ciclosporina de 2 a 3 veces aproximadamente. En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles plasmáticos dentro del intervalo recomendado (ver secciones 4.4 y 5.2) y se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de ciclosporina hasta alcanzar niveles estables.

Población pediátrica

Los ensayos clínicos han incluido niños a partir de 1 año de edad. En varios ensayos, los pacientes pediátricos necesitaron y toleraron dosis más elevadas de ciclosporina por kg de peso corporal que las utilizadas en adultos.

No se puede recomendar el uso de Sandimmun en niños para las otras indicaciones distintas de trasplantes a excepción del síndrome nefrótico (ver sección 4.4).

Población de edad avanzada (a partir de 65 años)

La experiencia con Sandimmun en pacientes de edad avanzada es limitada.

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide con ciclosporina, los pacientes a partir de 65 años, fue más probable que desarrollasen hipertensión sistólica bajo tratamiento, y más probable que mostrasen aumentos de creatinina sérica $\geq 50\%$ por encima del valor basal después de 3-4 meses de tratamiento.

La selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe realizar con precaución, normalmente empezando por el límite inferior del intervalo de dosis, puesto que presentan una mayor frecuencia de la función hepática, renal o cardíaca disminuida, así como por la existencia de enfermedades u otros tratamientos concomitantes y una mayor susceptibilidad para sufrir procesos infecciosos.

Forma de administración

Via oral

Las cápsulas de Sandimmun se deben tragar enteras.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Combinación con productos que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) (ver sección 4.5).

Combinación con medicamentos que son sustratos de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P o de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO) y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con reacciones adversas graves y/o amenazantes para la vida, p.ej. bosentán, dabigatrán etexilato y aliskirén (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Supervisión médica

Sandimmun se debe prescribir sólo por médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y que puedan realizar un seguimiento adecuado, que incluya examen físico completo regular, monitorización de la presión arterial y control de los parámetros de seguridad de laboratorio. Los pacientes trasplantados tratados con este medicamento se deben controlar en centros asistenciales debidamente equipados para ello y que cuenten con personal sanitario experimentado. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento debe recibir la información completa para el seguimiento del paciente.

Linfomas y otros cánceres

Al igual que otros inmunosupresores, la ciclosporina incrementa el riesgo de desarrollar linfomas y otras patologías malignas, particularmente en la piel. Este aumento de riesgo parece estar más relacionado con el grado y duración de la inmunosupresión que con el uso de fármacos específicos.

Por lo tanto, se debe utilizar con precaución un régimen de tratamiento que incluya inmunosupresores múltiples (incluido ciclosporina) ya que puede dar lugar a alteraciones linfoproliferativas y a tumores de órganos sólidos, algunos con pronóstico fatal.

Visto el riesgo potencial de sufrir cáncer de piel, los pacientes tratados con Sandimmun, en particular aquellos tratados para psoriasis o dermatitis atópica, deben evitar el exceso de exposición solar sin protección y no deben recibir de forma concomitante irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

Infecciones

Al igual que otros inmunosupresores, la ciclosporina predispone a los pacientes al desarrollo de diversas infecciones bacterianas, fúngicas, parasitarias y víricas, a menudo con patógenos oportunistas. En pacientes tratados con ciclosporina, se ha observado la activación de infecciones por poliomavirus latentes que pueden conducir a nefropatía asociada a poliomavirus (NAPV), especialmente a nefropatía por virus BK (BKVN), o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas situaciones están a menudo relacionadas con una carga inmunosupresora total elevada y se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunosuprimidos con deterioro de la función renal o síntomas neurológicos. Se han notificado desenlaces graves y/o fatales. Se deben emplear estrategias profilácticas y terapéuticas efectivas, particularmente en pacientes sometidos a un tratamiento inmunosupresor múltiple a largo plazo.

Toxicidad renal

Una complicación frecuente y potencialmente grave que puede aparecer durante el tratamiento con Sandimmun es un aumento de la creatinina y urea séricas. Estos cambios funcionales son dosis-dependientes e inicialmente reversibles, y responden generalmente a una reducción de la dosis. Durante el tratamiento a largo plazo, algunos pacientes pueden desarrollar cambios estructurales en el riñón (por ej. fibrosis intersticial), los cuales, en pacientes trasplantados de riñón, se deben diferenciar de los cambios debidos a un rechazo crónico. Se requiere, por lo tanto, una monitorización frecuente de la función renal, de acuerdo con la guías locales para la indicación en cuestión (ver secciones 4.2 y 4.8).

Hepatotoxicidad

Sandimmun puede asimismo provocar aumentos reversibles, dosis-dependientes de la bilirrubina sérica y de los enzimas hepáticos (ver sección 4.8). Se han obtenido informes espontáneos y requeridos de hepatotoxicidad y lesión hepática incluyendo colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con ciclosporina. La mayoría de los informes incluyeron pacientes con comorbilidades significativas, estados subyacentes y otros factores de confusión incluyendo complicaciones infecciosas y tratamientos concomitantes con potencial hepatotóxico. En algunos casos, principalmente en pacientes trasplantados, se ha notificado desenlace fatal (ver sección 4.8). Se requiere una estrecha monitorización de los parámetros que evalúan la función hepática y los valores anormales pueden precisar una reducción de la dosis (ver secciones 4.2 y 5.2).

Población de edad avanzada (a partir de 65 años)

En pacientes de edad avanzada, se debe prestar especial atención a la monitorización de la función renal.

Monitorización de los niveles de ciclosporina (ver sección 4.2)

Cuando se administra Sandimmun a pacientes trasplantados, la monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos de ciclosporina es una medida importante de seguridad. Para determinar los niveles de ciclosporina en sangre total, es preferible el uso de anticuerpos monoclonales específicos (determinación del principio activo inalterado); aunque se puede determinar asimismo mediante el método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), que también determina el principio activo inalterado. Si la determinación se realiza en plasma o suero, se debe seguir un protocolo de separación estándar (tiempo y temperatura). Para la monitorización inicial de los pacientes con trasplante de hígado se debe utilizar los anticuerpos monoclonales específicos o se realizarán

mediciones paralelas mediante anticuerpos monoclonales específicos y no específicos para asegurar una inmunosupresión adecuada.

En pacientes no trasplantados, se recomienda la determinación ocasional de los niveles plasmáticos de ciclosporina, p. ej. cuando Sandimmun se administra conjuntamente con sustancias que pueden interferir con la farmacocinética de ciclosporina, o en el caso de una respuesta clínica inusual (p.ej. falta de eficacia o mayor intolerancia al fármaco como es el caso de disfunción renal).

Se debe tener en cuenta que la concentración de ciclosporina en sangre, plasma o suero es sólo uno de los factores que contribuyen a la valoración del estado clínico del paciente. Los resultados, pues, sólo deben servir como una guía de tratamiento en el contexto de otros parámetros clínicos y de laboratorio.

Hipertensión

Es necesario realizar con regularidad una monitorización de la presión sanguínea durante el tratamiento con Sandimmun. Si se desarrolla hipertensión, se debe instaurar un tratamiento antihipertensivo adecuado. Se debe dar preferencia a un agente antihipertensivo que no interfiera con la farmacocinética de ciclosporina, p.ej. isradipino (ver sección 4.5).

Aumento de los lípidos en sangre

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

Hiperpotasemia

La ciclosporina incrementa el riesgo de hiperpotasemia, especialmente en pacientes con disfunción renal. Se requiere asimismo precaución cuando la ciclosporina se administra conjuntamente con fármacos ahorradores de potasio (p.ej. diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II) o fármacos que contienen potasio, así como en pacientes sometidos a una dieta rica en potasio. En estas situaciones se recomienda controlar los niveles de potasio.

Hipomagnesemia

La ciclosporina incrementa el aclaramiento del magnesio. Esto puede producir hipomagnesemia sintomática, especialmente en el periodo peri-trasplante. Por lo tanto, se recomienda controlar los niveles séricos de magnesio en el periodo peri-trasplante, particularmente en presencia de síntomas/signos neurológicos. Si se considera necesario, se debe administrar un suplemento de magnesio.

Hiperuricemia

Es necesario prestar atención en pacientes con hiperuricemia.

Vacunas vivas atenuadas

Durante el tratamiento con ciclosporina, la vacunación puede ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.5).

Interacciones

Se debe prestar atención cuando se administra conjuntamente ciclosporina con fármacos que incrementan o disminuyen sustancialmente las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, mediante la inhibición o inducción del CYP3A4 y/o glicoproteína-P (ver sección 4.5).

Se debe monitorizar la toxicidad renal cuando comienza la administración de ciclosporina junto con sustancias activas que incrementan los niveles de ciclosporina o con sustancias que exhiben sinergia nefrotóxica (ver sección 4.5).

Se debe evitar el uso concomitante de ciclosporina y tacrolímús (ver sección 4.5).

La ciclosporina es un inhibidor del CYP3A4, de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P y de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO), y puede incrementar los niveles plasmáticos de medicaciones concomitantes que son sustrato de esta enzima y/o transportador. Se debe prestar atención cuando se administra conjuntamente ciclosporina con estos fármacos o bien evitar el uso conjunto de los mismos (ver sección 4.5). La ciclosporina incrementa la exposición a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). Cuando se administra conjuntamente con ciclosporina, se debe reducir la dosis de las estatinas y se debe evitar el uso concomitante de ciertas estatinas de acuerdo con las recomendaciones de sus Fichas Técnicas. Es necesario interrumpir temporalmente o discontinuar el tratamiento con estatinas en pacientes con signos y síntomas de miopatía o en aquellos con factores de riesgo de predisposición a daño renal grave, incluyendo insuficiencia renal, secundaria a rabdomiolisis (ver sección 4.5).

Tras la administración concomitante de ciclosporina y *lercanidipino*, el AUC de lercanidipino se incrementó en tres veces y el de ciclosporina en un 21%. Por lo tanto, se debe evitar la combinación simultánea de ciclosporina y lercanidipino. La administración de ciclosporina 3 horas después de lercanidipino no produce cambios en el AUC de lercanidipino, sin embargo, el AUC de ciclosporina aumentó en un 27%. Por lo tanto, esta combinación se debe administrar con precaución con un intervalo de 3 horas como mínimo.

Excipientes especiales: Aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado

Sandimmun puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado.

Excipientes especiales: Etanol

Sandimmun contiene aproximadamente 12% de etanol en volumen (alcohol). Una dosis de 500 mg de Sandimmun contiene 500 mg de etanol, equivalente a cerca de 15 ml de cerveza o 5 ml de vino. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Excipientes especiales: Sorbitol

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Precauciones adicionales en otras indicaciones distintas de trasplantes

No se deben tratar con ciclosporina los pacientes con función renal insuficiente (excepto pacientes con síndrome nefrótico con un grado permisible de insuficiencia renal), hipertensión no controlada, infecciones no controladas, o cualquier tipo de cáncer.

Antes de iniciar el tratamiento se debe establecer una valoración basal fiable de la función renal mediante dos determinaciones de la TFGe, como mínimo. Se debe valorar frecuentemente la función renal durante el tratamiento para permitir un ajuste de dosis (ver sección 4.2).

Precauciones adicionales en uveítis endógena

Sandimmun se debe administrar con precaución en pacientes con síndrome de Behcet neurológico. Se debe monitorizar cuidadosamente el estado neurológico de estos pacientes.

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

Precauciones adicionales en síndrome nefrótico

Los pacientes con la función renal anormal en el valor de basal se deben tratar inicialmente con 2,5 mg/kg/día y se deben monitorizar cuidadosamente.

En algunos pacientes puede resultar difícil detectar una disfunción renal inducida por Sandimmun debido a cambios de la función renal relacionados con el propio síndrome nefrótico. Esto explica que en raras ocasiones las alteraciones renales estructurales asociadas con Sandimmun hayan sido observadas sin incrementos de la creatinina sérica. Se debe considerar la biopsia renal en pacientes con nefropatía de cambios mínimos dependiente de los esteroides, en los que la terapia con Sandimmun se ha mantenido durante más de 1 año.

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

Precauciones adicionales en artritis reumatoide

Después de 6 meses de tratamiento, es necesario valorar la función renal cada 4 a 8 semanas dependiendo de la estabilidad de la enfermedad y de las comedicaciones y enfermedades concomitantes. Son necesarios controles más frecuentes cuando se incrementa la dosis de Sandimmun o cuando se inicia un tratamiento concomitante con fármacos antiinflamatorios no esteroideos o se incrementan sus dosis. También puede ser necesaria la interrupción del tratamiento con Sandimmun si la hipertensión desarrollada durante el mismo no se puede controlar con una terapia adecuada.

Al igual que con otros tratamientos inmunosupresores a largo plazo, se debe tener en cuenta un mayor riesgo de alteraciones linfoproliferativas. Se debe tener especial precaución si Sandimmun se utiliza en combinación con metotrexato debido a la sinergia nefrotóxica.

Precauciones adicionales en psoriasis

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

Los pacientes de edad avanzada se deben tratar únicamente en presencia de psoriasis incapacitante, y se debe prestar especial atención a la monitorización de la función renal.

Se dispone de experiencia limitada con el uso de Sandimmun en niños con psoriasis.

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

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

Los pacientes tratados con Sandimmun no deben recibir de forma concomitante irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

Precauciones adicionales en dermatitis atópica

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

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

Los pacientes de edad avanzada se deben tratar únicamente en caso de dermatitis atópica incapacitante, y se debe prestar especial atención a la monitorización de la función renal.

La linfadenopatía benigna está generalmente asociada a las erupciones en la dermatitis atópica, y desaparece invariablemente de forma espontánea o con la mejora general de la enfermedad.

La linfadenopatía observada en el tratamiento con ciclosporina se debe monitorizar regularmente.

Si la linfadenopatía persiste a pesar de la mejora en la enfermedad, se debe examinar mediante biopsia como medida preventiva, con la finalidad de garantizar la ausencia de linfoma.

Las infecciones activas por herpes simplex deben estar curadas antes de iniciar el tratamiento con Sandimmun, pero no es necesariamente una razón para interrumpir el tratamiento en caso de que aparezca durante el mismo, excepto si se trata de una infección grave.

Las infecciones de la piel por *Staphylococcus aureus* no son una contraindicación absoluta para el tratamiento con Sandimmun, pero deben ser controladas con agentes antibacterianos apropiados. Se debe evitar el tratamiento con eritromicina oral, ya que se tiene constancia de que posee potencial para incrementar la concentración de ciclosporina en sangre (ver sección 4.5). Si no hay alternativa, se recomienda una monitorización estricta de los niveles de ciclosporina en sangre, de la función renal y de los efectos secundarios de ciclosporina.

Los pacientes tratados con Sandimmun no deben recibir de forma concomitante irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

Uso pediátrico en otras indicaciones distintas de trasplantes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con otros medicamentos

De los fármacos que se ha notificado interaccionan con ciclosporina, se describen a continuación aquellos cuyas interacciones están adecuadamente justificadas y se considera que tienen implicaciones clínicas.

Se conoce la existencia de varios fármacos que aumentan o disminuyen los niveles plasmáticos o en sangre total de ciclosporina mediante inhibición o inducción de los enzimas que intervienen en el metabolismo de ciclosporina, en concreto del CYP3A4.

La ciclosporina es también un inhibidor del CYP3A4, de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P y de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO) y puede incrementar los niveles plasmáticos de fármacos administrados concomitantemente que son sustrato de este enzima y/o transportador.

Medicamentos de los que se tiene constancia de que reducen o incrementan la biodisponibilidad de ciclosporina: En pacientes trasplantados se requiere la determinación frecuente de los niveles de ciclosporina y, si es necesario, se ajusta la dosis de la misma, particularmente durante la introducción o retirada de otros tratamientos concomitantes. En pacientes no trasplantados la relación entre la concentración sanguínea y los efectos clínicos está menos establecida. Si se conoce que se administran concomitantemente medicamentos que incrementan los niveles de ciclosporina, puede ser más apropiada una valoración frecuente de la función renal y una monitorización cuidadosa de las reacciones adversas relacionadas con ciclosporina, que la determinación de los niveles plasmáticos.

Fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina

Es de esperar que todos los inductores del CYP3A4 y/o glicoproteína-P disminuyan los niveles de ciclosporina. Ejemplos de fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina:

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina intravenosa, probucol, orlistat, Hypericum perforatum (hierba de San Juan), ticlopidina, sulfipirazona, terbinafina, bosentán.

No se deben utilizar concomitantemente los productos que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) con Sandimmun debido al riesgo de disminución de los niveles sanguíneos de ciclosporina y, por consiguiente, de su efecto (ver sección 4.3).

La *rifampicina* induce el metabolismo intestinal y hepático de la ciclosporina. Puede ser necesario aumentar la dosis de ciclosporina de 3 a 5 veces durante la coadministración.

La *octreótida* disminuye la absorción oral de ciclosporina y puede ser necesario un aumento del 50% de la dosis de ciclosporina o un cambio a la administración intravenosa.

Fármacos que aumentan los niveles de ciclosporina

Es de esperar que todos los inhibidores del CYP3A4 y/o glicoproteína-P aumenten los niveles de ciclosporina. Ejemplos:

Nicardipino, metoclopramida, anticonceptivos orales, metilprednisolona (dosis elevada), alopurinol, ácido cólico y derivados, inhibidores de la proteasa, imatinib, colchicina, nefazodona.

Antibióticos macrólidos: La *eritromicina* puede aumentar la exposición a ciclosporina entre 4 a 7 veces, produciendo a veces nefrotoxicidad. Se ha notificado que la *claritromicina* duplica la exposición de ciclosporina. La *azitromicina* aumenta los niveles de ciclosporina en un 20% aproximadamente.

Antifúngicos azólicos: *Ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol* pueden más que duplicar la exposición a ciclosporina.

El *verapamilo* aumenta la concentración plasmática de ciclosporina entre 2 a 3 veces.

La administración concomitante con *telaprevir* da como resultado un aumento de 4,64 veces aproximadamente la dosis normalizada de exposición a ciclosporina (AUC).

La *amiodarona* aumenta sustancialmente la concentración plasmática de ciclosporina conjuntamente con un aumento de la creatinina sérica. Esta interacción se puede producir durante un largo periodo de tiempo después de retirar la amiodarona, debido a que su semivida es muy larga (aproximadamente 50 días).

Se ha notificado que el *danazol* aumenta la concentración plasmática de ciclosporina en un 50% aproximadamente.

El *diltiazem* (a dosis de 90 mg/día) puede aumentar la concentración plasmática de ciclosporina hasta un 50%.

El *imatinib* puede aumentar la exposición a ciclosporina y la C_{max} en un 20% aproximadamente.

Interacción con los alimentos

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

Combinaciones con mayor riesgo de nefrotoxicidad

Deberá tenerse precaución cuando se utilice ciclosporina junto con otros fármacos que presentan sinergia nefrotóxica como son: *aminoglucósidos (incluidos gentamicina, tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, trimetoprim (+ sulfametoxazol); derivados del ácido fíbrico (p.ej. bezafibrato, fenofibrato); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (incluidos diclofenaco, naproxeno, sulindaco); melfalán, antagonistas del receptor H_2 de la histamina (p.ej. cimetidina, ranitidina); metotrexato (ver sección 4.4).*

Durante el uso concomitante de un fármaco que puede presentar sinergia nefrotóxica, se debe realizar una monitorización estrecha de la función renal. Si se produce una insuficiencia significativa de la función renal, se debe reducir la dosis del medicamento administrado concomitantemente o considerar un tratamiento alternativo.

Se debe evitar el uso concomitante de ciclosporina y tacrolímús debido al riesgo de nefrotoxicidad e interacción farmacocinética vía el CYP3A4 y/o gp-P (ver sección 4.4).

Efectos de la ciclosporina sobre otros fármacos

La ciclosporina es un inhibidor del CYP3A4, de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P (gp-P) y de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO). La coadministración de fármacos que son sustratos del CYP3A4, gp-P y PTAO con ciclosporina puede incrementar los niveles plasmáticos de los medicamentos concomitantes que son sustrato de esta enzima y/o transportador.

A continuación se describen algunos ejemplos:

La ciclosporina puede reducir el aclaramiento de *digoxina*, *colchicina*, *inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)* y *etopósido*. Si alguno de estos fármacos se administra concomitantemente con ciclosporina, se requiere una observación clínica estrecha con el fin de permitir una detección temprana de las manifestaciones tóxicas de los medicamentos, seguida por una reducción de la dosis o de su retirada. Cuando las estatinas se administran conjuntamente con ciclosporina, se debe reducir la dosis de las mismas y evitar el uso concomitante de ciertas estatinas de acuerdo con las recomendaciones de su Ficha Técnica. En la Tabla 1 se resumen los cambios en la exposición de estatinas utilizadas comúnmente con ciclosporina. El tratamiento con estatina se debe interrumpir o suspender temporalmente en pacientes con signos y síntomas de miopatía o aquellos con factores de riesgo que predispongan a un daño renal grave, incluyendo insuficiencia renal, secundaria a rabiomiolisis.

Tabla 1 Resumen de los cambios en la exposición de las estatinas utilizadas comúnmente con ciclosporina

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

Se recomienda precaución cuando se administra conjuntamente ciclosporina con lercanidipino (ver sección 4.4).

Tras la administración concomitante de ciclosporina y *aliskirén*, un sustrato gp-P, la C_{max} de aliskirén se incrementó en aproximadamente 2,5 veces y el AUC en aproximadamente 5 veces. Sin embargo, el perfil farmacocinético de la ciclosporina no se vio significativamente alterado. No se recomienda la administración conjunta de ciclosporina y aliskirén (ver sección 4.3).

No se recomienda la administración conjunta de dabigatrán etexilato debido a la actividad inhibitoria de la gp-P de la ciclosporina (ver sección 4.3).

La administración conjunta de *nifedipino* con ciclosporina puede producir un incremento en la proporción de hiperplasia gingival, comparado con la observada cuando se administra ciclosporina sola.

Se ha observado que el uso concomitante de *diclofenaco* y ciclosporina produce un incremento significativo en la biodisponibilidad de diclofenaco, con la posible consecuencia de insuficiencia reversible de la función renal. Lo más probable es que el incremento en la biodisponibilidad de diclofenaco sea causado por una reducción de su elevado efecto de primer paso. Si los antiinflamatorios no esteroideos con un bajo efecto de primer paso (p.ej. ácido acetilsalicílico) se administran conjuntamente con ciclosporina, no se espera un incremento de su biodisponibilidad.

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

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

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

La administración conjunta de *bosentán* y ciclosporina en voluntarios sanos produjo un incremento de varias veces en la exposición de bosentán y un descenso del 35% en la exposición de ciclosporina. No se recomienda la administración conjunta de ciclosporina con bosentán (ver la subsección descrita anteriormente “Fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina” y la sección 4.3).

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

En pacientes oncológicos se observó una exposición significativamente incrementada a los *antibióticos antraciclina*s (p.ej. *doxorrubicina, mitoxantrona, daunorrubicina*) con la administración conjunta de antibióticos antraciclina y dosis muy elevadas de ciclosporina.

Durante el tratamiento con ciclosporina, la vacunación puede ser menos eficaz; asimismo, se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción en ratas y conejos.

La experiencia con Sandimmun en mujeres embarazadas es limitada. Las mujeres embarazadas en tratamiento inmunosupresor después del trasplante, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, tienen un riesgo de parto prematuro (<37 semanas).

Se dispone de datos limitados de niños expuestos intraútero a la ciclosporina, hasta que cumplieron 7 años de edad aproximadamente. En estos niños, la función renal y presión sanguínea fueron normales. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y,

por lo tanto, Sandimmun no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto. También se debe tener en cuenta en mujeres embarazadas el contenido en etanol de las formulaciones de Sandimmun (ver sección 4.4).

Lactancia

La ciclosporina pasa a la leche materna. También se debe tener en cuenta en mujeres en periodo de lactancia el contenido en etanol de las formulaciones de Sandimmun (ver sección 4.4). Las madres en tratamiento con Sandimmun no deben amamantar debido al potencial de Sandimmun para causar reacciones adversas graves en los lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Existen datos limitados acerca del efecto de Sandimmun sobre la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos acerca de los efectos de Sandimmun sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las principales reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y asociadas con la administración de ciclosporina incluyen disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, diarrea, anorexia, náuseas y vómitos.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas con la terapia de ciclosporina son dosis dependiente y responden a una reducción de la dosis. En las diferentes indicaciones el espectro global de reacciones adversas es esencialmente el mismo; existen, sin embargo, diferencias en cuanto a incidencia e intensidad. Debido a que después de un trasplante se requieren dosis iniciales más elevadas y un tratamiento de mantenimiento más prolongado, las reacciones adversas son más frecuentes y normalmente más intensas en pacientes trasplantados que en pacientes tratados para otras indicaciones distintas de trasplantes.

Tras la administración intravenosa se han observado reacciones anafilactoides (ver sección 4.4).

Infecciones e infestaciones

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, presentan un mayor riesgo de infecciones (vírica, bacteriana, fúngica, parasitaria) (ver sección 4.4). Se pueden producir infecciones tanto generalizadas como localizadas. Asimismo, se pueden agravar las infecciones preexistentes y la reactivación de las infecciones por poliomavirus puede conducir a nefropatía asociada a poliomavirus (NAPV) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Se han notificado desenlaces graves y/o fatales.

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas o alteraciones linfoproliferativas y otras enfermedades malignas, especialmente de la piel. La frecuencia de cáncer incrementa con la intensidad y duración del tratamiento (ver sección 4.4). Algunos de ellos pueden ser fatales.

Resumen tabulado de reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos

Las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos (Tabla 1) se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada intervalo de

frecuencia, se describen en orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes	Leucopenia
Poco frecuentes	Trombocitopenia, anemia
Raras	Síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica microangiopática
Frecuencia no conocida*	Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes	Hiperlipidemia
Frecuentes	Hiperglucemia, anorexia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes	Temblor, cefalea
Frecuentes	Convulsiones, parestesia
Poco frecuentes	Encefalopatía incluyendo Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES), signos y síntomas tales como convulsiones, confusión, desorientación, capacidad de respuesta disminuida, agitación, insomnio, alteraciones de la visión, ceguera cortical, coma, paresia y ataxia cerebelar
Raras	Polineuropatía motora
Muy raras	Edema del disco óptico, incluyendo papiloedema, con posible deterioro visual secundario a una hipertensión intracraneal
Frecuencia no conocida*	Migraña

Trastornos vasculares

Muy frecuentes	Hipertensión
Frecuentes	Rubor

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes	Nauseas, vómitos, malestar/dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, úlcera péptica
Raras	Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes	Función hepática anormal (ver sección 4.4)
Frecuencia no conocida *	Hepatotoxicidad y lesión hepática incluyendo colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática con algún desenlace fatal (ver sección 4.4)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes	Hirsutismo
Frecuentess	Acné, hipertrichosis
Poco frecuentes	Erupción cutánea alérgica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes	Mialgia, calambres musculares
Raras	Debilidad muscular, miopatía

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes	Disfunción renal (ver sección 4.4)
----------------	------------------------------------

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras	Alteración menstrual, ginecomastia
-------	------------------------------------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes	Pirexia, fatiga
Poco frecuentes	Edema, aumento de peso

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

Otras reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización

Se han obtenido informes espontáneos y requeridos de hepatotoxicidad y lesión hepática incluyendo colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con ciclosporina. La mayoría de los informes incluyeron pacientes con comorbilidades significativas, estados subyacentes y otros factores de confusión, que incluyen complicaciones infecciosas y tratamientos concomitantes con otros medicamentos con potencial hepatotóxico. En algunos casos, principalmente en pacientes trasplantados, se ha notificado desenlace fatal (ver sección 4.4).

Nefrotoxicidad aguda y crónica

Los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la calcineurina (ICN), incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, presentan un mayor riesgo de nefrotoxicidad aguda o crónica. Ha habido informes de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización que establecen la asociación con el uso de Sandimmun. Casos de nefrotoxicidad aguda reportaron trastornos de la homeostasis de iones, tales como hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Casos reportando cambios morfológicos crónicos, que incluyen hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los ensayos clínicos han incluido niños desde 1 año de edad utilizando dosis de ciclosporina estándar con un perfil de seguridad comparable a adultos.

4.9 Sobredosis

La DL₅₀ vía oral de ciclosporina es de 2.329 mg/kg en ratones, 1.480 mg/kg en ratas y >1.000 mg/kg en conejos. La DL₅₀ vía intravenosa es de 148 mg/kg en ratones, 104 mg/kg en ratas, y 46 mg/kg en conejos.

Síntomas

La experiencia con sobredosis aguda de ciclosporina es limitada. Se han tolerado dosis orales de ciclosporina de hasta 10 g (150 mg/kg aproximadamente) con consecuencias clínicas relativamente menores, tales como, vómitos, somnolencia, cefalea, taquicardia y, en pocos pacientes, insuficiencia reversible de la función renal, moderadamente grave. Sin embargo, se han notificado síntomas graves de intoxicación tras una sobredosis parenteral accidental con ciclosporina en neonatos prematuros.

Tratamiento

En todos los casos de sobredosis, se deben seguir medidas de soporte generales y aplicar tratamientos sintomáticos. Durante las primeras horas después de la ingesta oral puede ser útil la emesis forzada y el lavado gástrico. La ciclosporina no es dializable en gran medida y no se aclara bien mediante hemoperfusión con carbón.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

La ciclosporina (también conocida como ciclosporina A) es un polipéptido cíclico formado por 11 aminoácidos. Es un potente inmunosupresor que prolonga, en el animal, la supervivencia de los alotrasplantes de piel, corazón, riñón, páncreas, médula ósea, intestino delgado y pulmón. Los estudios realizados indican que la ciclosporina inhibe el desarrollo de las reacciones mediadas por células tales como la inmunidad frente al aloinjerto, la hipersensibilidad cutánea retardada, la encefalomiелitis alérgica experimental, la artritis adyuvante de Freund, la enfermedad del injerto

contra el huésped y también la producción de anticuerpos T-dependientes. Inhibe asimismo, a nivel celular, la producción y liberación de linfocinas, incluyendo la interleucina-2 (factor de crecimiento de las células T, TCGF). Parece que la ciclosporina bloquea los linfocitos en reposo en las fases G₀ ó G₁ del ciclo celular e inhibe la liberación de linfocinas por células T activadas, desencadenada por antígenos.

Todo parece indicar que la ciclosporina actúa sobre los linfocitos de modo específico y reversible. Al contrario de los agentes citostáticos no deprime la hematopoyesis y no ejerce efecto alguno sobre la función de los fagocitos.

Se han realizado con éxito trasplantes de órganos y médula ósea en el hombre, utilizando ciclosporina para prevenir y tratar el rechazo y la enfermedad del injerto contra el huésped. La ciclosporina también se ha utilizado con éxito en receptores de trasplante hepático, tanto con virus de la hepatitis C (VHC) positivo como VHC negativo. También se han demostrado los efectos beneficiosos de la ciclosporina en una variedad de enfermedades que son o pueden considerarse de origen autoinmune.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de Sandimmun, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1 y 6 horas. La biodisponibilidad oral absoluta tras la administración de Sandimmun es del 20 al 50%. La absorción de ciclosporina es variable y puede estar influenciada por la ingesta de alimentos. Se observó un aumento del 37% aproximadamente en el AUC y C_{max} cuando Sandimmun se administró con alimentos ricos en grasa. La concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de la concentración plasmática/tiempo, son proporcionales a la dosis dentro del intervalo de dosis terapéuticas; sin embargo, para sangre total la relación no es lineal. Sandimmun solución oral y cápsulas de gelatina blanda son bioequivalentes. La variabilidad inter e intraindividual oscila entre el 18 y el 74%.

Distribución

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

Biotransformación

La ciclosporina se metaboliza ampliamente dando lugar a la formación de 15 metabolitos aproximadamente. El metabolismo tiene lugar principalmente en el hígado vía el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y las vías principales del metabolismo consisten en una mono y dihidroxilación y N-demetilación en varias posiciones de la molécula. Todos los metabolitos identificados hasta ahora contienen la estructura de péptido intacta del compuesto original; algunos poseen una débil actividad inmunosupresora (hasta una décima parte comparado con el fármaco inalterado).

Eliminación

Existe una elevada variabilidad en los datos descritos sobre la semivida de eliminación terminal de la ciclosporina, que depende del método aplicado para la valoración y de la población diana. La semivida terminal oscila de 6,3 horas en voluntarios sanos a 20,4 horas en pacientes con enfermedad hepática grave. La excreción se realiza principalmente por vía biliar. Solo un 6% de la dosis oral se elimina por la orina, y menos del 1% en forma de fármaco inalterado (ver secciones 4.2 y 4.4). La semivida de eliminación en pacientes con trasplante renal fue de 11 horas aproximadamente, con un rango de entre 4 y 25 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal terminal, el aclaramiento sistémico fue aproximadamente de dos tercios del aclaramiento sistémico medio en pacientes con función renal normal. Menos del 1% de la dosis administrada se elimina por diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática se puede observar un incremento de 2 a 3 veces aproximadamente en la exposición a ciclosporina. En un estudio realizado en pacientes con disfunción hepática grave con cirrosis demostrada por biopsia, la semivida terminal fue de 20,4 horas (rango entre 10,8 y 48,0 horas) comparado con 7,4 a 11,0 horas en voluntarios sanos.

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos de pacientes pediátricos a los que se les administró Sandimmun Neoral o Sandimmun son muy limitados. En 15 pacientes trasplantados renales de 3-16 años de edad, el aclaramiento en sangre total de ciclosporina después de la administración intravenosa de Sandimmun fue de $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (valoración: RIA específico ciclo-trac). En un ensayo de 7 pacientes trasplantados renales de 2-16 años de edad, el aclaramiento de ciclosporina osciló entre 9,8-15,5 ml/min/kg. En 9 pacientes trasplantados hepáticos de 0,6-5,6 años de edad, el aclaramiento fue de $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (valoración: HPLC). En comparación con la población adulta trasplantada, las diferencias en la biodisponibilidad entre Sandimmun Neoral y Sandimmun en la población pediátrica son comparables a las observadas en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han observado pruebas de que la ciclosporina administrada por vía oral, produzca efectos mutagénicos o teratogénicos en los sistemas de ensayo estándar (ratas hasta 17 mg/kg y conejos hasta 30 mg/kg por día, vía oral). A dosis tóxicas (ratas a 30 mg/kg y conejos a 100 mg/kg por día, vía oral), la ciclosporina fue embrio- y fetotóxica, como indicaba el aumento en la mortalidad prenatal y postnatal, así como un peso fetal reducido junto con un retraso en la formación del esqueleto.

En dos estudios de investigación publicados, los conejos expuestos a ciclosporina *in utero* (10 mg/kg/día vía subcutánea) presentaron un número reducido de nefronas, hipertrofia renal, hipertensión sistémica e insuficiencia renal progresiva hasta la semana 35 de edad. Ratas gestantes que recibieron 12 mg/kg/día de ciclosporina vía intravenosa (dos veces la dosis intravenosa recomendada en humanos) tuvieron fetos con una mayor incidencia de malformación septal ventricular. Estos hallazgos no se han observado en otras especies y se desconoce su relevancia para los humanos. No se ha demostrado alteración de la fertilidad en estudios realizados en ratas macho y hembra.

La ciclosporina se analizó en un número de ensayos de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* sin evidencia de potencial mutagénico clínicamente relevante.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones machos y hembras. En el estudio en ratón de 78 semanas, a dosis de 1, 4 y 16 mg/kg por día, se observó una tendencia estadísticamente significativa de linfomas linfocíticos en hembras, y de la incidencia de carcinoma hepatocelular en machos en los niveles de dosis media, que excedía significativamente el valor control. En el estudio en ratas de 24 meses realizado a las dosis de 0,5, 2 y 8 mg/kg/día, los adenomas de células del islote pancreático excedieron significativamente el valor control en los animales que recibieron la dosis inferior. Los carcinomas hepatocelulares y los adenomas de células del islote pancreático no estuvieron relacionados con la dosis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Etanol anhidro
Aceite de maíz interesterificado
Aceite de maíz refinado

Cubierta de la cápsula

Óxido de hierro rojo (E172)
Dióxido de titanio (E 171)
Glicerol 85%
Jarabe especial de sorbitol
Gelatina

Contenido de la cápsula

Etanol anhidro
Aceite de maíz interesterificado
Aceite de maíz refinado

Cubierta de la cápsula

Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)
Glicerol 85%
Jarabe especial de sorbitol
Gelatina

Contenido de la cápsula

Etanol anhidro
Aceite de maíz interesterificado
Aceite de maíz refinado

Cubierta de la cápsula

Óxido de hierro rojo (E172)
Dióxido de titanio (E 171)
Glicerol 85%
Jarabe especial de sorbitol
Gelatina

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Las cápsulas se deben mantener en su envase blister hasta que se vayan a tomar y se deben conservar a una temperatura no superior a 30°C. Cuando se abre el blister, se percibe un olor característico, que es totalmente normal y no significa que la cápsula esté en mal estado.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

El envase blister está formado por una lámina doble de aluminio, una inferior y otra cobertora.

[Para completar a nivel nacional]

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna en especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I – para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

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

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de {nombre del EM/Agencia}

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sandimmun y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 100 mg/ml solución oral
[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución oral contiene 100 mg de ciclosporina.

Excipientes con efecto conocido:

Etanol: 100 mg/ml. Sandimmun solución oral contiene 12,6% v/v etanol de (10,0% m/v etanol).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

Líquido de color amarillo a amarillo-amarronado, transparente o con una pequeña cantidad de sedimento muy fino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Indicaciones en trasplantes

Trasplante de órgano sólido

Prevención del rechazo del injerto tras un trasplante de órgano sólido.

Tratamiento del rechazo celular en pacientes trasplantados que previamente han recibido otros agentes inmunosupresores.

Trasplante de médula ósea

Prevención del rechazo del injerto tras un trasplante alogénico de médula ósea y células madre.

Prevención o tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).

Otras indicaciones distintas de trasplante

Uveítis endógena

Tratamiento de la uveítis intermedia o uveítis posterior con riesgo de pérdida de visión de etiología no infecciosa en pacientes en los que ha fallado el tratamiento convencional o ha causado efectos secundarios inaceptables.

Tratamiento de la uveítis de Behçet con crisis inflamatorias repetidas que involucran a la retina en pacientes sin manifestaciones neurológicas.

Síndrome nefrótico

Síndrome nefrótico esteroide-dependiente y esteroide-resistente, debido a enfermedades glomerulares primarias tales como nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria o glomerulonefritis membranosa.

Sandimmun se puede utilizar para inducir y mantener remisiones. También se puede utilizar para mantener la remisión inducida por esteroides, permitiendo la retirada de los mismos.

Artritis reumatoide

Tratamiento de la artritis reumatoide activa grave.

Psoriasis

Tratamiento de la psoriasis grave en pacientes en los que la terapia convencional resulta inadecuada o ineficaz.

Dermatitis atópica

Sandimmun está indicado en pacientes con dermatitis atópica grave cuando se requiera una terapia sistémica.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Los límites de dosificación descritos para administración oral, sirven únicamente a título de recomendación.

La dosis diaria de Sandimmun se debe administrar dividida en dos dosis que deben estar igualmente distribuidas a lo largo del día. Se recomienda que Sandimmun se administre con una pauta consistente en cuanto al momento del día y en cuanto a la relación con las comidas.

Sandimmun se debe prescribir únicamente por, o en estrecha colaboración con un médico experimentado en tratamiento inmunosupresor y/o trasplante de órganos.

Trasplantes

Trasplante de órgano sólido

El tratamiento con Sandimmun se debe iniciar durante las 12 horas antes del trasplante a una dosis de 10 a 15 mg/kg administrada dividida en 2 dosis. Esta dosis se debe mantener como la dosis diaria durante 1 - 2 semanas después de la operación, reduciéndose gradualmente en función de los niveles plasmáticos, de acuerdo con los protocolos inmunosupresores locales, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento recomendada de 2 - 6 mg/kg aproximadamente, que se debe administrar dividida en 2 dosis.

Cuando Sandimmun se administra con otros inmunosupresores (p.ej. con corticosteroides o como parte de una terapia medicamentosa triple o cuádruple), se pueden usar dosis más bajas (p.ej. 3 a 6 mg/kg divididas en 2 dosis para el tratamiento inicial).

Trasplante de médula ósea

La dosis inicial se debe administrar el día antes del trasplante. En la mayoría de los casos, para esta dosis inicial es preferible Sandimmun concentrado para solución para perfusión. La dosis intravenosa recomendada es de 3 a 5 mg/kg/día. La perfusión se continúa a este nivel de dosis durante el periodo postrasplante inmediato hasta 2 semanas, antes de cambiar a la terapia de mantenimiento oral con Sandimmun a la dosis diaria de 12,5 mg/kg aproximadamente, administrada dividida en 2 dosis.

El tratamiento de mantenimiento se debe continuar durante al menos 3 meses (y preferiblemente durante 6 meses) antes de disminuir gradualmente la dosis hasta cero al año después del trasplante.

Si Sandimmun se utiliza para iniciar el tratamiento, la dosis diaria recomendada es de 12,5 a 15 mg/kg administrada dividida en 2 dosis, empezando el día antes del trasplante.

En presencia de alteraciones gastrointestinales, que podrían disminuir la absorción, pueden ser necesarias dosis más elevadas de Sandimmun, o bien, el uso de tratamiento con Sandimmun intravenoso.

En algunos pacientes, aparece la EICH tras la interrupción del tratamiento con ciclosporina, pero normalmente responde favorablemente al reinstaurarse el tratamiento. En estos casos, se debe administrar una dosis de carga oral inicial de 10 a 12,5 mg/kg, seguido por una administración oral diaria de la dosis de mantenimiento que se había encontrado previamente como satisfactoria. Para el tratamiento de la EICH leve crónica, se deben usar dosis más bajas de Sandimmun.

Otras indicaciones distintas de trasplantes

Cuando utilizamos Sandimmun en cualquiera de las indicaciones establecidas distintas de trasplantes, se deben tener en cuenta las siguientes normas generales:

Antes de iniciar el tratamiento se debe establecer un nivel basal fiable de la función renal mediante, al menos, dos determinaciones. Se puede utilizar la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) usando la fórmula MDRD para hacer una estimación de la función renal en adultos y se debe usar una fórmula adecuada en niños para valorar la TFGe en pacientes pediátricos. Debido a que Sandimmun puede ocasionar deterioro de la función renal, es preciso controlar frecuentemente la función renal. Se debe reducir la dosis de Sandimmun en un 25-50% si la TFGe disminuye en más del 25% por debajo del nivel basal en más de una determinación. Si el descenso de la TFGe en relación al nivel basal está por encima del 35%, se debe considerar una reducción posterior de la dosis de Sandimmun. Estas recomendaciones son válidas incluso si los valores de los pacientes todavía se encuentran dentro del intervalo normal del laboratorio. Si la reducción de dosis no consigue mejorar la TFGe en un mes, se debe interrumpir el tratamiento con Sandimmun (ver sección 4.4).

Es necesario monitorizar con regularidad la presión sanguínea.

Antes de iniciar el tratamiento se requiere la determinación de la bilirrubina y de los parámetros que valoran la función hepática y se recomienda una monitorización estrecha durante el tratamiento. Es aconsejable la determinación de los lípidos séricos, potasio, magnesio y ácido úrico antes del tratamiento y periódicamente durante el mismo.

La monitorización ocasional de los niveles de ciclosporina en sangre puede ser relevante en indicaciones distintas de trasplantes, p. ej. cuando Sandimmun se administra conjuntamente con sustancias que pueden interferir con la farmacocinética de ciclosporina, o en el caso de una respuesta clínica anormal (p. ej. falta de eficacia o aumento de intolerancia al fármaco, como es la disfunción renal).

La vía de administración normal es la vía oral. Si se utiliza el concentrado para solución para perfusión, se debe prestar una cuidadosa atención para administrar una dosis intravenosa adecuada que corresponda a la dosis oral. Se recomienda consultar con un médico con experiencia en el uso de ciclosporina.

Excepto en pacientes con uveítis endógena con riesgo de pérdida de visión y en niños con síndrome nefrótico, la dosis diaria total no debe ser nunca superior a 5 mg/kg.

En el tratamiento de mantenimiento se debe determinar individualmente la dosis mínima eficaz y bien tolerada.

Se debe interrumpir el tratamiento con Sandimmun en aquellos pacientes en los que en el tiempo determinado (para información específica ver a continuación) no se alcanza una respuesta adecuada o la dosis eficaz no es compatible con las guías de seguridad establecidas.

Uveítis endógena

Para inducir la remisión, inicialmente se recomienda administrar una dosis oral de 5 mg/kg/día dividida en 2 dosis, hasta conseguir la remisión de la inflamación uveal activa y la mejoría de la agudeza visual. En casos refractarios, la dosis se puede aumentar hasta 7 mg/kg/día durante un periodo de tiempo limitado.

En aquellos casos en los que la administración de Sandimmun en monoterapia, a las dosis recomendadas resulte insuficiente, se puede añadir un tratamiento sistémico con corticoides a dosis diarias de 0,2 a 0,6 mg/kg de prednisona o equivalente para alcanzar la remisión inicial o impedir las crisis inflamatorias oculares. Después de 3 meses, la dosis de corticosteroides se puede reducir a la dosis mínima eficaz.

En el tratamiento de mantenimiento, se debe reducir lentamente la dosis a la mínima eficaz, la cual durante las fases de remisión, no debe exceder los 5 mg/kg/día.

Antes de usar los inmunosupresores, se deben descartar las causas infecciosas de la uveítis.

Síndrome nefrótico

Para inducir la remisión, la dosis diaria recomendada se administra en dos dosis orales divididas.

Si la función renal (excepto en caso de proteinuria) es normal, se recomienda la siguiente dosis diaria:

- adultos: 5 mg/kg

- niños: 6 mg/kg

En pacientes con función renal insuficiente, la dosis inicial no debe sobrepasar los 2,5 mg/kg/día.

Si el efecto de Sandimmun en monoterapia no es satisfactorio, se recomienda la combinación de Sandimmun con dosis bajas de corticoides por vía oral, especialmente en pacientes esteroides-resistentes.

El tiempo de mejora varía entre 3 y 6 meses dependiendo del tipo de glomerulopatía. Si no se observa mejoría después de este periodo de tiempo, se debe interrumpir el tratamiento con Sandimmun.

La dosis se debe ajustar individualmente según la eficacia (proteinuria) y seguridad, pero no debe sobrepasar los 5 mg/kg/día en adultos y los 6 mg/kg/día en niños.

En el tratamiento de mantenimiento, se debe reducir lentamente la dosis a la dosis mínima eficaz.

Artritis reumatoide

Durante las 6 primeras semanas de tratamiento la dosis recomendada es de 3 mg/kg/día administrada por vía oral y dividida en dos dosis. Si el efecto no es suficiente, se puede aumentar gradualmente la dosis diaria hasta que la tolerancia lo permita, pero no se deben sobrepasar los 5 mg/kg/día. Para lograr la eficacia completa se pueden necesitar hasta 12 semanas de tratamiento con Sandimmun.

En el tratamiento de mantenimiento, la dosis se debe ajustar de forma individual hasta el nivel mínimo efectivo, según la tolerancia de cada paciente.

Sandimmun se puede administrar en combinación con dosis bajas de corticoides y/o fármacos antiinflamatorios no-esteroides (AINEs) (ver sección 4.4). Sandimmun también se puede combinar semanalmente con dosis bajas de metotrexato en pacientes que responden insuficientemente a metotrexato solo, utilizando inicialmente 2,5 mg/kg/día de Sandimmun, divididos en dos dosis, con la opción de incrementar la dosis hasta que la tolerancia lo permita.

Psoriasis

El tratamiento con Sandimmun se debe iniciar por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la psoriasis. Debido a la variabilidad de este proceso, el tratamiento se debe individualizar. Para inducir la remisión, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/kg/día administrada vía oral dividida en dos dosis. Si pasado 1 mes no se observa mejoría, la dosis diaria puede aumentarse gradualmente, pero sin exceder los 5 mg/kg/día. Se debe interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes en los que no se pueda lograr una respuesta suficiente de las lesiones psoriásicas durante 6 semanas con 5 mg/kg/día o en los que la dosis efectiva no sea compatible con las normas de seguridad establecidas (ver sección 4.4).

Dosis iniciales de 5 mg/kg/día están justificadas sólo en aquellos pacientes en los que se precise una rápida mejoría. Se debe interrumpir el tratamiento con Sandimmun cuando se obtenga una respuesta satisfactoria, y se debe reiniciar el mismo en la recidiva subsiguiente, a la dosis previa eficaz. En algunos pacientes puede ser necesaria una terapia de mantenimiento.

En el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe ajustarse de forma individual al nivel mínimo efectivo, y no debe sobrepasar los 5 mg/kg/día.

Dermatitis atópica

El tratamiento con Sandimmun se debe iniciar por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica. Debido a la variabilidad de este proceso, el tratamiento se debe individualizar. La dosis diaria recomendada oscila entre 2,5 y 5 mg/kg repartida en dos dosis por vía oral. Si con una dosis inicial de 2,5 mg/kg/día no se alcanza una respuesta satisfactoria en dos semanas de tratamiento, la dosis diaria se puede incrementar rápidamente hasta un máximo de 5 mg/kg. En casos muy graves es más probable que se produzca un control rápido y adecuado de la enfermedad, con dosis de inicio de 5 mg/kg/día. En cuanto se obtenga una respuesta satisfactoria, se debe reducir gradualmente la dosis y, siempre que sea posible, interrumpir el tratamiento con Sandimmun, debiéndose reiniciar el mismo en la recidiva subsiguiente.

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

Conversión entre diferentes formulaciones de ciclosporina oral

La conversión de una formulación de ciclosporina oral a otra debe realizarse bajo la supervisión de un médico, incluyendo monitorización de los niveles plasmáticos de ciclosporina en pacientes trasplantados.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Todas las indicaciones

La ciclosporina sufre una eliminación renal mínima y su farmacocinética no se ve ampliamente afectada por la insuficiencia renal (ver sección 5.2). Sin embargo, debido a su potencial nefrotóxico (ver sección 4.8), se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal (ver sección 4.4).

Otras indicaciones distintas de trasplantes

Con excepción de los pacientes tratados para síndrome nefrótico, los pacientes con función renal insuficiente no deben recibir ciclosporina (ver subsección sobre precauciones adicionales en otras indicaciones distintas a trasplantes en la sección 4.4). En los pacientes con síndrome nefrótico con función renal insuficiente, la dosis inicial no debe ser superior a 2,5 mg/kg/día.

Pacientes con insuficiencia hepática

La ciclosporina se metaboliza ampliamente por el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática se puede observar un incremento en la exposición a ciclosporina de 2 a 3 veces aproximadamente. En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles plasmáticos dentro del intervalo recomendado (ver secciones 4.4 y 5.2) y se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de ciclosporina hasta alcanzar niveles estables.

Población pediátrica

Los ensayos clínicos han incluido niños a partir de 1 año de edad. En varios ensayos, los pacientes pediátricos necesitaron y toleraron dosis más elevadas de ciclosporina por kg de peso corporal que las utilizadas en adultos.

No se puede recomendar el uso de Sandimmun en niños para las otras indicaciones distintas de trasplantes, a excepción del síndrome nefrótico (ver sección 4.4).

Población de edad avanzada (a partir de 65 años)

La experiencia con Sandimmun en pacientes de edad avanzada es limitada.

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide con ciclosporina, los pacientes a partir de 65 años, fue más probable que desarrollasen hipertensión sistólica bajo tratamiento, y más probable que mostrasen aumentos de creatinina sérica $\geq 50\%$ por encima del valor basal después de 3-4 meses de tratamiento.

La selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe realizar con precaución, normalmente empezando por el límite inferior del intervalo de dosis, puesto que presentan una mayor frecuencia de la función hepática, renal o cardíaca disminuida, así como por la existencia de enfermedades u otros tratamientos concomitantes y una mayor susceptibilidad para sufrir procesos infecciosos.

Forma de administración

Vía oral

Sandimmun solución oral se debe diluir en un recipiente de vidrio (no de plástico) con una bebida de chocolate fría, leche, zumo de fruta o cola, agitar bien inmediatamente antes de ingerirla y beberla de una vez. El zumo de pomelo no se debe utilizar para la dilución, por su posible interferencia con el sistema enzimático del citocromo P450-dependiente (ver sección 4.5). La jeringa no debe entrar en contacto con el diluyente. El recipiente de vidrio debe enjuagarse bien con algo más de diluyente para asegurar que se ha tomado toda la dosis. La jeringa no se tiene que enjuagar, sino que se tiene que limpiar sólo el exterior con un pañuelo de papel seco para eliminar las gotas restantes de la solución (ver sección 6.6).

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Combinación con productos que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) (ver sección 4.5).

Combinación con medicamentos que son sustratos de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P o de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO) y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con reacciones adversas graves y/o amenazantes para la vida, p.ej. bosentán, dabigatrán etexilato y aliskirén (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Supervisión médica

Sandimmun se debe prescribir sólo por médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y que puedan realizar un seguimiento adecuado, que incluya examen físico completo regular, monitorización de la presión arterial y control de los parámetros de seguridad de laboratorio. Los pacientes trasplantados tratados con este medicamento se deben controlar en centros asistenciales debidamente equipados para ello y que cuenten con personal sanitario experimentado. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento debe recibir la información completa para el seguimiento del paciente.

Linfomas y otros cánceres

Al igual que otros inmunosupresores, la ciclosporina incrementa el riesgo de desarrollar linfomas y otras patologías malignas, particularmente en la piel. Este aumento de riesgo parece estar más relacionado con el grado y duración de la inmunosupresión que con el uso de fármacos específicos.

Por lo tanto, se debe utilizar con precaución un régimen de tratamiento que incluya inmunosupresores múltiples (incluido ciclosporina) ya que puede dar lugar a alteraciones linfoproliferativas y a tumores de órganos sólidos, algunos con pronóstico fatal.

Visto el riesgo potencial de sufrir cáncer de piel, los pacientes tratados con Sandimmun, en particular aquellos tratados para psoriasis o dermatitis atópica, deben evitar el exceso de exposición solar sin protección y no deben recibir de forma concomitante irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

Infecciones

Al igual que otros inmunosupresores, la ciclosporina predispone a los pacientes al desarrollo de diversas infecciones bacterianas, fúngicas, parasitarias y víricas, a menudo con patógenos oportunistas. En pacientes tratados con ciclosporina, se ha observado la activación de infecciones por poliomavirus latentes que pueden conducir a nefropatía asociada a poliomavirus (NAPV), especialmente a nefropatía por virus BK (BKVN), o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas situaciones están a menudo relacionadas con una carga inmunosupresora total elevada y se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunosuprimidos con deterioro de la función renal o síntomas neurológicos. Se han notificado desenlaces graves y/o fatales. Se deben emplear estrategias profilácticas y terapéuticas efectivas, particularmente en pacientes sometidos a un tratamiento inmunosupresor múltiple a largo plazo.

Toxicidad renal

Una complicación frecuente y potencialmente grave que puede aparecer durante el tratamiento con Sandimmun es un aumento de la creatinina y urea séricas. Estos cambios funcionales son dosis-dependientes e inicialmente reversibles y responden generalmente a una reducción de la dosis. Durante el tratamiento a largo plazo, algunos pacientes pueden desarrollar cambios estructurales en el riñón (por ej. fibrosis intersticial), los cuales, en pacientes trasplantados de riñón, se deben diferenciar de los cambios debidos a un rechazo crónico. Se requiere, por lo tanto, una monitorización frecuente de la función renal, de acuerdo con la guías locales para la indicación en cuestión (ver secciones 4.2 y 4.8).

Hepatotoxicidad

Sandimmun puede asimismo provocar aumentos reversibles, dosis-dependientes de la bilirrubina sérica y de los enzimas hepáticos (ver sección 4.8). Se han obtenido informes espontáneos y requeridos de hepatotoxicidad y lesión hepática incluyendo colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con ciclosporina. La mayoría de los informes incluyeron pacientes con comorbilidades significativas, estados subyacentes y otros factores de confusión incluyendo complicaciones infecciosas y tratamientos concomitantes con potencial hepatotóxico. En algunos casos, principalmente en pacientes trasplantados, se ha notificado desenlace fatal (ver sección 4.8). Se requiere una estrecha monitorización de los parámetros que evalúan la función hepática y los valores anormales pueden precisar una reducción de la dosis (ver secciones 4.2 y 5.2).

Población de edad avanzada (a partir de 65 años)

En pacientes de edad avanzada, se debe prestar especial atención a la monitorización de la función renal.

Monitorización de los niveles de ciclosporina (ver sección 4.2)

Cuando se administra Sandimmun a pacientes trasplantados, la monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos de ciclosporina es una medida importante de seguridad. Para determinar los niveles de ciclosporina en sangre total, es preferible el uso de anticuerpos monoclonales específicos (determinación del principio activo inalterado); aunque se puede determinar asimismo mediante el método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), que también determina el principio activo inalterado. Si la determinación se realiza en plasma o suero, se debe seguir un protocolo de separación estándar (tiempo y temperatura). Para la monitorización inicial de los pacientes con trasplante de hígado se debe utilizar los anticuerpos monoclonales específicos o se realizarán

mediciones paralelas mediante anticuerpos monoclonales específicos y no específicos para asegurar una inmunosupresión adecuada.

En pacientes no trasplantados, se recomienda la determinación ocasional de los niveles plasmáticos de ciclosporina, p. ej. cuando Sandimmun se administra conjuntamente con sustancias que pueden interferir con la farmacocinética de ciclosporina, o en el caso de una respuesta clínica inusual (p.ej. falta de eficacia o mayor intolerancia al fármaco como es el caso de disfunción renal).

Se debe tener en cuenta que la concentración de ciclosporina en sangre, plasma o suero es sólo uno de los factores que contribuyen a la valoración del estado clínico del paciente. Los resultados, pues, sólo deben servir como una guía de tratamiento en el contexto de otros parámetros clínicos y de laboratorio.

Hipertensión

Es necesario realizar con regularidad una monitorización de la presión sanguínea durante el tratamiento con Sandimmun. Si se desarrolla hipertensión, se debe instaurar tratamiento antihipertensivo adecuado. Se debe dar preferencia a un agente antihipertensivo que no interfiera con la farmacocinética de ciclosporina, p.ej. isradipino (ver sección 4.5).

Aumento de los lípidos en sangre

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

Hiperpotasemia

La ciclosporina incrementa el riesgo de hiperpotasemia, especialmente en pacientes con disfunción renal. Se requiere asimismo precaución cuando la ciclosporina se administra conjuntamente con fármacos ahorradores de potasio (p.ej. diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II) o fármacos que contienen potasio, así como en pacientes sometidos a una dieta rica en potasio. En estas situaciones se recomienda controlar los niveles de potasio.

Hipomagnesemia

La ciclosporina incrementa el aclaramiento del magnesio. Esto puede producir hipomagnesemia sintomática, especialmente en el periodo peri-trasplante. Por lo tanto, se recomienda controlar los niveles séricos de magnesio en el periodo peri-trasplante, particularmente en presencia de síntomas/signos neurológicos. Si se considera necesario, se debe administrar un suplemento de magnesio.

Hiperuricemia

Es necesario prestar atención en pacientes con hiperuricemia.

Vacunas vivas atenuadas

Durante el tratamiento con ciclosporina, la vacunación puede ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.5).

Interacciones

Se debe prestar atención cuando se administra conjuntamente ciclosporina con fármacos que incrementan o disminuyen sustancialmente las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, mediante la inhibición o inducción del CYP3A4 y/o glicoproteína-P (ver sección 4.5).

Se debe monitorizar la toxicidad renal cuando se comienza la administración de ciclosporina junto con sustancias activas que incrementan los niveles de ciclosporina o con sustancias que exhiben sinergia nefrotóxica (ver sección 4.5).

Se debe evitar el uso concomitante de ciclosporina y tacrolímús (ver sección 4.5).

La ciclosporina es un inhibidor del CYP3A4, de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P y de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO), y puede incrementar los niveles plasmáticos de medicaciones concomitantes que son sustrato de esta enzima y/o transportador. Se debe prestar atención cuando se administra conjuntamente ciclosporina con estos fármacos o bien evitar el uso conjunto de los mismos (ver sección 4.5). La ciclosporina incrementa la exposición a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). Cuando se administra conjuntamente con ciclosporina, se debe reducir la dosis de las estatinas y se debe evitar el uso concomitante de ciertas estatinas de acuerdo con las recomendaciones de sus Fichas Técnicas. Es necesario interrumpir temporalmente o discontinuar el tratamiento con estatinas en pacientes con signos y síntomas de miopatía o en aquellos con factores de riesgo de predisposición a daño renal grave, incluyendo insuficiencia renal, secundaria a rabiomolisis (ver sección 4.5).

Tras la administración concomitante de ciclosporina y *lercanidipino*, el AUC de lercanidipino se incrementó en tres veces y el de ciclosporina en un 21%. Por lo tanto, se debe evitar la combinación simultánea de ciclosporina y lercanidipino. La administración de ciclosporina 3 horas después de lercanidipino no produce cambios en el AUC de lercanidipino, sin embargo, el AUC de ciclosporina aumentó en un 27%. Por lo tanto, esta combinación se debe administrar con precaución con un intervalo de 3 horas como mínimo.

Excipientes especiales: Aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado

Sandimmun puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado.

Excipientes especiales: Etanol

Sandimmun contiene aproximadamente 12% de etanol en volumen (alcohol). Una dosis de 500 mg de Sandimmun contiene 500 mg de etanol, equivalente a cerca de 15 ml de cerveza o 5 ml de vino. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Precauciones adicionales en otras indicaciones distintas de trasplantes

No se deben tratar con ciclosporina los pacientes con función renal insuficiente (excepto pacientes con síndrome nefrótico con un grado permisible de insuficiencia renal), hipertensión no controlada, infecciones no controladas, o cualquier tipo de cáncer.

Antes de iniciar el tratamiento se debe establecer una valoración basal fiable de la función renal mediante dos determinaciones de la TFGe, como mínimo. Se debe valorar frecuentemente la función renal durante el tratamiento para permitir un ajuste de dosis (ver sección 4.2).

Precauciones adicionales en uveítis endógena

Sandimmun se debe administrar con precaución en pacientes con síndrome de Behcet neurológico. Se debe monitorizar cuidadosamente el estado neurológico de estos pacientes.

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

Precauciones adicionales en síndrome nefrótico

Los pacientes con la función renal anormal en el valor de basal se deben tratar inicialmente con 2,5 mg/kg/día y se deben monitorizar cuidadosamente.

En algunos pacientes puede resultar difícil detectar una disfunción renal inducida por Sandimmun debido a cambios de la función renal relacionados con el propio síndrome nefrótico. Esto explica que en raras ocasiones las alteraciones renales estructurales asociadas con Sandimmun hayan sido observadas sin incrementos de la creatinina sérica. Se debe considerar la biopsia renal en pacientes

con nefropatía de cambios mínimos dependiente de los esteroides, en los que la terapia con Sandimmun se ha mantenido durante más de 1 año.

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

Precauciones adicionales en artritis reumatoide

Después de 6 meses de tratamiento, es necesario valorar la función renal cada 4 a 8 semanas dependiendo de la estabilidad de la enfermedad y de las comedificaciones y enfermedades concomitantes. Son necesarios controles más frecuentes cuando se incrementa la dosis de Sandimmun o cuando se inicia un tratamiento concomitante con fármacos antiinflamatorios no esteroideos o se incrementan sus dosis. También puede ser necesaria la interrupción del tratamiento con Sandimmun si la hipertensión desarrollada durante el mismo no se puede controlar con una terapia adecuada.

Al igual que con otros tratamientos inmunosupresores a largo plazo, se debe tener en cuenta un mayor riesgo de alteraciones linfoproliferativas. Se debe tener especial precaución si Sandimmun se utiliza en combinación con metotrexato debido a la sinergia nefrotóxica.

Precauciones adicionales en psoriasis

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

Los pacientes de edad avanzada se deben tratar únicamente en presencia de psoriasis incapacitante, y se debe prestar especial atención a la monitorización de la función renal.

Se dispone de experiencia limitada con el uso de Sandimmun en niños con psoriasis.

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

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

Los pacientes tratados con Sandimmun no deben recibir de forma concomitante irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

Precauciones adicionales en dermatitis atópica

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

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

Los pacientes de edad avanzada se deben tratar únicamente en caso de dermatitis atópica incapacitante, y se debe prestar especial atención a la monitorización de la función renal.

La linfadenopatía benigna está generalmente asociada a las erupciones en la dermatitis atópica, y desaparece invariablemente de forma espontánea o con la mejora general de la enfermedad.

La linfadenopatía observada en el tratamiento con ciclosporina se debe monitorizar regularmente.

Si la linfadenopatía persiste a pesar de la mejora en la enfermedad, se debe examinar mediante biopsia como medida preventiva, con la finalidad de garantizar la ausencia de linfoma.

Las infecciones activas por herpes simplex deben estar curadas antes de iniciar el tratamiento con Sandimmun, pero no es necesariamente una razón para interrumpir el tratamiento en caso de que aparezca durante el mismo, excepto si se trata de una infección grave.

Las infecciones de la piel por *Staphylococcus aureus* no son una contraindicación absoluta para el tratamiento con Sandimmun, pero deben ser controladas con agentes antibacterianos apropiados. Se debe evitar el tratamiento con eritromicina oral, ya que se tiene constancia de que posee potencial para incrementar la concentración de ciclosporina en sangre (ver sección 4.5). Si no hay alternativa, se recomienda una monitorización estricta de los niveles de ciclosporina en sangre, de la función renal y de los efectos secundarios de ciclosporina.

Los pacientes tratados con Sandimmun no deben recibir de forma concomitante irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

Uso pediátrico en otras indicaciones distintas de trasplantes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con otros medicamentos

De los fármacos que se ha notificado interaccionan con ciclosporina, se describen a continuación aquellos cuyas interacciones están adecuadamente justificadas y se considera que tienen implicaciones clínicas.

Se conoce la existencia de varios fármacos que aumentan o disminuyen los niveles plasmáticos o en sangre total de ciclosporina mediante inhibición o inducción de los enzimas que intervienen en el metabolismo de ciclosporina, en concreto del CYP3A4.

La ciclosporina es también un inhibidor del CYP3A4, de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P y de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO) y puede incrementar los niveles plasmáticos de fármacos administrados concomitantemente que son sustrato de este enzima y/o transportador.

Medicamentos que se tiene constancia de que reducen o incrementan la biodisponibilidad de ciclosporina: En pacientes trasplantados se requiere la determinación frecuente de los niveles de ciclosporina y, si es necesario, se ajusta la dosis de la misma, particularmente durante la introducción o retirada de otros tratamientos concomitantes. En pacientes no trasplantados la relación entre la concentración sanguínea y los efectos clínicos está menos establecida. Si se conoce que se administran concomitantemente medicamentos que incrementan los niveles de ciclosporina, puede ser más apropiada una valoración frecuente de la función renal y una monitorización cuidadosa de las reacciones adversas relacionadas con ciclosporina, que la determinación de los niveles plasmáticos.

Fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina

Es de esperar que todos los inductores del CYP3A4 y/o glicoproteína-P disminuyan los niveles de ciclosporina. Ejemplos de fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina:

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina intravenosa, probucol, orlistat, Hypericum perforatum (hierba de San Juan), ticlopidina, sulfipirazona, terbinafina, bosentán.

No se deben utilizar concomitantemente los productos que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) con Sandimmun debido al riesgo de disminución de los niveles sanguíneos de ciclosporina y, por consiguiente, de su efecto (ver sección 4.3).

La *rifampicina* induce el metabolismo intestinal y hepático de la ciclosporina. Puede ser necesario aumentar la dosis de ciclosporina de 3 a 5 veces durante la coadministración.

La *octreótida* disminuye la absorción oral de ciclosporina y puede ser necesario un aumento del 50% de la dosis de ciclosporina o un cambio a la administración intravenosa.

Fármacos que aumentan los niveles de ciclosporina

Es de esperar que todos los inhibidores del CYP3A4 y/o glicoproteína-P aumenten los niveles de ciclosporina. Ejemplos:

Nicardipino, metoclopramida, anticonceptivos orales, metilprednisolona (dosis elevada), alopurinol, ácido cólico y derivados, inhibidores de la proteasa, imatinib, colchicina, nefazodona.

Antibióticos macrólidos: La *eritromicina* puede aumentar la exposición a ciclosporina entre 4 a 7 veces, produciendo a veces nefrotoxicidad. Se ha notificado que la *claritromicina* duplica la exposición de ciclosporina. La *azitromicina* aumenta los niveles de ciclosporina en un 20% aproximadamente.

Antifúngicos azólicos: *Ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol* pueden más que duplicar la exposición a ciclosporina.

El *verapamilo* aumenta la concentración plasmática de ciclosporina entre 2 a 3 veces.

La administración concomitante con *telaprevir* da como resultado un aumento de 4,64 veces aproximadamente la dosis normalizada de exposición a ciclosporina (AUC).

La *amiodarona* aumenta sustancialmente la concentración plasmática de ciclosporina conjuntamente con un aumento de la creatinina sérica. Esta interacción se puede producir durante un largo periodo de tiempo después de retirar la amiodarona, debido a que su semivida es muy larga (aproximadamente 50 días).

Se ha notificado que el *danazol* aumenta la concentración plasmática de ciclosporina en un 50% aproximadamente.

El *diltiazem* (a dosis de 90 mg/día) puede aumentar la concentración plasmática de ciclosporina hasta un 50%.

El *imatinib* puede aumentar la exposición a ciclosporina y la C_{max} en un 20% aproximadamente.

Interacción con los alimentos

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

Combinaciones con mayor riesgo de nefrotoxicidad

Deberá tenerse precaución cuando se utilice ciclosporina junto con otros fármacos que presentan sinergia nefrotóxica como son: *aminoglucósidos (incluidos gentamicina, tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, trimetoprim (+ sulfametoxazol); derivados del ácido fíbrico (p.ej. bezafibrato, fenofibrato); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (incluidos diclofenaco, naproxeno, sulindaco); melfalán, antagonistas del receptor H_2 de la histamina (p.ej. cimetidina, ranitidina); metotrexato (ver sección 4.4).*

Durante el uso concomitante de un fármaco que puede presentar sinergia nefrotóxica, se debe realizar una monitorización estrecha de la función renal. Si se produce una insuficiencia significativa de la

función renal, se debe reducir la dosis del medicamento administrado concomitantemente o considerar un tratamiento alternativo.

Se debe evitar el uso concomitante de ciclosporina y tacrolímús debido al riesgo de nefrotoxicidad e interacción farmacocinética vía el CYP3A4 y/o gp-P (ver sección 4.4).

Efectos de la ciclosporina sobre otros fármacos

La ciclosporina es un inhibidor del CYP3A4, de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P (gp-P) y de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO). La coadministración de fármacos que son sustratos del CYP3A4, gp-P y PTAO con ciclosporina puede incrementar los niveles plasmáticos de los medicamentos concomitantes que son sustrato de esta enzima y/o transportador.

A continuación se describen algunos ejemplos:

La ciclosporina puede reducir el aclaramiento de *digoxina*, *colchicina*, *inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)* y *etopósido*. Si alguno de estos fármacos se administra concomitantemente con ciclosporina, se requiere una observación clínica estrecha con el fin de permitir una detección temprana de las manifestaciones tóxicas de los medicamentos, seguida por una reducción de la dosis o de su retirada. Cuando las estatinas se administran conjuntamente con ciclosporina, se debe reducir la dosis de las mismas y evitar el uso concomitante de ciertas estatinas de acuerdo con las recomendaciones de su Ficha Técnica. En la Tabla 1 se resumen los cambios en la exposición de estatinas utilizadas comúnmente con ciclosporina. El tratamiento con estatina se debe interrumpir o suspender temporalmente en pacientes con signos y síntomas de miopatía o aquellos con factores de riesgo que predispongan a un daño renal grave, incluyendo insuficiencia renal, secundaria a rhabdomiolisis.

Tabla 1 Resumen de los cambios en la exposición de las estatinas utilizadas comúnmente con ciclosporina

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

Se recomienda precaución cuando se administra conjuntamente ciclosporina con lercanidipino (ver sección 4.4).

Tras la administración concomitante de ciclosporina y *aliskirén*, un sustrato gp-P, la C_{max} de aliskirén se incrementó en aproximadamente 2,5 veces y el AUC en aproximadamente 5 veces. Sin embargo, el perfil farmacocinético de la ciclosporina no se vio significativamente alterado. No se recomienda la administración conjunta de ciclosporina y aliskirén (ver sección 4.3).

No se recomienda la administración conjunta de dabigatrán etexilato debido a la actividad inhibitoria de la gp-P de la ciclosporina (ver sección 4.3).

La administración conjunta de *nifedipino* con ciclosporina puede producir un incremento en la proporción de hiperplasia gingival, comparado con la observada cuando se administra ciclosporina sola.

Se ha observado que el uso concomitante de *diclofenaco* y ciclosporina produce un incremento significativo en la biodisponibilidad de diclofenaco, con la posible consecuencia de insuficiencia reversible de la función renal. Lo más probable es que el incremento en la biodisponibilidad de diclofenaco sea causado por una reducción de su elevado efecto de primer paso. Si los antiinflamatorios no esteroideos con un bajo efecto de primer paso (p.ej. ácido acetilsalicílico) se administran conjuntamente con ciclosporina, no se espera un incremento de su biodisponibilidad.

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

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

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

La administración conjunta de *bosentán* y ciclosporina en voluntarios sanos produjo un incremento de varias veces en la exposición de bosentán y un descenso del 35% en la exposición de ciclosporina. No se recomienda la administración conjunta de ciclosporina con bosentán (ver la subsección descrita anteriormente “Fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina” y la sección 4.3).

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

En pacientes oncológicos se observó una exposición significativamente incrementada a los *antibióticos antraciclina*s (p.ej. *doxorrubicina, mitoxantrona, daunorrubicina*) con la administración conjunta de antibióticos antraciclina y dosis muy elevadas de ciclosporina.

Durante el tratamiento con ciclosporina, la vacunación puede ser menos eficaz; asimismo, se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción en ratas y conejos.

La experiencia con Sandimmun en mujeres embarazadas es limitada. Las mujeres embarazadas en tratamiento inmunosupresor después del trasplante, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, tienen un riesgo de parto prematuro (<37 semanas).

Se dispone de datos limitados de niños expuestos intraútero a la ciclosporina, hasta que cumplieron 7 años de edad aproximadamente. En estos niños, la función renal y presión sanguínea fueron normales. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y, por lo tanto, Sandimmun no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto. También se debe tener en cuenta en mujeres embarazadas el contenido en etanol de las formulaciones de Sandimmun (ver sección 4.4).

Lactancia

La ciclosporina pasa a la leche materna. También se debe tener en cuenta en mujeres en periodo de lactancia el contenido en etanol de las formulaciones de Sandimmun (ver sección 4.4). Las madres en tratamiento con Sandimmun no deben amamantar debido al potencial de Sandimmun para causar reacciones adversas graves en los lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Existen datos limitados acerca del efecto de Sandimmun sobre la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos acerca de los efectos de Sandimmun sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las principales reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y asociadas con la administración de ciclosporina incluyen disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, diarrea, anorexia, náuseas y vómitos.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas con la terapia de ciclosporina son dosis dependiente y responden a una reducción de la dosis. En las diferentes indicaciones el espectro global de reacciones adversas es esencialmente el mismo; existen, sin embargo, diferencias en cuanto a incidencia e intensidad. Debido a que después de un trasplante se requieren dosis iniciales más elevadas y un tratamiento de mantenimiento más prolongado, las reacciones adversas son más frecuentes y normalmente más intensas en pacientes trasplantados que en pacientes tratados para otras indicaciones distintas de trasplantes.

Tras la administración intravenosa se han observado reacciones anafilactoides (ver sección 4.4).

Infecciones e infestaciones

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, presentan un mayor riesgo de infecciones (viral, bacteriana, fúngica, parasitaria) (ver sección 4.4). Se pueden producir infecciones tanto generalizadas como localizadas. Asimismo, se pueden agravar las infecciones preexistentes y la reactivación de las infecciones por poliomavirus puede conducir a nefropatía asociada a poliomavirus (NAPV) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Se han notificado desenlaces graves y/o fatales.

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas o alteraciones linfoproliferativas y otras enfermedades malignas, especialmente en la piel. La frecuencia de cáncer incrementa con la intensidad y duración del tratamiento (ver sección 4.4). Algunos de ellos pueden ser fatales.

Resumen tabulado de reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos

Las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos (Tabla 1) se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada intervalo de frecuencia, se describen en orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras

($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes	Leucopenia
Poco frecuentes	Trombocitopenia, anemia
Raras	Síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica microangiopática
Frecuencia no conocida*	Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes	Hiperlipidemia
Frecuentes	Hiperglucemia, anorexia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes	Temblor, cefalea
Frecuentes	Convulsiones, parestesia
Poco frecuentes	Encefalopatía incluyendo Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES), signos y síntomas tales como convulsiones, confusión, desorientación, capacidad de respuesta disminuida, agitación, insomnio, alteraciones de la visión, ceguera cortical, coma, paresia y ataxia cerebelar
Raras	Polineuropatía motora
Muy raras	Edema del disco óptico, incluyendo papiloedema, con posible deterioro visual secundario a una hipertensión intracraneal
Frecuencia no conocida*	Migraña

Trastornos vasculares

Muy frecuentes	Hipertensión
Frecuentes	Rubor

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes	Nauseas, vómitos, malestar/dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, úlcera péptica
Raras	Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes	Función hepática anormal (ver sección 4.4)
Frecuencia no conocida *	Hepatotoxicidad y lesión hepática incluyendo colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática con algún desenlace fatal (ver sección 4.4)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes	Hirsutismo
Frecuentes	Acné, hipertrichosis
Poco frecuentes	Erupción cutánea alérgica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes	Mialgia, calambres musculares
Raras	Debilidad muscular, miopatía

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes	Disfunción renal (ver sección 4.4)
----------------	------------------------------------

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras	Alteración menstrual, ginecomastia
-------	------------------------------------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes	Pirexia, fatiga
Poco frecuentes	Edema, aumento de peso

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

Otras reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización

Se han obtenido informes espontáneos y requeridos de hepatotoxicidad y lesión hepática incluyendo colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con ciclosporina. La mayoría de los informes incluyeron pacientes con comorbilidades significativas, estados subyacentes y otros factores de confusión que incluyen complicaciones infecciosas y tratamientos concomitantes con otros medicamentos con potencial hepatotóxico. En algunos casos, principalmente en pacientes trasplantados, se ha notificado desenlace fatal (ver sección 4.4).

Nefrotoxicidad aguda y crónica

Los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la calcineurina (ICN), incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, presentan un mayor riesgo de nefrotoxicidad aguda o crónica. Ha habido informes de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización que establecen la asociación con el uso de Sandimmun. Casos de nefrotoxicidad aguda reportaron trastornos de la homeostasis de iones, tales como hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Casos reportando cambios morfológicos crónicos, que incluyen hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los ensayos clínicos han incluido niños desde 1 año de edad utilizando dosis de ciclosporina estándar con un perfil de seguridad comparable a adultos.

4.9 Sobredosis

La DL₅₀ vía oral de ciclosporina es de 2.329 mg/kg en ratones, 1.480 mg/kg en ratas y >1.000 mg/kg en conejos. La DL₅₀ vía intravenosa es de 148 mg/kg en ratones, 104 mg/kg en ratas, y 46 mg/kg en conejos.

Síntomas

La experiencia con sobredosis aguda de ciclosporina es limitada. Se han tolerado dosis orales de ciclosporina de hasta 10 g (150 mg/kg aproximadamente) con consecuencias clínicas relativamente menores, tales como, vómitos, somnolencia, cefalea, taquicardia y, en pocos pacientes, insuficiencia reversible de la función renal, moderadamente grave. Sin embargo, se han notificado síntomas graves de intoxicación tras una sobredosis parenteral accidental con ciclosporina en neonatos prematuros.

Tratamiento

En todos los casos de sobredosis, se deben seguir medidas de soporte generales y aplicar tratamientos sintomáticos. Durante las primeras horas después de la ingesta oral puede ser útil la emesis forzada y el lavado gástrico. La ciclosporina no es dializable en gran medida y no se aclara bien mediante hemoperfusión con carbón.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

La ciclosporina (también conocida como ciclosporina A) es un polipéptido cíclico formado por 11 aminoácidos. Es un potente inmunosupresor que prolonga, en el animal, la supervivencia de los alotrasplantes de piel, corazón, riñón, páncreas, médula ósea, intestino delgado y pulmón. Los estudios realizados indican que la ciclosporina inhibe el desarrollo de las reacciones mediadas por células tales como la inmunidad frente al aloinjerto, la hipersensibilidad cutánea retardada, la encefalomielitis alérgica experimental, la artritis adyuvante de Freund, la enfermedad del injerto contra el huésped y también la producción de anticuerpos T-dependientes. Inhibe asimismo, a nivel celular, la producción y liberación de linfocinas, incluyendo la interleucina-2 (factor de crecimiento de las células T, TCGF). Parece que la ciclosporina bloquea los linfocitos en reposo en las fases G₀ ó

G₁ del ciclo celular e inhibe la liberación de linfocinas por células T activadas, desencadenada por antígenos.

Todo parece indicar que la ciclosporina actúa sobre los linfocitos de modo específico y reversible. Al contrario de los agentes citostáticos no deprime la hematopoyesis y no ejerce efecto alguno sobre la función de los fagocitos.

Se han realizado con éxito trasplantes de órganos y médula ósea en el hombre, utilizando ciclosporina para prevenir y tratar el rechazo y la enfermedad del injerto contra el huésped. La ciclosporina también se ha utilizado con éxito en receptores de trasplante hepático, tanto con virus de la hepatitis C (VHC) positivo como VHC negativo. También se han demostrado los efectos beneficiosos de la ciclosporina en una variedad de enfermedades que son o pueden considerarse de origen autoinmune.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral de Sandimmun, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1 y 6 horas. La biodisponibilidad oral absoluta tras la administración de Sandimmun es del 20 al 50%. La absorción de ciclosporina es variable y puede estar influenciada por la ingesta de alimentos. Se observó un aumento del 37% aproximadamente en el AUC y C_{max} cuando Sandimmun se administró con alimentos ricos en grasa. La concentración plasmática máxima y el área bajo la curva de la concentración plasmática/tiempo, son proporcionales a la dosis dentro del intervalo de dosis terapéuticas; sin embargo, para sangre total la relación no es lineal. Sandimmun solución oral y cápsulas de gelatina blanda son bioequivalentes. La variabilidad inter e intraindividual oscila entre el 18 y el 74%.

Distribución

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

Biotransformación

La ciclosporina se metaboliza ampliamente dando lugar a la formación de 15 metabolitos aproximadamente. El metabolismo tiene lugar principalmente en el hígado vía el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y las vías principales del metabolismo consisten en una mono y dihidroxilación y N-demetilación en varias posiciones de la molécula. Todos los metabolitos identificados hasta ahora contienen la estructura de péptido intacta del compuesto original; algunos poseen una débil actividad inmunosupresora (hasta una décima parte comparado con el fármaco inalterado).

Eliminación

Existe una elevada variabilidad en los datos descritos sobre la semivida de eliminación terminal de la ciclosporina, que depende del método aplicado para la valoración y de la población diana. La semivida terminal oscila de 6,3 horas en voluntarios sanos a 20,4 horas en pacientes con enfermedad hepática grave. La excreción se realiza principalmente por vía biliar. Solo un 6% de la dosis oral se elimina por la orina, y menos del 1% en forma de fármaco inalterado (ver secciones 4.2 y 4.4). La semivida de eliminación en pacientes con trasplante renal fue de 11 horas aproximadamente, con un rango de entre 4 y 25 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal terminal, el aclaramiento sistémico fue aproximadamente de dos tercios del aclaramiento sistémico medio en pacientes con función renal normal. Menos del 1% de la dosis administrada se elimina por diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática se puede observar un incremento de 2 a 3 veces aproximadamente en la exposición a ciclosporina. En un estudio realizado en pacientes con disfunción hepática grave con cirrosis demostrada por biopsia, la semivida terminal fue de 20,4 horas (rango entre 10,8 y 48,0 horas) comparado con 7,4 a 11,0 horas en voluntarios sanos.

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos de pacientes pediátricos a los que se les administró Sandimmun Neoral o Sandimmun son muy limitados. En 15 pacientes trasplantados renales de 3-16 años de edad, el aclaramiento en sangre total de ciclosporina después de la administración intravenosa de Sandimmun fue de 10,6±3,7 ml/min/kg (valoración: RIA específico ciclo-trac). En un ensayo de 7 pacientes trasplantados renales de 2-16 años de edad, el aclaramiento de ciclosporina osciló entre 9,8-15,5 ml/min/kg. En 9 pacientes trasplantados hepáticos de 0,6-5,6 años de edad, el aclaramiento fue de 9,3±5,4 ml/min/kg (valoración: HPLC). En comparación con la población adulta trasplantada, las diferencias en la biodisponibilidad entre Sandimmun Neoral y Sandimmun en la población pediátrica son comparables a las observadas en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han observado pruebas de que la ciclosporina administrada por vía oral, produzca efectos mutagénicos o teratogénicos en los sistemas de ensayo estándar (ratas hasta 17 mg/kg y conejos hasta 30 mg/kg por día, vía oral). A dosis tóxicas (ratas a 30 mg/kg y conejos a 100 mg/kg por día, vía oral), la ciclosporina fue embrio- y fetotóxica, como indicaba el aumento en la mortalidad prenatal y postnatal, así como un peso fetal reducido junto con un retraso en la formación del esqueleto.

En dos estudios de investigación publicados, los conejos expuestos a ciclosporina *in utero* (10 mg/kg/día vía subcutánea) presentaron un número reducido de nefronas, hipertrofia renal, hipertensión sistémica e insuficiencia renal progresiva hasta la semana 35 de edad. Ratas gestantes que recibieron 12 mg/kg/día de ciclosporina vía intravenosa (dos veces la dosis intravenosa recomendada en humanos) tuvieron fetos con una mayor incidencia de malformación septal ventricular. Estos hallazgos no se han observado en otras especies y se desconoce su relevancia para los humanos. No se ha demostrado alteración de la fertilidad en estudios realizados en ratas macho y hembra.

La ciclosporina se analizó en un número de ensayos de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* sin evidencia de potencial mutagénico clínicamente relevante.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones machos y hembras. En el estudio en ratón de 78 semanas, a dosis de 1, 4 y 16 mg/kg por día, se observó una tendencia estadísticamente significativa de linfomas linfocíticos en hembras, y de la incidencia de carcinoma hepatocelular en machos en los niveles de dosis media, que excedía significativamente el valor control. En el estudio en ratas de 24 meses realizado a las dosis de 0,5, 2 y 8 mg/kg/día, los adenomas de células del islote pancreático excedieron significativamente el valor control en los animales que recibieron la dosis inferior. Los carcinomas hepatocelulares y los adenomas de células del islote pancreático no estuvieron relacionados con la dosis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Etanol anhidro

Aceite de maíz interesterificado
Aceite de maíz refinado

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

La solución oral no se debe conservar en nevera. Conservar a temperatura ambiente no superior a 30°C. Se puede producir un pequeño precipitado durante el almacenamiento que no afecta a la eficacia y ni a la seguridad del fármaco. Una vez abierto el frasco, el contenido se debe utilizar en un periodo de 2 meses.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar de 50 ml con una cápsula de aluminio y tapón de goma. También está provisto de un equipo dosificador.

[Para completar a nivel nacional]

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Sandimmun solución oral se suministra con dos jeringas para medir la dosis. La jeringa de 1 ml se utiliza para medir dosis inferiores o iguales a 1 ml (cada graduación de 0,05 ml corresponde a 5 mg de ciclosporina). La jeringa de 4 ml se utiliza para medir dosis desde 1 ml hasta 4 ml (cada graduación de 0,1 ml corresponde a 10 mg de ciclosporina).

Uso inicial de Sandimmun solución oral

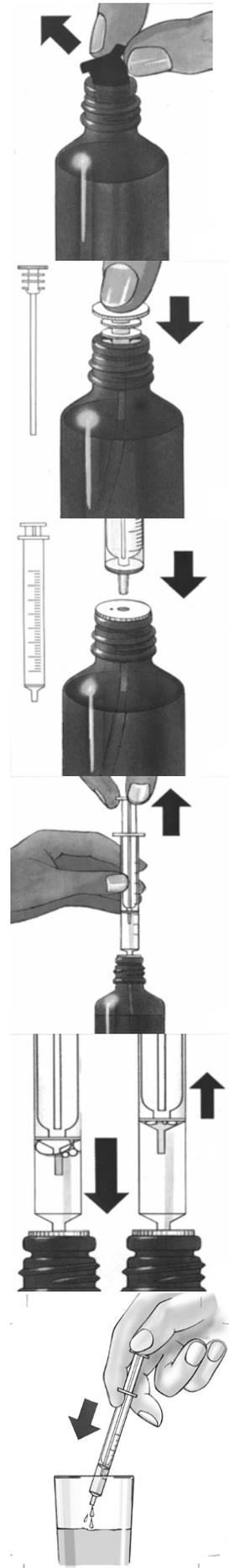
1. Levantar la tapa en el centro del anillo del cierre metálico.



2. Arrancar por completo el anillo de cierre.



3. Retirar el tapón negro y desechar.
4. Introducir y presionar con fuerza el tubo con tapón blanco en el cuello del frasco.
5. Escoger la jeringa dependiendo del volumen prescrito. Para volúmenes inferiores o iguales a 1 ml, utilizar la jeringa de 1 ml. Para volúmenes superiores a 1 ml, utilizar la jeringa de 4 ml. Introducir la punta de la jeringa en el tapón blanco.
6. Extraer el volumen prescrito de solución (colocar la parte inferior del anillo del émbolo en frente de la graduación correspondiente al volumen prescrito).
7. Eliminar las burbujas de gran tamaño, subiendo y bajando el émbolo varias veces antes de retirar la jeringa que contiene la dosis prescrita del frasco. La presencia de algunas pequeñas burbujas carece de importancia y no afecta en modo alguno a la dosis.
8. Expulsar el medicamento de la jeringa a un vaso de vidrio con algo de líquido, que no sea zumo de pomelo. Evitar cualquier contacto entre la jeringa y el líquido del vaso. El medicamento puede mezclarse justo antes de tomarlo. Agitar y beber la mezcla en el mismo momento. Tomar el medicamento inmediatamente después de su preparación.



9. Después de su uso, limpiar sólo el exterior de la jeringa con un paño seco y volver a colocarla en su envoltura. El tapón blanco y el tubo deben permanecer en el frasco. Cerrar el frasco con el tapón que se incluye.



Uso posterior

Empezar en el punto 5.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I – para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

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

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de {nombre del EM/Agencia}

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sandimmun y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 50 mg/ml concentrado para solución para perfusión

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El concentrado para solución para perfusión contiene 50 mg/ml. Cada ampolla de 1 ml contiene 50 mg de ciclosporina. Cada ampolla de 5 ml contiene 250 mg de ciclosporina.

Excipientes con efecto conocido:

Etanol: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml concentrado para solución para perfusión contiene aproximadamente 34% v/v de etanol (27,8% m/v etanol).

Aceite de ricino polietoxilado: 650 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión

Concentrado oleaginoso transparente, de color amarillo-amarronado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Indicaciones en trasplantes

Trasplante de órgano sólido

Prevención del rechazo del injerto tras un trasplante de órgano sólido.

Tratamiento del rechazo celular en pacientes trasplantados que previamente han recibido otros agentes inmunosupresores.

Trasplante de médula ósea

Prevención del rechazo del injerto tras un trasplante alogénico de médula ósea y células madre.

Prevención o tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Los límites de dosificación descritos para la administración, sirven únicamente a título de recomendación.

La dosis diaria de Sandimmun se debe administrar dividida en dos dosis que deben estar igualmente distribuidas a lo largo del día. Se recomienda que Sandimmun se administre con una pauta consistente en cuanto al momento del día y en cuanto a la relación con las comidas.

Sandimmun se debe prescribir únicamente por, o en estrecha colaboración con, un médico experimentado en tratamiento inmunosupresor y/o trasplante de órganos.

Trasplantes

Trasplante de órgano sólido

El tratamiento con Sandimmun se debe iniciar durante las 12 horas antes del trasplante a una dosis de 10 a 15 mg/kg administrada dividida en 2 dosis. Esta dosis se debe mantener como la dosis diaria durante 1 - 2 semanas después de la operación, reduciéndose gradualmente en función de los niveles plasmáticos, de acuerdo con los protocolos inmunosupresores locales, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento recomendada de 2 - 6 mg/kg aproximadamente, que se debe administrar dividida en 2 dosis.

Cuando Sandimmun se administra con otros inmunosupresores (p.ej. con corticosteroides o como parte de una terapia medicamentosa triple o cuádruple), se pueden usar dosis más bajas (p.ej. 3 a 6 mg/kg divididas en 2 dosis para el tratamiento inicial).

Si se utiliza Sandimmun concentrado para solución para perfusión, la dosis recomendada es de aproximadamente un tercio de la dosis correspondiente de Sandimmun oral, y se recomienda pasar a los pacientes a la terapia oral tan pronto como sea posible.

Trasplante de médula ósea

La dosis inicial se debe administrar el día antes del trasplante. En la mayoría de los casos, para esta dosis inicial es preferible Sandimmun concentrado para solución para perfusión. La dosis intravenosa recomendada es de 3 a 5 mg/kg/día. La perfusión se continúa a este nivel de dosis durante el periodo postrasplante inmediato hasta 2 semanas, antes de cambiar a la terapia de mantenimiento oral con Sandimmun a la dosis diaria de 12,5 mg/kg aproximadamente, administrada dividida en 2 dosis.

El tratamiento de mantenimiento se debe continuar durante al menos 3 meses (y preferiblemente durante 6 meses) antes de disminuir gradualmente la dosis hasta cero al año después del trasplante.

Si Sandimmun se utiliza para iniciar el tratamiento, la dosis diaria recomendada es de 12,5 a 15 mg/kg administrada dividida en 2 dosis, empezando el día antes del trasplante.

En presencia de alteraciones gastrointestinales, que podrían disminuir la absorción, pueden ser necesarias dosis más elevadas de Sandimmun, o bien, el uso de tratamiento con Sandimmun intravenoso.

En algunos pacientes, aparece la EICH tras la interrupción del tratamiento con ciclosporina, pero normalmente responde favorablemente al reinstaurarse el tratamiento. En estos casos, se debe administrar una dosis de carga oral inicial de 10 a 12,5 mg/kg, seguido por una administración oral diaria de la dosis de mantenimiento que se había encontrado previamente como satisfactoria. Para el tratamiento de la EICH leve crónica, se deben usar dosis más bajas de Sandimmun.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Todas las indicaciones

La ciclosporina sufre una eliminación renal mínima y su farmacocinética no se ve ampliamente afectada por la insuficiencia renal (ver sección 5.2). Sin embargo, debido a su potencial nefrotóxico (ver sección 4.8), se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

La ciclosporina se metaboliza ampliamente por el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática se puede observar un incremento en la exposición a ciclosporina de 2 a 3 veces aproximadamente. En pacientes con insuficiencia hepática grave puede ser necesaria una reducción de la dosis para mantener los niveles plasmáticos dentro del intervalo recomendado (ver secciones 4.4 y 5.2) y se recomienda monitorizar los niveles sanguíneos de ciclosporina hasta alcanzar niveles estables.

Población pediátrica

Los ensayos clínicos han incluido niños a partir de 1 año de edad. En varios ensayos, los pacientes pediátricos necesitaron y toleraron dosis más elevadas de ciclosporina por kg de peso corporal que las utilizadas en adultos.

No se puede recomendar el uso de Sandimmun en niños para las otras indicaciones distintas de trasplantes, a excepción del síndrome nefrótico (ver sección 4.4).

Población de edad avanzada (a partir de 65 años)

La experiencia con Sandimmun en pacientes de edad avanzada es limitada.

En los ensayos clínicos de artritis reumatoide con ciclosporina, los pacientes a partir de 65 años, fue más probable que desarrollasen hipertensión sistólica bajo tratamiento, y más probable que mostrasen aumentos de creatinina sérica $\geq 50\%$ por encima del valor basal después de 3-4 meses de tratamiento.

La selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe realizar con precaución, normalmente empezando por el límite inferior del intervalo de dosis, puesto que presentan una mayor frecuencia de la función hepática, renal o cardíaca disminuida, así como por la existencia de enfermedades u otros tratamientos concomitantes y una mayor susceptibilidad para sufrir procesos infecciosos.

Forma de administración

Administración intravenosa.

Los tipos de envase adecuados para la solución para perfusión se mencionan en la sección 6.2.

Debido al riesgo de anafilaxis (ver sección 4.4), el uso de Sandimmun concentrado para solución para perfusión se debe reservar para aquellos pacientes que han sido sometidos a un trasplante de órgano y que no puedan tomar el medicamento por vía oral (p.ej. justo después de la intervención quirúrgica), o en los que la absorción de las formas orales se puede ver comprometida durante episodios de alteraciones gastrointestinales. En estos casos, se recomienda cambiar a la administración oral lo antes posible. Otro uso bien establecido del concentrado para solución para perfusión es el tratamiento de inicio de pacientes que han sido sometidos a un trasplante de médula ósea.

El concentrado para solución para perfusión se debe diluir entre el 1:20 y el 1:100 en una solución salina fisiológica o glucosada al 5% y administrarse en perfusión intravenosa lenta durante 2 a 6 horas aproximadamente.

Una vez abierta la ampolla, se debe usar el contenido inmediatamente. Se deben desechar las diluciones del concentrado pasadas 24 horas después de su preparación.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Para las instrucciones sobre la dilución de este medicamento antes de su administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Combinación con productos que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) (ver sección 4.5).

Combinación con medicamentos que son sustratos de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P o de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO) y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con reacciones adversas graves y/o amenazantes para la vida, p.ej. bosentán, dabigatrán etexilato y aliskirén (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Supervisión médica

Sandimmun se debe prescribir sólo por médicos con experiencia en terapia inmunosupresora y que puedan realizar un seguimiento adecuado, que incluya examen físico completo regular, monitorización de la presión arterial y control de los parámetros de seguridad de laboratorio. Los pacientes trasplantados tratados con este medicamento se deben controlar en centros asistenciales debidamente equipados para ello y que cuenten con personal sanitario experimentado. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento debe recibir la información completa para el seguimiento del paciente.

Aceite de ricino polietoxilado y reacciones anafilactoides

Sandimmun concentrado para solución para perfusión contiene aceite de ricino polietoxilado, el cual se ha informado que tras su administración intravenosa provoca reacciones anafilactoides. Estas reacciones pueden consistir en enrojecimiento de la cara y parte superior del tórax, y edema pulmonar no cardiogénico, con dificultad respiratoria aguda, disnea, sibilancias, cambios en la presión sanguínea y taquicardia. Por ello, es necesario tomar una precaución especial en aquellos pacientes que con anterioridad hayan recibido una inyección intravenosa o para perfusión con preparados que contienen aceite de ricino polietoxilado (p.ej. una preparación que contiene Cremophor® EL), y en pacientes con predisposición alérgica. Por consiguiente, los pacientes que reciban Sandimmun concentrado para solución para perfusión se deben mantener bajo observación continua por lo menos durante 30 minutos después del inicio de la perfusión y posteriormente a intervalos frecuentes. Si se desarrolla anafilaxis, se debe interrumpir la perfusión. Se debe disponer junto a la cama de una solución de adrenalina 1:1000 y de una fuente de oxígeno. La administración profiláctica de un antihistamínico (antagonistas H₁ + H₂) previa la administración de Sandimmun concentrado para solución para perfusión, ha sido utilizada también con éxito para prevenir la aparición de reacciones anafilactoides.

Linfomas y otros cánceres

Al igual que otros inmunosupresores, la ciclosporina incrementa el riesgo de desarrollar linfomas y otras patologías malignas, particularmente en la piel. Este aumento de riesgo parece estar más relacionado con el grado y duración de la inmunosupresión que con el uso de fármacos específicos.

Por lo tanto, se debe utilizar con precaución un régimen de tratamiento que incluya inmunosupresores múltiples (incluido ciclosporina) ya que puede dar lugar a alteraciones linfoproliferativas y a tumores de órganos sólidos, algunos con pronóstico fatal.

Visto el riesgo potencial de sufrir cáncer de piel, los pacientes tratados con Sandimmun, en particular aquellos tratados para psoriasis o dermatitis atópica, deben evitar el exceso de exposición solar sin protección y no deben recibir de forma concomitante irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

Infecciones

Al igual que otros inmunosupresores, la ciclosporina predispone a los pacientes al desarrollo de diversas infecciones bacterianas, fúngicas, parasitarias y víricas, a menudo con patógenos oportunistas. En pacientes tratados con ciclosporina, se ha observado la activación de infecciones por poliomavirus latentes que pueden conducir a nefropatía asociada a poliomavirus (NAPV), especialmente a nefropatía por virus BK (BKVN), o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Estas situaciones están a menudo relacionadas con una carga inmunosupresora total elevada y se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial en pacientes inmunosuprimidos con deterioro de la función renal o síntomas neurológicos. Se han notificado desenlaces graves y/o fatales. Se deben emplear estrategias profilácticas y terapéuticas efectivas, particularmente en pacientes sometidos a un tratamiento inmunosupresor múltiple a largo plazo.

Toxicidad renal

Una complicación frecuente y potencialmente grave que puede aparecer durante el tratamiento con Sandimmun es un aumento de la creatinina y urea séricas. Estos cambios funcionales son dosis-dependientes e inicialmente reversibles y responden generalmente a una reducción de la dosis. Durante el tratamiento a largo plazo, algunos pacientes pueden desarrollar cambios estructurales en el riñón (por ej. fibrosis intersticial), los cuales, en pacientes trasplantados de riñón, se deben diferenciar de los cambios debidos a un rechazo crónico. Se requiere, por lo tanto, una monitorización frecuente de la función renal, de acuerdo con la guías locales para la indicación en cuestión (ver secciones 4.2 y 4.8).

Hepatotoxicidad

Sandimmun puede asimismo provocar aumentos reversibles, dosis-dependientes de la bilirrubina sérica y de los enzimas hepáticos (ver sección 4.8). Se han obtenido informes espontáneos y requeridos de hepatotoxicidad y lesión hepática incluyendo colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con ciclosporina. La mayoría de los informes incluyeron pacientes con comorbilidades significativas, estados subyacentes y otros factores de confusión incluyendo complicaciones infecciosas y tratamientos concomitantes con potencial hepatotóxico. En algunos casos, principalmente en pacientes trasplantados, se ha notificado desenlace fatal (ver sección 4.8). Se requiere una estrecha monitorización de los parámetros que evalúan la función hepática y los valores anormales pueden precisar una reducción de la dosis (ver secciones 4.2 y 5.2).

Población de edad avanzada (a partir de 65 años)

En pacientes de edad avanzada, se debe prestar especial atención a la monitorización de la función renal.

Monitorización de los niveles de ciclosporina (ver sección 4.2)

Cuando se administra Sandimmun a pacientes trasplantados, la monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos de ciclosporina es una medida importante de seguridad. Para determinar los niveles de ciclosporina en sangre total, es preferible el uso de anticuerpos monoclonales específicos (determinación del principio activo inalterado); aunque se puede determinar asimismo mediante el método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), que también determina el principio activo inalterado. Si la determinación se realiza en plasma o suero, se debe seguir un protocolo de separación estándar (tiempo y temperatura). Para la monitorización inicial de los pacientes con trasplante de hígado se debe utilizar los anticuerpos monoclonales específicos o se realizarán mediciones paralelas mediante anticuerpos monoclonales específicos y no específicos para asegurar una inmunosupresión adecuada.

Hipertensión

Es necesario realizar con regularidad una monitorización de la presión sanguínea durante el tratamiento con Sandimmun. Si se desarrolla hipertensión, se debe instaurar un tratamiento antihipertensivo adecuado. Se debe dar preferencia a un agente antihipertensivo que no interfiera con la farmacocinética de ciclosporina, p.ej. isradipino (ver sección 4.5).

Aumento de los lípidos en sangre

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

Hiperpotasemia

La ciclosporina incrementa el riesgo de hiperpotasemia, especialmente en pacientes con disfunción renal. Se requiere asimismo precaución cuando la ciclosporina se administra conjuntamente con fármacos ahorradores de potasio (p.ej. diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II) o fármacos que contienen potasio, así como en pacientes sometidos a una dieta rica en potasio. En estas situaciones se recomienda controlar los niveles de potasio.

Hipomagnesemia

La ciclosporina incrementa el aclaramiento del magnesio. Esto puede producir hipomagnesemia sintomática, especialmente en el periodo peri-trasplante. Por lo tanto, se recomienda controlar los niveles séricos de magnesio en el periodo peri-trasplante, particularmente en presencia de síntomas/signos neurológicos. Si se considera necesario, se debe administrar un suplemento de magnesio.

Hiperuricemia

Es necesario prestar atención en pacientes con hiperuricemia.

Vacunas vivas atenuadas

Durante el tratamiento con ciclosporina, la vacunación puede ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas (ver sección 4.5).

Interacciones

Se debe prestar atención cuando se administra conjuntamente ciclosporina con fármacos que incrementan o disminuyen sustancialmente las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, mediante la inhibición o inducción del CYP3A4 y/o glicoproteína-P (ver sección 4.5).

Se debe monitorizar la toxicidad renal cuando se comienza la administración de ciclosporina junto con sustancias activas que incrementan los niveles de ciclosporina o con sustancias que exhiben sinergia nefrotóxica (ver sección 4.5).

Se debe evitar el uso concomitante de ciclosporina y tacrolimús (ver sección 4.5).

La ciclosporina es un inhibidor del CYP3A4, de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P y de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO), y puede incrementar los niveles plasmáticos de medicaciones concomitantes que son sustrato de esta enzima y/o transportador. Se debe prestar atención cuando se administra conjuntamente ciclosporina con estos fármacos o bien evitar el uso conjunto de los mismos (ver sección 4.5). La ciclosporina incrementa la exposición a los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). Cuando se administra conjuntamente con ciclosporina, se debe reducir la dosis de las estatinas y se debe evitar el uso concomitante de ciertas estatinas de acuerdo con las recomendaciones de sus Fichas Técnicas. Es necesario interrumpir temporalmente o discontinuar el tratamiento con estatinas en pacientes con signos y síntomas de miopatía o en aquellos con factores de riesgo de predisposición a daño renal grave, incluyendo insuficiencia renal, secundaria a rhabdomiólisis (ver sección 4.5).

Tras la administración concomitante de ciclosporina y *lercanidipino*, el AUC de lercanidipino se incrementó en tres veces y el de ciclosporina en un 21%. Por lo tanto, se debe evitar la combinación simultánea de ciclosporina y lercanidipino. La administración de ciclosporina 3 horas después de lercanidipino no produce cambios en el AUC de lercanidipino, sin embargo, el AUC de ciclosporina aumentó en un 27%. Por lo tanto, esta combinación se debe administrar con precaución con un intervalo de 3 horas como mínimo.

Excipientes especiales: Aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado

Sandimmun puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado.

Excipientes especiales: Etanol

Sandimmun contiene aproximadamente 12% de etanol en volumen (alcohol). Una dosis de 500 mg de Sandimmun contiene 500 mg de etanol, equivalente a cerca de 15 ml de cerveza o 5 ml de vino. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Uso pediátrico en otras indicaciones distintas de trasplantes

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con otros medicamentos

De los fármacos que se ha notificado interaccionan con ciclosporina, se describen a continuación aquellos cuyas interacciones están adecuadamente justificadas y se considera que tienen implicaciones clínicas.

Se conoce la existencia de varios fármacos que aumentan o disminuyen los niveles plasmáticos o en sangre total de ciclosporina mediante inhibición o inducción de los enzimas que intervienen en el metabolismo de ciclosporina, en concreto del CYP3A4.

La ciclosporina es también un inhibidor del CYP3A4, de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P y de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO) y puede incrementar los niveles plasmáticos de fármacos administrados concomitantemente que son sustrato de este enzima y/o transportador.

Medicamentos de los que se tiene constancia de que reducen o incrementan la biodisponibilidad de ciclosporina: En pacientes trasplantados se requiere la determinación frecuente de los niveles de ciclosporina y, si es necesario, se ajusta la dosis de la misma, particularmente durante la introducción o retirada de otros tratamientos concomitantes. En pacientes no trasplantados la relación entre la concentración sanguínea y los efectos clínicos está menos establecida. Si se conoce que se administran concomitantemente medicamentos que incrementan los niveles de ciclosporina, puede ser más apropiada una valoración frecuente de la función renal y una monitorización cuidadosa de las reacciones adversas relacionadas con ciclosporina, que la determinación de los niveles plasmáticos.

Fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina

Es de esperar que todos los inductores del CYP3A4 y/o glicoproteína-P disminuyan los niveles de ciclosporina. Ejemplos de fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina:

Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina intravenosa, probucol, orlistat, Hypericum perforatum (hierba de San Juan), ticlopidina, sulfinpirazona, terbinafina, bosentán.

No se deben utilizar concomitantemente los productos que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) con Sandimmun debido al riesgo de disminución de los niveles sanguíneos de ciclosporina y, por consiguiente, de su efecto (ver sección 4.3).

La *rifampicina* induce el metabolismo intestinal y hepático de la ciclosporina. Puede ser necesario aumentar la dosis de ciclosporina de 3 a 5 veces durante la coadministración.

La *octreótida* disminuye la absorción oral de ciclosporina y puede ser necesario un aumento del 50% de la dosis de ciclosporina o un cambio a la administración intravenosa.

Fármacos que aumentan los niveles de ciclosporina

Es de esperar que todos los inhibidores del CYP3A4 y/o glicoproteína-P aumenten los niveles de ciclosporina. Ejemplos:

Nicardipino, metoclopramida, anticonceptivos orales, metilprednisolona (dosis elevada), alopurinol, ácido cólico y derivados, inhibidores de la proteasa, imatinib, colchicina, nefazodona.

Antibióticos macrólidos: La *eritromicina* puede aumentar la exposición a ciclosporina entre 4 a 7 veces, produciendo a veces nefrotoxicidad. Se ha notificado que la *claritromicina* duplica la exposición de ciclosporina. La *azitromicina* aumenta los niveles de ciclosporina en un 20% aproximadamente.

Antifúngicos azólicos: Ketoconazol, fluconazol, itraconazol y voriconazol pueden más que duplicar la exposición a ciclosporina.

El *verapamilo* aumenta la concentración plasmática de ciclosporina entre 2 a 3 veces.

La administración concomitante con *telaprevir* da como resultado un aumento de 4,64 veces aproximadamente la dosis normalizada de exposición a ciclosporina (AUC).

La *amiodarona* aumenta sustancialmente la concentración plasmática de ciclosporina conjuntamente con un aumento de la creatinina sérica. Esta interacción se puede producir durante un largo periodo de tiempo después de retirar la amiodarona, debido a que su semivida es muy larga (aproximadamente 50 días).

Se ha notificado que el *danazol* aumenta la concentración plasmática de ciclosporina en un 50% aproximadamente.

El *diltiazem* (a dosis de 90 mg/día) puede aumentar la concentración plasmática de ciclosporina hasta un 50%.

El *imatinib* puede aumentar la exposición a ciclosporina y la C_{max} en un 20% aproximadamente.

Interacción con los alimentos

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

Combinaciones con mayor riesgo de nefrotoxicidad

Deberá tenerse precaución cuando se utilice ciclosporina junto con otros fármacos que presentan sinergia nefrotóxica como son: *aminoglucósidos (incluidos gentamicina, tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacino, vancomicina, trimetoprim (+ sulfametoxazol); derivados del ácido fíbrico (p.ej. bezafibrato, fenofibrato); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (incluidos diclofenaco, naproxeno, sulindaco); melfalán, antagonistas del receptor H_2 de la histamina (p.ej. cimetidina, ranitidina); metotrexato (ver sección 4.4).*

Durante el uso concomitante de un fármaco que puede presentar sinergia nefrotóxica, se debe realizar una monitorización estrecha de la función renal. Si se produce una insuficiencia significativa de la función renal, se debe reducir la dosis del medicamento administrado concomitantemente o considerar un tratamiento alternativo.

Se debe evitar el uso concomitante de ciclosporina y tacrolímús debido al riesgo de nefrotoxicidad e interacción farmacocinética vía el CYP3A4 y/o gp-P (ver sección 4.4).

Efectos de la ciclosporina sobre otros fármacos

La ciclosporina es un inhibidor del CYP3A4, de la bomba de flujo multifármaco glicoproteína-P (gp-P) y de las proteínas transportadoras de aniones orgánicos (PTAO). La coadministración de fármacos que son sustratos del CYP3A4, gp-P y PTAO con ciclosporina puede incrementar los niveles plasmáticos de los medicamentos concomitantes que son sustrato de esta enzima y/o transportador.

A continuación se describen algunos ejemplos:

La ciclosporina puede reducir el aclaramiento de *digoxina, colchicina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) y etopósido*. Si alguno de estos fármacos se administra concomitantemente con ciclosporina, se requiere una observación clínica estrecha con el fin de permitir una detección temprana de las manifestaciones tóxicas de los medicamentos, seguida por una reducción de la dosis o de su retirada. Cuando las estatinas se administran conjuntamente con ciclosporina, se debe reducir la dosis de las mismas y evitar el uso concomitante de ciertas estatinas de acuerdo con las recomendaciones de su Ficha Técnica. En la Tabla 1 se resumen los cambios en la exposición de

estatinas utilizadas comúnmente con ciclosporina. El tratamiento con estatina se debe interrumpir o suspender temporalmente en pacientes con signos y síntomas de miopatía o aquellos con factores de riesgo que predispongan a un daño renal grave, incluyendo insuficiencia renal, secundaria a rabdomiolisis.

Tabla 1 Resumen de los cambios en la exposición de las estatinas utilizadas comúnmente con ciclosporina

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

Se recomienda precaución cuando se administra conjuntamente ciclosporina con lercanidipino (ver sección 4.4).

Tras la administración concomitante de ciclosporina y *aliskirén*, un sustrato gp-P, la C_{max} de aliskirén se incrementó en aproximadamente 2,5 veces y el AUC en aproximadamente 5 veces. Sin embargo, el perfil farmacocinético de la ciclosporina no se vio significativamente alterado. No se recomienda la administración conjunta de ciclosporina y aliskirén (ver sección 4.3).

No se recomienda la administración conjunta de dabigatrán etexilato debido a la actividad inhibitoria de la gp-P de la ciclosporina (ver sección 4.3).

La administración conjunta de *nifedipino* con ciclosporina puede producir un incremento en la proporción de hiperplasia gingival, comparado con la observada cuando se administra ciclosporina sola.

Se ha observado que el uso concomitante de *diclofenaco* y ciclosporina produce un incremento significativo en la biodisponibilidad de diclofenaco, con la posible consecuencia de insuficiencia reversible de la función renal. Lo más probable es que el incremento en la biodisponibilidad de diclofenaco sea causado por una reducción de su elevado efecto de primer paso. Si los antiinflamatorios no esteroideos con un bajo efecto de primer paso (p.ej. ácido acetilsalicílico) se administran conjuntamente con ciclosporina, no se espera un incremento de su biodisponibilidad.

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

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

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

La administración conjunta de *bosentán* y ciclosporina en voluntarios sanos produjo un incremento de varias veces en la exposición de bosentán y un descenso del 35% en la exposición de ciclosporina. No se recomienda la administración conjunta de ciclosporina con bosentán (ver la subsección descrita anteriormente “Fármacos que disminuyen los niveles de ciclosporina” y la sección 4.3).

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

En pacientes oncológicos se observó una exposición significativamente incrementada a los antibióticos antraciclinas (p.ej *doxorubicina*, *mitoxantrona*, *daunorrubicina*) con la administración conjunta de antibióticos antraciclinas y dosis muy elevadas de ciclosporina.

Durante el tratamiento con ciclosporina, la vacunación puede ser menos eficaz; asimismo, se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción en ratas y conejos.

La experiencia con Sandimmun en mujeres embarazadas es limitada. Las mujeres embarazadas en tratamiento inmunosupresor después del trasplante, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, tienen un riesgo de parto prematuro (<37 semanas).

Se dispone de datos limitados de niños expuestos intraútero a la ciclosporina, hasta que cumplieron 7 años de edad aproximadamente. En estos niños, la función renal y presión sanguínea fueron normales. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y, por lo tanto, Sandimmun no se debe utilizar durante el embarazo a no ser que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto. También se debe tener en cuenta en mujeres embarazadas el contenido en etanol de las formulaciones de Sandimmun (ver sección 4.4).

Lactancia

La ciclosporina pasa a la leche materna. También se debe tener en cuenta en mujeres en periodo de lactancia el contenido en etanol de las formulaciones de Sandimmun (ver sección 4.4). Las madres en tratamiento con Sandimmun no deben amamantar debido al potencial de Sandimmun para causar reacciones adversas graves en los lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Existen datos limitados acerca del efecto de Sandimmun sobre la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No existen datos acerca de los efectos de Sandimmun sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las principales reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos y asociadas con la administración de ciclosporina incluyen disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, diarrea, anorexia, náuseas y vómitos.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas con la terapia de ciclosporina son dosis dependiente y responden a una reducción de la dosis. En las diferentes indicaciones el espectro global de reacciones adversas es esencialmente el mismo; existen, sin embargo, diferencias en cuanto a incidencia e intensidad. Debido a que después de un trasplante se requieren dosis iniciales más elevadas y un tratamiento de mantenimiento más prolongado, las reacciones adversas son más frecuentes y normalmente más intensas en pacientes trasplantados que en pacientes tratados para otras indicaciones distintas de trasplantes.

Tras la administración intravenosa se han observado reacciones anafilactoides (ver sección 4.4).

Infecciones e infestaciones

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, presentan un mayor riesgo de infecciones (viral, bacteriana, fúngica, parasitaria) (ver sección 4.4). Se pueden producir infecciones tanto generalizadas como localizadas. Asimismo, se pueden agravar las infecciones preexistentes y la reactivación de las infecciones por poliomavirus puede conducir a nefropatía asociada a poliomavirus (NAPV) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC. Se han notificado desenlaces graves y/o fatales.

Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)

Los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, presentan un mayor riesgo de desarrollar linfomas o alteraciones linfoproliferativas y otras enfermedades malignas, especialmente de la piel. La frecuencia de cáncer incrementa con la intensidad y duración del tratamiento (ver sección 4.4). Algunos de ellos pueden ser fatales.

Resumen tabulado de reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos

Las reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos (Tabla 1) se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clasificación de órganos del sistema, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de frecuencia. Dentro de cada intervalo de frecuencia, se describen en orden decreciente de gravedad. Además, la correspondiente categoría de frecuencia para cada reacción adversa está basada en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas obtenidas de los ensayos clínicos

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes	Leucopenia
Poco frecuentes	Trombocitopenia, anemia
Raras	Síndrome urémico hemolítico, anemia hemolítica microangiopática
Frecuencia no conocida*	Microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuentes	Hiperlipidemia
Frecuentes	Hiperglucemia, anorexia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes	Temblor, cefalea
Frecuentes	Convulsiones, parestesia
Poco frecuentes	Encefalopatía incluyendo Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES), signos y síntomas tales como convulsiones,

	confusión, desorientación, capacidad de respuesta disminuida, agitación, insomnio, alteraciones de la visión, ceguera cortical, coma, paresia y ataxia cerebelar
Raras	Polineuropatía motora
Muy raras	Edema del disco óptico, incluyendo papiloedema, con posible deterioro visual secundario a una hipertensión intracraneal
Frecuencia no conocida*	Migraña

Trasnormos vasculares

Muy frecuentes	Hipertensión
Frecuentes	Rubor

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes	Nauseas, vómitos, malestar/dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, úlcera péptica
Raras	Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes	Función hepática anormal (ver sección 4.4)
Frecuencia no conocida *	Hepatotoxicidad y lesión hepática incluyendo colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática con algún desenlace fatal (ver sección 4.4)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes	Hirsutismo
Frecuentes	Acné, hipertrichosis
Poco frecuentes	Erupción cutánea alérgica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes	Mialgia, calambres musculares
Raras	Debilidad muscular, miopatía

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes	Disfunción renal (ver sección 4.4)
----------------	------------------------------------

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras	Alteración menstrual, ginecomastia
-------	------------------------------------

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes	Pirexia, fatiga
Poco frecuentes	Edema, aumento de peso

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

Otras reacciones adversas a partir de la experiencia poscomercialización

Se han obtenido informes espontáneos y requeridos de hepatotoxicidad y lesión hepática incluyendo colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática en pacientes tratados con ciclosporina. La mayoría de los informes incluyeron pacientes con comorbilidades significativas, estados subyacentes y otros factores de confusión que incluyen complicaciones infecciosas y tratamientos concomitantes con otros medicamentos con potencial hepatotóxico. En algunos casos, principalmente en pacientes trasplantados, se ha notificado desenlace fatal (ver sección 4.4).

Nefrotoxicidad aguda y crónica

Los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la calcineurina (ICN), incluido ciclosporina y regímenes que contienen ciclosporina, presentan un mayor riesgo de nefrotoxicidad aguda o crónica. Ha habido informes de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización que establecen la asociación con el uso de Sandimmun. Casos de nefrotoxicidad aguda reportaron trastornos de la homeostasis de iones, tales como hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia. Casos reportando cambios morfológicos crónicos, que incluyen hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Los ensayos clínicos han incluido niños desde 1 año de edad utilizando dosis de ciclosporina estándar con un perfil de seguridad comparable a adultos.

4.9 Sobredosis

La DL₅₀ vía oral de ciclosporina es de 2.329 mg/kg en ratones, 1.480 mg/kg en ratas y >1.000 mg/kg en conejos. La DL₅₀ vía intravenosa es de 148 mg/kg en ratones, 104 mg/kg en ratas, y 46 mg/kg en conejos.

Síntomas

La experiencia con sobredosis aguda de ciclosporina es limitada. Se han tolerado dosis orales de ciclosporina de hasta 10 g (150 mg/kg aproximadamente) con consecuencias clínicas relativamente menores, tales como, vómitos, somnolencia, cefalea, taquicardia y, en pocos pacientes, insuficiencia reversible de la función renal, moderadamente grave. Sin embargo, se han notificado síntomas graves de intoxicación tras una sobredosis parenteral accidental con ciclosporina en neonatos prematuros.

Tratamiento

En todos los casos de sobredosis, se deben seguir medidas de soporte generales y aplicar tratamientos sintomáticos. Durante las primeras horas después de la ingesta oral puede ser útil la emesis forzada y el lavado gástrico. La ciclosporina no es dializable en gran medida y no se aclara bien mediante hemoperfusión con carbón.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

La ciclosporina (también conocida como ciclosporina A) es un polipéptido cíclico formado por 11 aminoácidos. Es un potente inmunosupresor que prolonga, en el animal, la supervivencia de los alotrasplantes de piel, corazón, riñón, páncreas, médula ósea, intestino delgado y pulmón. Los estudios realizados indican que la ciclosporina inhibe el desarrollo de las reacciones mediadas por células tales como la inmunidad frente al aloinjerto, la hipersensibilidad cutánea retardada, la encefalomielitis alérgica experimental, la artritis adyuvante de Freund, la enfermedad del injerto contra el huésped y también la producción de anticuerpos T-dependientes. Inhibe asimismo, a nivel celular, la producción y liberación de linfocinas, incluyendo la interleucina-2 (factor de crecimiento de las células T, TCGF). Parece que la ciclosporina bloquea los linfocitos en reposo en las fases G₀ ó G₁ del ciclo celular e inhibe la liberación de linfocinas por células T activadas, desencadenada por antígenos.

Todo parece indicar que la ciclosporina actúa sobre los linfocitos de modo específico y reversible. Al contrario de los agentes citostáticos no deprime la hematopoyesis y no ejerce efecto alguno sobre la función de los fagocitos.

Se han realizado con éxito trasplantes de órganos y médula ósea en el hombre, utilizando ciclosporina para prevenir y tratar el rechazo y la enfermedad del injerto contra el huésped. La ciclosporina también se ha utilizado con éxito en receptores de trasplante hepático, tanto con virus de la hepatitis C (VHC) positivo como VHC negativo. También se han demostrado los efectos beneficiosos de la ciclosporina en una variedad de enfermedades que son o pueden considerarse de origen autoinmune.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

La ciclosporina se distribuye en gran parte fuera del compartimento sanguíneo, con un volumen de

distribución aparente medio de 3,5 l/kg. En la sangre, el 33-47% se encuentra en el plasma, el 4-9% en los linfocitos, el 5-12% en los granulocitos y el 41-58% en los eritrocitos. En plasma, aproximadamente el 90% se encuentra fijado a las proteínas, principalmente a las lipoproteínas.

Biotransformación

La ciclosporina se metaboliza ampliamente dando lugar a la formación de 15 metabolitos aproximadamente. El metabolismo tiene lugar principalmente en el hígado vía el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y las vías principales del metabolismo consisten en una mono y dihidroxilación y N-demetilación en varias posiciones de la molécula. Todos los metabolitos identificados hasta ahora contienen la estructura de péptido intacta del compuesto original; algunos poseen una débil actividad inmunosupresora (hasta una décima parte comparado con el fármaco inalterado).

Eliminación

Existe una elevada variabilidad en los datos descritos sobre la semivida de eliminación terminal de la ciclosporina, que depende del método aplicado para la valoración y de la población diana. La semivida terminal oscila de 6,3 horas en voluntarios sanos a 20,4 horas en pacientes con enfermedad hepática grave. La eliminación se realiza principalmente por vía biliar. Solo un 6% de la dosis oral se elimina por la orina, y menos del 1% en forma de fármaco inalterado (ver secciones 4.2 y 4.4). La semivida de eliminación en pacientes con trasplante renal fue de 11 horas aproximadamente, con un rango de entre 4 y 25 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal terminal, el aclaramiento sistémico fue aproximadamente de dos tercios del aclaramiento sistémico medio en pacientes con función renal normal. Menos del 1% de la dosis administrada se elimina por diálisis.

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática se puede observar un incremento de 2 a 3 veces aproximadamente en la exposición a ciclosporina. En un estudio realizado en pacientes con disfunción hepática grave con cirrosis demostrada por biopsia, la semivida terminal fue de 20,4 horas (rango entre 10,8 y 48,0 horas) comparado con 7,4 a 11,0 horas en voluntarios sanos.

Población pediátrica

Los datos farmacocinéticos de pacientes pediátricos a los que se les administró Sandimmun Neoral o Sandimmun son muy limitados. En 15 pacientes trasplantados renales de 3-16 años de edad, el aclaramiento en sangre total de ciclosporina después de la administración intravenosa de Sandimmun fue de $10,6 \pm 3,7$ ml/min/kg (valoración: RIA específico ciclo-trac). En un ensayo de 7 pacientes trasplantados renales de 2-16 años de edad, el aclaramiento de ciclosporina osciló entre 9,8-15,5 ml/min/kg. En 9 pacientes trasplantados hepáticos de 0,6-5,6 años de edad, el aclaramiento fue de $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (valoración: HPLC). En comparación con la población adulta trasplantada, las diferencias en la biodisponibilidad entre Sandimmun Neoral y Sandimmun en la población pediátrica son comparables a las observadas en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han observado pruebas de que la ciclosporina administrada por vía oral, produzca efectos mutagénicos o teratogénicos en los sistemas de ensayo estándar (ratas hasta 17 mg/kg y conejos hasta 30 mg/kg por día, vía oral). A dosis tóxicas (ratas a 30 mg/kg y conejos a 100 mg/kg por día, vía oral), la ciclosporina fue embrio- y fetotóxica, como indicaba el aumento en la mortalidad prenatal y postnatal, así como un peso fetal reducido junto con un retraso en la formación del esqueleto.

En dos estudios de investigación publicados, los conejos expuestos a ciclosporina *in utero* (10 mg/kg/día vía subcutánea) presentaron un número reducido de nefronas, hipertrofia renal, hipertensión sistémica e insuficiencia renal progresiva hasta la semana 35 de edad. Ratas gestantes que recibieron 12 mg/kg/día de ciclosporina vía intravenosa (dos veces la dosis intravenosa

recomendada en humanos) tuvieron fetos con una mayor incidencia de malformación septal ventricular. Estos hallazgos no se han observado en otras especies y se desconoce su relevancia para los humanos. No se ha demostrado alteración de la fertilidad en estudios realizados en ratas macho y hembra.

La ciclosporina se analizó en un número de ensayos de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* sin evidencia de potencial mutagénico clínicamente relevante.

Se realizaron estudios de carcinogenicidad en ratas y ratones machos y hembras. En el estudio en ratón de 78 semanas, a dosis de 1, 4 y 16 mg/kg por día, se observó una tendencia estadísticamente significativa de linfomas linfocíticos en hembras, y de la incidencia de carcinoma hepatocelular en machos en los niveles de dosis media, que excedía significativamente el valor control. En el estudio en ratas de 24 meses realizado a las dosis de 0,5, 2 y 8 mg/kg/día, los adenomas de células del islote pancreático excedieron significativamente el valor control en los animales que recibieron la dosis inferior. Los carcinomas hepatocelulares y los adenomas de células del islote pancreático no estuvieron relacionados con la dosis.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Etanol anhidro

Ricinoleato de macroglicerol/aceite de ricino polietoxilado

6.2 Incompatibilidades

Sandimmun concentrado para solución para perfusión contiene ricinoleato de macroglicerol/aceite de ricino polietoxilado que puede causar la redisolución del ftalato del cloruro de polivinilo. A ser posible se debe utilizar un recipiente de cristal para la perfusión. Los frascos de plástico sólo se podrán utilizar si están conformes a las exigencias de la actual Farmacopea Europea para “Envases estériles de plástico para sangre humana y hemoderivados” o “Envases vacíos y estériles de cloruro de polivinilo plastificado para sangre humana y hemoderivados”. Los envases y tapones deben estar libres de aceite de silicona y sustancias grasas.

6.3 Periodo de validez

4 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original. Una vez se ha abierto la ampolla, se debe usar el contenido inmediatamente. La solución se debe utilizar inmediatamente tras la dilución. Si no se utiliza inmediatamente, las condiciones y duración de conservación son responsabilidad del usuario y no debe ser superior a 24 horas entre 2 y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio incoloro (tipo I).

[Para completar a nivel nacional]

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El concentrado se debe diluir entre el 1:20 y el 1:100 en una solución salina fisiológica o glucosada al

5% y se debe administrar en perfusión intravenosa lenta durante 2 a 6 horas aproximadamente. Se deben desechar las diluciones del concentrado pasadas 24 horas después de su preparación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I – para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

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

[Para completar a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[Para completar a nivel nacional]

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de {nombre del EM/Agencia}

ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sandimmun y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 25 mg cápsulas blandas
Sandimmun y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 50 mg cápsulas blandas
Sandimmun y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 100 mg cápsulas blandas
[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Ciclosporina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Ciclosporina

[Para completar a nivel nacional]

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene etanol
Para mayor información consultar el prospecto.

[Para completar a nivel nacional]

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula blanda

[Para completar a nivel nacional]

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

[Para completar a nivel nacional]

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

[Para completar a nivel nacional]

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

[Para completar a nivel nacional]

8. FECHA DE CADUCIDAD

[Para completar a nivel nacional]

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

[Para completar a nivel nacional]

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}
{tel}
{fax}
{e-mail}

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

[Para completar a nivel nacional]

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTERS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sandimmun y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 25 mg cápsulas blandas
Sandimmun y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 50 mg cápsulas blandas
Sandimmun y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 100 mg cápsulas blandas
[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Ciclosporina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

{Nombre}

3. FECHA DE CADUCIDAD

[Para completar a nivel nacional]

4. NÚMERO DE LOTE

[Para completar a nivel nacional]

5. OTROS

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

CARTONAJE Y ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sandimmun y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 100 mg/ml solución oral
[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Ciclosporina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ml contiene 100 mg de ciclosporina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene etanol
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución oral que contiene 100 mg de ciclosporina por ml.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

[Para completar a nivel nacional]

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

[Para completar a nivel nacional]

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

[Para completar a nivel nacional]

8. FECHA DE CADUCIDAD

[Para completar a nivel nacional]

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

[Para completar a nivel nacional]

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

[Para completar a nivel nacional]

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sandimmun y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 50 mg/ml concentrado para solución para perfusión
[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Ciclosporina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada ampolla contiene 50 mg/ml de ciclosporina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: Etanol anhidro, ricinoleato de macroglicérol/aceite de ricino polietoxilado

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión que contiene 50 mg de ciclosporina por ml.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

[Para completar a nivel nacional]

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

[Para completar a nivel nacional]

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

[Para completar a nivel nacional]

8. FECHA DE CADUCIDAD

[Para completar a nivel nacional]

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

[Para completar a nivel nacional]

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Ver Anexo I - Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

{tel}

{fax}

{e-mail}

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

13. NÚMERO DE LOTE

[Para completar a nivel nacional]

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

15. INSTRUCCIONES DE USO

[Para completar a nivel nacional]

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

[Para completar a nivel nacional]

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Sandimmun y denominaciones asociadas (ver Anexo I) 50 mg/ml concentrado para solución para perfusión

[Ver Anexo I – Para completar a nivel nacional]

Ciclosporina

Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

[Para completar a nivel nacional]

3. FECHA DE CADUCIDAD

[Para completar a nivel nacional]

4. NÚMERO DE LOTE

[Para completar a nivel nacional]

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

[Para completar a nivel nacional]

6. OTROS

[Para completar a nivel nacional]

PROSPECTO

Prospecto: Información para el paciente

Sandimmun 25 mg cápsulas blandas

Sandimmun 50 mg cápsulas blandas

Sandimmun 100 mg cápsulas blandas

ciclosporina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Sandimmun y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sandimmun
3. Cómo tomar Sandimmun
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sandimmun
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Sandimmun y para qué se utiliza

Qué es Sandimmun

El nombre de su medicamento es Sandimmun. Contiene el principio activo ciclosporina. Pertenece a un grupo de medicamentos conocido como inmunosupresores. Estos medicamentos se utilizan para disminuir las reacciones inmunológicas del organismo.

Para qué se utiliza Sandimmun y como funciona

- **Si usted ha sido sometido a un trasplante de órgano, de médula ósea y células madre**, la función de Sandimmun es la de controlar el sistema inmune de su organismo. Sandimmun previene el rechazo de órganos trasplantados frenando el desarrollo de ciertas células que normalmente atacarían al tejido trasplantado.
- **Si usted padece una enfermedad autoinmune**, en la cual la respuesta inmune de su organismo ataca a las propias células de su organismo, Sandimmun frena esta reacción inmune. Estas enfermedades incluyen problemas en los ojos que pueden afectar a su visión (uveítis endógena, incluida uveítis de Behçet), casos graves de ciertas enfermedades de la piel (dermatitis atópica, o eczema, y psoriasis), artritis reumatoide grave y una enfermedad renal denominada síndrome nefrótico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sandimmun

Si usted está tomando Sandimmun después de un trasplante, sólo se lo puede haber prescrito un médico con experiencia en trasplantes y/o enfermedades autoinmunes.

Las recomendaciones en este prospecto pueden variar dependiendo de si usted está tomando el medicamento para un trasplante o para una enfermedad autoinmune.

Siga detalladamente todas las instrucciones de su médico. Pueden ser diferentes de la información general contenida en este prospecto.

No tome Sandimmun:

- si es alérgico a la ciclosporina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- con medicamentos que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).
- con medicamentos que contienen *dabigatrán etexilato* (utilizado para evitar coágulos de sangre tras una operación) o *bosentán* y *aliskirén* (utilizados para bajar la presión sanguínea alta).

Si esto le aplica a usted, no tome Sandimmun e **informe a su médico**. Si no está seguro, consulte con su médico antes de tomar Sandimmun.

Advertencias y precauciones

Antes y durante el tratamiento con Sandimmun, informe a su médico inmediatamente:

- si presenta cualquier signo de infección, tal como fiebre o dolor de garganta. Sandimmun suprime el sistema inmune y puede, además, influir sobre la capacidad de su organismo para luchar contra las infecciones.
- si tiene problemas de hígado.
- si tiene problemas de riñón. Su médico le realizará análisis de sangre con regularidad y podría cambiar su dosis en caso necesario.
- si tiene alta la presión sanguínea. Su médico controlará su presión sanguínea con regularidad y podría administrarle un medicamento para bajar la presión arterial en caso que fuese necesario.
- si presenta niveles bajos de magnesio en su organismo. Su médico puede administrarle suplementos de magnesio, especialmente justo después de su operación si usted ha sido sometido a un trasplante.
- si tiene niveles altos de potasio en sangre.
- si sufre de gota.
- si necesita recibir una vacuna.

Si antes o durante el tratamiento con Sandimmun sufre alguna de las situaciones anteriores, informe a su médico inmediatamente.

Protección solar y luz solar

Sandimmun suprime su sistema inmune. Esto puede incrementar el riesgo de desarrollar cáncer, principalmente de la piel y del sistema linfático. Por lo tanto, debe limitar su exposición al sol y a los rayos UV de la siguiente forma:

- Llevando ropa protectora adecuada.
- Aplicando frecuentemente un filtro solar con un factor de protección alto.

Consulte con su médico antes de tomar Sandimmun:

- si tiene o ha tenido problemas relacionados con el alcohol.
- si padece de epilepsia.
- si tiene cualquier problema en el hígado.
- si está embarazada.
- si está en periodo de lactancia.
- si este medicamento se prescribe a un niño.

Si alguna de estas situaciones le aplica a usted (o no está seguro), informe a su médico antes de tomar Sandimmun. Esto es debido a que este medicamento contiene alcohol (ver sección, "Sandimmun contiene etanol", más adelante).

Monitorización durante su tratamiento con Sandimmun

Su médico controlará:

- los **niveles de ciclosporina en sangre**, especialmente si ha sido sometido a un trasplante,
- su **presión sanguínea** antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el mismo,
- como están funcionando su **hígado y riñones**,

- su nivel de **lípidos en sangre** (grasas).

Si tiene alguna pregunta de como funciona Sandimmun o de por qué se le ha prescrito este medicamento, consulte con su médico.

Además, si está tomando Sandimmun para una enfermedad distinta de un trasplante (uveítis intermedia o posterior y uveítis de Behçet, dermatitis atópica, artritis reumatoide grave o síndrome nefrótico), no tome Sandimmun:

- si tiene problemas de riñón (excepto para síndrome nefrótico).
- si tiene una infección que no está controlada con medicación.
- si tiene algún tipo de cáncer.
- si tiene alta la presión sanguínea (hipertensión) que no está controlada con medicamentos. Si sufre presión sanguínea alta durante el tratamiento y no se puede controlar, su médico debe interrumpir el tratamiento con Sandimmun.

Si alguna de estas situaciones le aplica a usted, no tome Sandimmun. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar Sandimmun.

Si a usted se le está tratando la uveítis de Behçet, su médico le controlará cuidadosamente, en especial si presenta síntomas neurológicos (por ejemplo: olvidos frecuentes, cambios en la personalidad observado con el tiempo, trastornos psiquiátricos o del estado de ánimo, sensación de ardor en las extremidades, disminución de la sensibilidad en las extremidades, sensación de hormigueo en las extremidades, debilidad de las extremidades, alteraciones motoras, dolor de cabeza con o sin náuseas y vómitos, trastornos de la vista que incluyen movimientos limitados del globo ocular).

Su médico le controlará estrechamente si usted es una persona de edad avanzada y le están tratando para psoriasis o dermatitis atópica. Si le han prescrito Sandimmun para tratar su psoriasis o dermatitis atópica, no se debe exponer a los rayos UVB o fotoquimioterapia durante el tratamiento.

Niños y adolescentes

Sandimmun no se debe administrar a niños para otras indicaciones distintas del trasplante, excepto para el tratamiento del síndrome nefrótico.

Población de edad avanzada (a partir de 65 años de edad)

Existe experiencia limitada con Sandimmun en pacientes de edad avanzada. Su médico debe controlar como funcionan sus riñones. Si usted es mayor de 65 años y padece de psoriasis o dermatitis atópica, únicamente se debe tratar con Sandimmun si su estado es especialmente grave.

Toma de Sandimmun con otros medicamentos

Comuníquese a su médico o farmacéutico que está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos antes o durante el tratamiento con Sandimmun:

- Medicamentos que pueden afectar sus niveles de potasio. Estos incluyen medicamentos que contienen potasio, suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, y algunos medicamentos que bajan su presión sanguínea.
- Metotrexato. Se utiliza para tratar tumores, psoriasis grave y artritis reumatoide grave.
- Medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles de ciclosporina (el principio activo de Sandimmun) en su sangre. Su médico podría comprobar el nivel de ciclosporina en su sangre cuando inicie o interrumpa el tratamiento con otros medicamentos.
 - Los medicamentos que pueden aumentar el nivel de ciclosporina en su sangre incluyen: antibióticos (tales como eritromicina o azitromicina), antifúngicos (voriconazol, itraconazol), medicamentos utilizados para los trastornos del corazón o presión sanguínea alta (diltiazem, nicardipino, verapamilo, amiodarona), metoclopramida (utilizada para detener los vómitos), anticonceptivos orales, danazol (utilizado para tratar los trastornos menstruales), medicamentos utilizados para tratar la gota (alopurinol), ácido cólico y

derivados (utilizado para tratar los cálculos biliares), inhibidores de la proteasa utilizados para tratar el VIH, imatinib (utilizado para tratar la leucemia o tumores), colchicina, telaprevir (utilizado para tratar la hepatitis C).

- Los medicamentos que pueden disminuir el nivel de ciclosporina en su sangre incluyen: barbitúricos (utilizados para ayudarlo a dormir), ciertos medicamentos anticonvulsivantes (tales como carbamazepina o fenitoína), octeótrida (utilizada para tratar la acromegalia o los tumores neuroendocrinos en el intestino), medicamentos antibacterianos utilizados para tratar la tuberculosis, orlistat (utilizado para ayudar a perder peso), medicamentos a base de plantas medicinales que contienen hierba de San Juan, ticlopidina (utilizado después de un accidente cerebrovascular), ciertos medicamentos que bajan la presión sanguínea (bosentán), y terbinafina (un medicamento antifúngico, utilizado para tratar infecciones de los dedos de los pies y las uñas).
- Medicamentos que pueden afectar sus riñones. Estos incluyen: medicamentos antibacterianos (gentamicina, tobramicina, ciprofloxacino), medicamentos antifúngicos que contienen anfotericina B, medicamentos utilizados para infecciones del tracto urinario que contienen trimetoprim, medicamentos para cáncer que contienen melfalán, medicamentos utilizados para disminuir la cantidad de ácido en su estómago (inhibidores de la secreción ácida del tipo antagonistas del receptor H₂), tacrolimús, analgésicos (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, como diclofenaco), medicamentos de ácido fíbrico (utilizados para disminuir la cantidad de grasa en la sangre).
- Nifedipino. Se utiliza para tratar la presión sanguínea alta y el dolor en el pecho. Podría tener las encías inflamadas que podrían crecer sobre sus dientes, si está tomando nifedipino durante su tratamiento con ciclosporina.
- Digoxina (utilizada para tratar trastornos cardíacos), medicamentos que reducen el colesterol (inhibidores de la HMG-CoA reductasa también llamados estatinas), prednisolona, etopósido (utilizado para tratar el cáncer), repaglinida (un medicamento antidiabético oral), inmunosupresores (everolimús, sirolimús), ambrisentán y medicamentos contra el cáncer específicos denominados antraciclinas (tal como doxorubicina).

Si alguna de estas situaciones le aplica a usted (o no está seguro), informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Sandimmun.

Toma de Sandimmun con alimentos y bebidas

No tome Sandimmun con pomelo o zumo de pomelo. Esto es debido a que puede afectar al funcionamiento de Sandimmun.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Su médico le comentará los riesgos potenciales de tomar Sandimmun durante el embarazo.

- **Informe a su médico si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.** La experiencia con Sandimmun en mujeres embarazadas es limitada. En general, Sandimmun no se debe administrar durante el embarazo. Si es necesario para usted tomar este medicamento, su médico le comentará los beneficios y riesgos potenciales de tomarlo durante el embarazo.
- **Informe a su médico si está en periodo de lactancia.** La lactancia no está recomendada durante el tratamiento con Sandimmun. Esto es debido a que la ciclosporina, el principio activo, pasa a la leche materna y podría afectar a su niño.

Conducción y uso de máquinas

Sandimmun contiene alcohol. Esto puede afectar a su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Sandimmun contiene etanol

Sandimmun contiene aproximadamente 12,0 % de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 500 mg por dosis usada en pacientes trasplantados, lo que equivale a aproximadamente 15 ml de cerveza o 5 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol se debe tener en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades del hígado o epilepsia.

Sandimmun contiene aceite de ricino

Sandimmun puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino.

Sandimmun contiene sorbitol

Si padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Sandimmun

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

No tome más de la dosis recomendada.

Su médico ajustará cuidadosamente la dosis de este medicamento a sus necesidades individuales.

Demasiada cantidad de este medicamento puede afectar a sus riñones. Se le harán análisis de sangre regulares y visitas al hospital, especialmente después del trasplante. Esto le permitirá consultar con su médico acerca de su tratamiento y de cualquier problema que pueda tener.

Qué cantidad de Sandimmun debe tomar

Su médico le indicará la dosis correcta de Sandimmun para usted. Esto depende de su peso corporal y de para qué está tomando este medicamento. Asimismo, su médico le informará con qué frecuencia debe tomar su medicamento.

- **En adultos:**

- **Trasplante de órganos, médula ósea y células madre**

- La dosis diaria total normalmente se encuentra entre 2 mg y 15 mg por kilogramo de peso corporal. Ésta se divide en dos dosis.
- Normalmente, las dosis altas se utilizan antes y justo después de su trasplante. Las dosis más bajas se utilizan una vez su órgano trasplantado o médula ósea están estabilizados.
- Su médico le ajustará la dosis a una que sea ideal para usted. Para ello, puede que su médico necesite hacerle algún análisis de sangre.

- **Uveítis endógena**

- La dosis diaria total normalmente se encuentra entre 5 mg y 7 mg por kilogramo de peso corporal. Ésta se divide en dos dosis.

- **Síndrome nefrótico**

- La dosis diaria total para adultos normalmente es de 5 mg por kilogramo de peso corporal. Ésta se divide en dos dosis. En pacientes con alteraciones renales, la primera dosis diaria que tome no debe ser superior a 2,5 mg por kilogramo de peso corporal.

- **Artritis reumatoide grave**

- La dosis diaria total normalmente se encuentra entre 3 mg y 5 mg por kilogramo de peso corporal. Ésta se divide en dos dosis.

- **Psoriasis y dermatitis atópica**

- La dosis diaria total normalmente se encuentra entre 2,5 mg y 5 mg por kilogramo de peso corporal. Ésta se divide en dos dosis.

- **En niños:**

- **Síndrome nefrótico**

- La dosis diaria total para niños normalmente es de 6 mg por kilogramo de peso corporal. Ésta se divide en dos dosis. En pacientes con alteraciones renales, la primera dosis diaria que tome no debe ser superior a 2,5 mg por kilogramo de peso corporal.

Siga exactamente las instrucciones de su médico y no cambie nunca la dosis usted mismo, aunque se encuentre bien.

Si su médico le cambia de una formulación oral de ciclosporina a otra

Después de que usted cambie de una formulación oral de ciclosporina a otra:

- Su médico le controlará más estrechamente durante un corto periodo de tiempo.
- Puede presentar algunos efectos adversos. Si esto ocurre, informe a su médico o farmacéutico. Puede ser necesario modificar su dosis. Nunca modifique su dosis usted mismo, a menos que se lo indique un médico.

Cuándo tomar Sandimmun

Tome Sandimmun **en el mismo momento cada día**. Esto es muy importante si usted ha sido sometido a un trasplante.

Cómo tomar Sandimmun

Su dosis diaria se debe administrar siempre dividida en 2 dosis.

Extraiga las cápsulas del blister. Trague las cápsulas enteras con un vaso de agua.

Cuánto tiempo tomar Sandimmun

Su médico le indicará durante cuánto tiempo necesita tomar Sandimmun. Esto depende de si lo está tomando después de un trasplante o para el tratamiento de enfermedades graves de la piel, artritis reumatoide, uveítis o síndrome nefrótico. En el caso de erupción cutánea grave, el tratamiento normalmente dura 8 semanas.

Continúe tomando Sandimmun durante todo el tiempo que su médico se lo indique.

Si tiene dudas acerca del tiempo que debe tomar Sandimmun, consulte con su médico o farmacéutico.

Si toma más Sandimmun del que debiera

Si accidentalmente toma una dosis excesiva del medicamento, informe a su médico inmediatamente, o acuda a la unidad de urgencias del hospital más cercano. Puede necesitar atención médica.

Si olvidó tomar Sandimmun

- Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto se acuerde. Sin embargo, si está cerca de la siguiente dosis, salte la dosis olvidada. Luego continúe como anteriormente.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Sandimmun

No interrumpa el tratamiento con Sandimmun a menos que su médico se lo indique.

Continúe tomando Sandimmun incluso si se encuentra bien. La interrupción del tratamiento con Sandimmun puede aumentar el riesgo de rechazo de su órgano trasplantado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Sandimmun puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Informe a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- Al igual que otros medicamentos que actúan sobre el sistema inmune, la ciclosporina puede influir sobre la capacidad de su organismo para combatir ciertas infecciones y puede causar tumores u otras enfermedades malignas, especialmente de la piel. Signos de infección podrían ser fiebre o dolor de garganta.

- Alteraciones de la visión, falta de coordinación, torpeza, pérdida de memoria, dificultad para hablar o entender lo que otros dicen, y debilidad en los músculos. Estos podrían ser signos de una infección en el cerebro denominada leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Problemas en el cerebro con signos como convulsiones, confusión, sensación de desorientación, menor sensibilidad, cambios de personalidad, agitación, falta de sueño, alteraciones de la visión, ceguera, coma, parálisis de parte o todo el cuerpo, tortícolis, falta de coordinación con o sin habla anormal o movimiento de los ojos.
- Inflamación en el fondo del ojo que puede estar asociada con visión borrosa. Puede asimismo afectar su visión debido a un aumento en la presión dentro de la cabeza (hipertensión intracraneal benigna).
- Lesión y alteración en el hígado con o sin coloración amarilla en los ojos o piel, náuseas, pérdida de visión y orina oscura.
- Problemas en los riñones, que pueden disminuir en gran medida la cantidad de orina que produce.
- Disminución del número de glóbulos rojos o plaquetas. Estos signos incluyen piel pálida, cansancio, falta de aliento, orina oscura (signo de rotura de los glóbulos rojos), sangrado o hematomas sin razones aparentes, confusión, desorientación, falta de atención y problemas en los riñones.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes: *Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.*

- Problemas en los riñones.
- Presión sanguínea alta.
- Dolor de cabeza.
- Agitación del cuerpo que no se puede controlar.
- Crecimiento excesivo del vello de la cara y del cuerpo.
- Aumento de lípidos en sangre.

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico.**

Frecuentes: *Pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.*

- Ataques (convulsiones).
- Problemas en el hígado.
- Aumento de azúcar en sangre.
- Cansancio.
- Pérdida de apetito.
- Náuseas (sensación de mareo), vómitos, dolor del abdomen, estreñimiento, diarrea.
- Crecimiento excesivo del vello
- Acné, sofocos.
- Fiebre.
- Disminución del número de glóbulos blancos.
- Sensación de entumecimiento u hormigueo.
- Dolor en los músculos, espasmos musculares.
- Úlcera de estómago.
- Crecimiento excesivo del tejido de las encías que pueden cubrir sus dientes.
- Exceso de ácido úrico o potasio en la sangre, disminución de los niveles de magnesio en la sangre.

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico.**

Poco frecuentes: *Pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes.*

- Síntomas de alteraciones en el cerebro incluyendo ataques repentinos, confusión mental, falta de sueño, desorientación, alteración de la visión, inconsciencia, sensación de debilidad en las extremidades, deterioro del movimiento.
- Erupción en la piel.

- Inflamación generalizada.
- Aumento de peso.
- Disminución del número de glóbulos rojos y plaquetas en sangre que pueden dar lugar a un mayor riesgo de sangrado.

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico**.

Raros: *Pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes.*

- Alteración de los nervios con entumecimiento u hormigueo en los dedos de manos y pies.
- Inflamación del páncreas con dolor grave de la parte superior del estómago.
- Debilidad en los músculos, pérdida de fuerza en los músculos, dolor en los músculos de las piernas o las manos o cualquier parte del cuerpo.
- Destrucción de glóbulos rojos, que incluye problemas en los riñones con síntomas como hinchazón de la cara, estómago, manos y/o pies, disminución de la orina, dificultad para respirar, dolor de pecho, ataques, inconsciencia.
- Cambios en el ciclo menstrual, aumento de las mamas en el hombre.

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico**.

Muy raros: *Pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100.000 pacientes.*

- Inflamación en el fondo del ojo que puede estar asociada con un aumento en la presión dentro de la cabeza y deterioro de la vista.

Si esto le afecta gravemente, **informe a su médico**.

Otros efectos adversos con frecuencia no conocida: No puede estimarse a partir de los datos disponibles.

- Problemas en el hígado graves con y sin coloración amarilla en los ojos o piel, náuseas (sensación de mareo), pérdida de apetito, coloración oscura de la orina, inflamación de la cara, pies, manos y/o cuerpo entero.
- Sangrado por debajo de la piel o manchas en la piel de color púrpura, sangrado repentino sin causa aparente.
- Migraña o dolor de cabeza grave, a menudo con mareo o sensación del mismo (náuseas, vómitos) y sensibilidad a la luz.

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico**.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

No se esperan efectos adversos adicionales en niños y adolescentes comparado con adultos.

5. Conservación de Sandimmun

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.
- No conserve las cápsulas en un lugar con calor (temperatura máxima 30°C).
- Conserve las cápsulas en el blister. Extraígalas únicamente en el momento que vaya a tomar su medicamento.
- Cuando se abre el blister, se percibe un olor característico, que es totalmente normal y no quiere decir que la cápsula esté en mal estado.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Sandimmun

- El principio activo es ciclosporina. Cada cápsula contiene 25 mg de ciclosporina.
- Los demás componentes son:
 - Contenido de la cápsula: etanol anhidro, aceite de maíz interesterificado, aceite de maíz refinado.
 - Cubierta de la cápsula: óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E 171), glicerol 85%, jarabe especial de sorbitol, gelatina.
- El principio activo es ciclosporina. Cada cápsula contiene 50 mg de ciclosporina.
- Los demás componentes son:
 - Contenido de la cápsula: etanol anhidro, aceite de maíz interesterificado, aceite de maíz refinado.
 - Cubierta de la cápsula: óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171), glicerol 85%, jarabe especial de sorbitol, gelatina.
- El principio activo es ciclosporina. Cada cápsula contiene 100 mg de ciclosporina.
- Los demás componentes son:
 - Contenido de la cápsula: etanol anhidro, aceite de maíz interesterificado, aceite de maíz refinado.
 - Cubierta de la cápsula: óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E 171), glicerol 85%, jarabe especial de sorbitol, gelatina.

Aspecto de Sandimmun y contenido del envase

Sandimmun 25 mg cápsulas blandas, son cápsulas ovaladas, de color rosa.

Sandimmun 50 mg cápsulas blandas, son cápsulas oblongas, de color amarillo maíz.

Sandimmun 100 mg cápsulas blandas, son cápsulas oblongas, de color rosa viejo.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

{teléfono}

{fax}

{e-mail}

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:>

{Nombre del estado miembro} {Nombre del medicamento}

{Nombre del estado miembro} {Nombre del medicamento}

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/YYYY} {mes YYYY}.

[Para completar a nivel nacional]

Prospecto: Información para el paciente

Sandimmun 100 mg/ml solución oral

ciclosporina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Sandimmun y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sandimmun
3. Cómo tomar Sandimmun
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sandimmun
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Sandimmun y para qué se utiliza

Qué es Sandimmun

El nombre de su medicamento es Sandimmun. Contiene el principio activo ciclosporina. Pertenece a un grupo de medicamentos conocido como inmunosupresores. Estos medicamentos se utilizan para disminuir las reacciones inmunológicas del organismo.

Para qué se utiliza Sandimmun y como funciona

- **Si usted ha sido sometido a un trasplante de órgano, de médula ósea y células madre**, la función de Sandimmun es la de controlar el sistema inmune de su organismo. Sandimmun previene el rechazo de órganos trasplantados frenando el desarrollo de ciertas células que normalmente atacarían al tejido trasplantado.
- **Si usted padece una enfermedad autoinmune**, en la cual la respuesta inmune de su organismo ataca a las propias células de su organismo, Sandimmun frena esta reacción inmune. Estas enfermedades incluyen problemas en los ojos que pueden afectar a su visión (uveítis endógena, incluida uveítis de Behçet), casos graves de ciertas enfermedades de la piel (dermatitis atópica, o eczema, y psoriasis), artritis reumatoide grave y una enfermedad renal denominada síndrome nefrótico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Sandimmun

Si usted está tomando Sandimmun después de un trasplante, sólo se lo puede haber prescrito un médico con experiencia en trasplantes y/o enfermedades autoinmunes.

Las recomendaciones en este prospecto pueden variar dependiendo de si usted está tomando el medicamento para un trasplante o para una enfermedad autoinmune.

Siga detalladamente todas las instrucciones de su médico. Pueden ser diferentes de la información general contenida en este prospecto.

No tome Sandimmun:

- si es alérgico a la ciclosporina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- con medicamentos que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).
- con medicamentos que contienen *dabigatrán etexilato* (utilizado para evitar coágulos de sangre tras una operación) o *bosentán* y *aliskirén* (utilizados para bajar la presión sanguínea alta).

Si esto le aplica a usted, no tome Sandimmun e **informe a su médico**. Si no está seguro, consulte con su médico antes de tomar Sandimmun.

Advertencias y precauciones

Antes y durante el tratamiento con Sandimmun, informe a su médico inmediatamente:

- si presenta cualquier signo de infección, tal como fiebre o dolor de garganta. Sandimmun suprime el sistema inmune y puede, además, influir sobre la capacidad de su organismo para luchar contra las infecciones.
- si tiene problemas de hígado.
- si tiene problemas de riñón. Su médico le realizará análisis de sangre con regularidad y podría cambiar su dosis en caso necesario.
- si tiene alta la presión sanguínea. Su médico controlará su presión sanguínea con regularidad y podría administrarle un medicamento para bajar la presión arterial en caso que fuese necesario.
- si presenta niveles bajos de magnesio en su organismo. Su médico puede administrarle suplementos de magnesio, especialmente justo después de su operación si usted ha sido sometido a un trasplante.
- si tiene niveles altos de potasio en sangre.
- si sufre de gota.
- si necesita recibir una vacuna.

Si antes o durante el tratamiento con Sandimmun sufre alguna de las situaciones anteriores, informe a su médico inmediatamente.

Protección solar y luz solar

Sandimmun suprime su sistema inmune. Esto puede incrementar el riesgo de desarrollar cáncer, principalmente de la piel y del sistema linfático. Por lo tanto, debe limitar su exposición al sol y a los rayos UV de la siguiente forma:

- Llevando ropa protectora adecuada.
- Aplicando frecuentemente un filtro solar con un factor de protección alto.

Consulte con su médico antes de tomar Sandimmun:

- si tiene o ha tenido problemas relacionados con el alcohol.
- si padece de epilepsia.
- si tiene cualquier problema en el hígado.
- si está embarazada.
- si está en periodo de lactancia.
- si este medicamento se prescribe a un niño.

Si alguna de estas situaciones le aplica a usted (o no está seguro), informe a su médico antes de tomar Sandimmun. Esto es debido a que este medicamento contiene alcohol (ver sección “Sandimmun contiene etanol”, más adelante).

Monitorización durante su tratamiento con Sandimmun

Su médico controlará:

- los **niveles de ciclosporina en sangre**, especialmente si ha sido sometido a un trasplante,
- su **presión sanguínea** antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el mismo,
- como están funcionando su **hígado y riñones**,
- su nivel de **lípidos en sangre** (grasas).

Si tiene alguna pregunta de como funciona Sandimmun o de por qué se le ha prescrito este medicamento, consulte con su médico.

Además, si está tomando Sandimmun para una enfermedad distinta de un trasplante (uveítis intermedia o posterior y uveítis de Behçet, dermatitis atópica, artritis reumatoide grave o síndrome nefrótico), no tome Sandimmun:

- si tiene problemas de riñón (excepto para síndrome nefrótico).
- si tiene una infección que no está controlada con medicación.
- si tiene algún tipo de cáncer.
- si tiene alta la presión sanguínea (hipertensión) que no está controlada con medicamentos. Si sufre presión sanguínea alta durante el tratamiento y no se puede controlar, su médico debe interrumpir el tratamiento con Sandimmun.

Si alguna de estas situaciones le aplica a usted, no tome Sandimmun. Si no está seguro, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar Sandimmun.

Si a usted se le está tratando la uveítis de Behçet, su médico le controlará cuidadosamente, en especial si presenta síntomas neurológicos (por ejemplo: olvidos frecuentes, cambios en la personalidad observado con el tiempo, trastornos psiquiátricos o del estado de ánimo, sensación de ardor en las extremidades, disminución de la sensibilidad en las extremidades, sensación de hormigueo en las extremidades, debilidad de las extremidades, alteraciones motoras, dolor de cabeza con o sin náuseas y vómitos, trastornos de la vista que incluyen movimientos limitados del globo ocular).

Su médico le controlará estrechamente si usted es una persona de edad avanzada y le están tratando para psoriasis o dermatitis atópica. Si le han prescrito Sandimmun para tratar su psoriasis o dermatitis atópica, no se debe exponer a los rayos UVB o fotoquimioterapia durante el tratamiento.

Niños y adolescentes

Sandimmun no se debe administrar a niños para otras indicaciones distintas del trasplante, excepto para el tratamiento del síndrome nefrótico.

Población de edad avanzada (a partir de 65 años de edad)

Existe experiencia limitada con Sandimmun en pacientes de edad avanzada. Su médico debe controlar como funcionan sus riñones. Si usted es mayor de 65 años y padece de psoriasis o dermatitis atópica, únicamente se debe tratar con Sandimmun si su estado es especialmente grave.

Toma de Sandimmun con otros medicamentos

Comuníquese a su médico o farmacéutico que está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos antes o durante el tratamiento con Sandimmun:

- Medicamentos que pueden afectar sus niveles de potasio. Estos incluyen medicamentos que contienen potasio, suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, y algunos medicamentos que bajen su presión sanguínea.
- Metotrexato. Se utiliza para tratar tumores, psoriasis grave y artritis reumatoide grave.
- Medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles de ciclosporina (el principio activo de Sandimmun) en su sangre. Su médico podría comprobar el nivel de ciclosporina en su sangre cuando inicie o interrumpa el tratamiento con otros medicamentos.
 - Los medicamentos que pueden aumentar el nivel de ciclosporina en su sangre incluyen: antibióticos (tales como eritromicina o azitromicina), antifúngicos (voriconazol, itraconazol), medicamentos utilizados para los trastornos del corazón o presión sanguínea alta (diltiazem, nicardipino, verapamilo, amiodarona), metoclopramida (utilizada para detener los vómitos), anticonceptivos orales, danazol (utilizado para tratar los trastornos menstruales), medicamentos utilizados para tratar la gota (alopurinol), ácido cólico y derivados (utilizado para tratar los cálculos biliares), inhibidores de la proteasa utilizados

para tratar el VIH, imatinib (utilizado para tratar la leucemia o tumores), colchicina, telaprevir (utilizado para tratar la hepatitis C).

- Los medicamentos que pueden disminuir el nivel de ciclosporina en su sangre incluyen: barbitúricos (utilizados para ayudarlo a dormir), ciertos medicamentos anticonvulsivantes (tales como carbamazepina o fenitoína), octreótida (utilizada para tratar la acromegalia o los tumores neuroendocrinos en el intestino), medicamentos antibacterianos utilizados para tratar la tuberculosis, orlistat (utilizado para ayudar a perder peso), medicamentos a base de plantas medicinales que contienen hierba de San Juan, ticlopidina (utilizado después de un accidente cerebrovascular), ciertos medicamentos que bajan la presión sanguínea (bosentán), y terbinafina (un medicamento antifúngico, utilizado para tratar infecciones de los dedos de los pies y las uñas).
- Medicamentos que pueden afectar sus riñones. Estos incluyen: medicamentos antibacterianos (gentamicina, tobramicina, ciprofloxacino), medicamentos antifúngicos que contienen anfotericina B, medicamentos utilizados para infecciones del tracto urinario que contienen trimetoprim, medicamentos para cáncer que contienen melfalán, medicamentos utilizados para disminuir la cantidad de ácido en su estómago (inhibidores de la secreción ácida del tipo antagonistas del receptor H₂), tacrolimús, analgésicos (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, como diclofenaco), medicamentos de ácido fíbrico (utilizados para disminuir la cantidad de grasa en la sangre).
- Nifedipino. Se utiliza para tratar la presión sanguínea alta y el dolor en el pecho. Podría tener las encías inflamadas que podrían crecer sobre sus dientes, si está tomando nifedipino durante su tratamiento con ciclosporina.
- Digoxina (utilizada para tratar trastornos cardíacos), medicamentos que reducen el colesterol (inhibidores de la HMG-CoA reductasa también llamados estatinas), prednisolona, etopósido (utilizado para tratar el cáncer), repaglinida (un medicamento antidiabético oral), inmunosupresores (everolimús, sirolimús), ambrisentán y medicamentos contra el cáncer específicos denominados antraciclinas (tal como doxorubicina).

Si alguna de estas situaciones le aplica a usted (o no está seguro), informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Sandimmun.

Toma de Sandimmun con alimentos y bebidas

No tome Sandimmun con pomelo o zumo de pomelo. Esto es debido a que puede afectar al funcionamiento de Sandimmun.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Su médico le comentará los riesgos potenciales de tomar Sandimmun durante el embarazo.

- **Informe a su médico si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.** La experiencia con Sandimmun en mujeres embarazadas es limitada. En general, Sandimmun no se debe administrar durante el embarazo. Si es necesario para usted tomar este medicamento, su médico le comentará los beneficios y riesgos potenciales de tomarlo durante el embarazo.
- **Informe a su médico si está en periodo de lactancia.** La lactancia no está recomendada durante el tratamiento con Sandimmun. Esto es debido a que la ciclosporina, el principio activo, pasa a la leche materna y podría afectar a su niño.

Conducción y uso de máquinas

Sandimmun contiene alcohol. Esto puede afectar a su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Sandimmun contiene etanol

Sandimmun contiene aproximadamente 12,0 % de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 500 mg por dosis usada en pacientes trasplantados, lo que equivale a aproximadamente 15 ml de cerveza o 5 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol se debe tener en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades del hígado o epilepsia.

Sandimmun contiene aceite de ricino

Sandimmun puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino.

3. Cómo tomar Sandimmun

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

No tome más de la dosis recomendada.

Su médico ajustará cuidadosamente la dosis de este medicamento a sus necesidades individuales.

Demasiada cantidad de este medicamento puede afectar a sus riñones. Se le harán análisis de sangre regulares y visitas al hospital, especialmente después del trasplante. Esto le permitirá consultar con su médico acerca de su tratamiento y de cualquier problema que pueda tener.

Qué cantidad de Sandimmun debe tomar

Su médico le indicará la dosis correcta de Sandimmun para usted. Esto depende de su peso corporal y de para qué está tomando este medicamento. Asimismo, su médico le informará con qué frecuencia debe tomar su medicamento.

- **En adultos:**

- **Trasplante de órganos, médula ósea y células madre**

- La dosis diaria total normalmente se encuentra entre 2 mg y 15 mg por kilogramo de peso corporal. Ésta se divide en dos dosis.
- Normalmente, las dosis altas se utilizan antes y justo después de su trasplante. Las dosis más bajas se utilizan una vez su órgano trasplantado o médula ósea están estabilizados.
- Su médico le ajustará la dosis a una que sea ideal para usted. Para ello, puede que su médico necesite hacerle algún análisis de sangre.

- **Uveítis endógena**

- La dosis diaria total normalmente se encuentra entre 5 mg y 7 mg por kilogramo de peso corporal. Ésta se divide en dos dosis.

- **Síndrome nefrótico**

- La dosis diaria total para adultos normalmente es de 5 mg por kilogramo de peso corporal. Ésta se divide en dos dosis. En pacientes con alteraciones renales, la primera dosis diaria que tome no debe ser superior a 2,5 mg por kilogramo de peso corporal.

- **Artritis reumatoide grave**

- La dosis diaria total normalmente se encuentra entre 3 mg y 5 mg por kilogramo de peso corporal. Ésta se divide en dos dosis.

- **Psoriasis y dermatitis atópica**

- La dosis diaria total normalmente se encuentra entre 2,5 mg y 5 mg por kilogramo de peso corporal. Ésta se divide en dos dosis.

- **En niños:**

- **Síndrome nefrótico**

- La dosis diaria total para niños normalmente es de 6 mg por kilogramo de peso corporal. Ésta se divide en dos dosis. En pacientes con alteraciones renales, la primera dosis diaria que tome no debe ser superior a 2,5 mg por kilogramo de peso corporal.

Siga exactamente las instrucciones de su médico y no cambie nunca la dosis usted mismo, aunque se encuentre bien.

Si su médico le cambia de una formulación oral de ciclosporina a otra

Después de que usted cambie de una formulación oral de ciclosporina a otra:

- Su médico le controlará más estrechamente durante un corto periodo de tiempo.

- Puede presentar algunos efectos adversos. Si esto ocurre, informe a su médico o farmacéutico. Puede ser necesario modificar su dosis. Nunca modifique su dosis usted mismo, a menos que se lo indique un médico.

Cuándo tomar Sandimmun

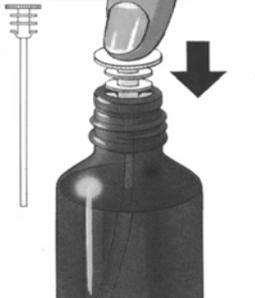
Tome Sandimmun **en el mismo momento cada día**. Esto es muy importante si usted ha sido sometido a un trasplante.

Cómo tomar Sandimmun

Su dosis diaria se debe administrar siempre dividida en 2 dosis.

- Para su uso inicial, siga los pasos del 1 al 9.
- Para su uso posterior, siga los pasos del 5 al 9.

Instrucciones para empezar un nuevo frasco de Sandimmun solución oral

1.	Levante la tapa en el centro del anillo del cierre metálico.	
2.	Arranque por completo el anillo de cierre.	
3.	Retire el tapón negro y deséchelo.	
4.	Introduzca y presione con fuerza el tubo con tapón blanco en el cuello del frasco.	

Medición de la dosis

<p>5.</p> <p>6.</p> <p>7.</p> <p>8.</p> <p>9.</p>	<p>Escoja la jeringa dependiendo de cuanto medicamento necesita medir:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Para volúmenes menores o iguales a 1 ml de medicamento, use la jeringa de 1 ml. - Para volúmenes superiores a 1 ml de medicamento, use la jeringa de 4 ml. <p>Introduzca la punta de la jeringa en el tapón blanco.</p> <p>Levante el émbolo hasta que extraiga la cantidad correcta de medicamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> - La parte inferior del anillo del émbolo debe estar en frente de la marca de la jeringa que muestra la cantidad de medicamento. <p>Presione hacia abajo y levante el émbolo varias veces.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Esto le permitirá eliminar las burbujas de gran tamaño. La presencia de algunas pequeñas burbujas en la jeringa no tiene importancia. Esto no afectará en modo alguno a la dosis. <p>Asegúrese de que la cantidad correcta de medicamento está contenida en la jeringa.</p> <p>Posteriormente, retire la jeringa del frasco.</p> <p>Expulse el medicamento de la jeringa a un vaso de vidrio con algo de líquido, preferiblemente una bebida de chocolate frío, leche, zumo de fruta o cola.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Asegúrese de que la jeringa no entra en contacto con el líquido del vaso. - Agite y beba el contenido completo del vaso inmediatamente. <p>Después de su uso, limpie sólo el exterior de la jeringa con un paño seco.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Después, vuelva a colocar la jeringa en su envoltura. - Conserve el tapón blanco y el tubo en el frasco. - Cierre el frasco con el tapón que se incluye. 	
---	--	--

Cuánto tiempo tomar Sandimmun

Su médico le indicará durante cuanto tiempo necesita tomar Sandimmun. Esto depende de si lo está tomando después de un trasplante o para el tratamiento de enfermedades graves de la piel, artritis reumatoide, uveítis o síndrome nefrótico. En el caso de erupción cutánea grave, el tratamiento normalmente dura 8 semanas.

Continúe tomando Sandimmun durante todo el tiempo que su médico se lo indique.

Si tiene dudas acerca del tiempo que debe tomar Sandimmun, consulte con su médico o farmacéutico.

Si toma más Sandimmun del que debiera

Si accidentalmente toma una dosis excesiva del medicamento, informe a su médico inmediatamente, o acuda a la unidad de urgencias del hospital más cercano. Puede necesitar atención médica.

Si olvidó tomar Sandimmun

- Si olvidó tomar una dosis, tómela tan pronto se acuerde. Sin embargo, si está cerca de la siguiente dosis, salte la dosis olvidada. Luego continúe como anteriormente.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Sandimmun

No interrumpa el tratamiento con Sandimmun a menos que su médico se lo indique.

Continúe tomando Sandimmun incluso si se encuentra bien. La interrupción del tratamiento con Sandimmun puede aumentar el riesgo de rechazo de su órgano trasplantado.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Sandimmun puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Informe a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- Al igual que otros medicamentos que actúan sobre el sistema inmune, la ciclosporina puede influir sobre la capacidad de su organismo para combatir ciertas infecciones y puede causar tumores u otras enfermedades malignas, especialmente de la piel. Signos de infección podrían ser fiebre o dolor de garganta.
- Alteraciones de la visión, falta de coordinación, torpeza, pérdida de memoria, dificultad para hablar o entender lo que otros dicen, y debilidad en los músculos. Estos podrían ser signos de una infección en el cerebro denominada leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Problemas en el cerebro con signos como convulsiones, confusión, sensación de desorientación, menor sensibilidad, cambios de personalidad, agitación, falta de sueño, alteraciones de la visión, ceguera, coma, parálisis de parte o todo el cuerpo, tortícolis, falta de coordinación con o sin habla anormal o movimiento de los ojos.
- Inflamación en el fondo del ojo que puede estar asociada con visión borrosa. Puede asimismo afectar su visión debido a un aumento en la presión dentro de la cabeza (hipertensión intracraneal benigna).
- Lesión y alteración en el hígado con o sin coloración amarilla en los ojos o piel, náuseas, pérdida de visión y orina oscura.
- Problemas en los riñones, que pueden disminuir en gran medida la cantidad de orina que produce.
- Disminución del número de glóbulos rojos o plaquetas. Estos signos incluyen piel pálida, cansancio, falta de aliento, orina oscura (signo de rotura de los glóbulos rojos), sangrado o hematomas sin razones aparentes, confusión, desorientación, falta de atención y problemas en los riñones.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes: *Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.*

- Problemas en los riñones.
- Presión sanguínea alta.

- Dolor de cabeza.
- Agitación del cuerpo que no se puede controlar.
- Crecimiento excesivo del vello de la cara y del cuerpo.
- Aumento de lípidos en sangre.

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico.**

Frecuentes: *Pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.*

- Ataques (convulsiones).
- Problemas en el hígado.
- Aumento de azúcar en sangre.
- Cansancio.
- Pérdida de apetito.
- Náuseas (sensación de mareo), vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea.
- Crecimiento excesivo del vello
- Acné, sofocos.
- Fiebre.
- Disminución del número de glóbulos blancos.
- Sensación de entumecimiento u hormigueo.
- Dolor en los músculos, espasmos musculares.
- Úlcera de estómago.
- Crecimiento excesivo del tejido de las encías, que pueden cubrir sus dientes.
- Exceso de ácido úrico o potasio en la sangre, disminución de los niveles de magnesio en la sangre.

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico.**

Poco frecuentes: *Pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes.*

- Síntomas de alteraciones en el cerebro incluyendo ataques repentinos, confusión mental, falta de sueño, desorientación, alteración de la visión, inconsciencia, sensación de debilidad en las extremidades, deterioro del movimiento.
- Erupción en la piel.
- Inflamación generalizada.
- Aumento de peso.
- Disminución del número de glóbulos rojos y plaquetas en sangre que pueden dar lugar a un mayor riesgo de sangrado.

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico.**

Raros: *Pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes.*

- Alteración de los nervios con entumecimiento u hormigueo en los dedos de manos y pies.
- Inflamación del páncreas con dolor grave de la parte superior del estómago.
- Debilidad en los músculos, pérdida de fuerza en los músculos, dolor en los músculos de las piernas o las manos o cualquier parte del cuerpo.
- Destrucción de glóbulos rojos, que incluye problemas en los riñones con síntomas como hinchazón de la cara, estómago, manos y/o pies, disminución de la orina, dificultad para respirar, dolor de pecho, ataques, inconsciencia.
- Cambios en el ciclo menstrual, aumento de las mamas en el hombre.

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico.**

Muy raros: *Pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100.000 pacientes.*

- Inflamación en el fondo del ojo que puede estar asociada con un aumento en la presión dentro de la cabeza y deterioro de la vista.

Si esto le afecta gravemente, **informe a su médico.**

Otros efectos adversos con frecuencia no conocida: No puede estimarse a partir de los datos disponibles.

- Problemas en el hígado graves con y sin coloración amarilla en los ojos o piel, náuseas (sensación de mareo), pérdida de apetito, coloración oscura de la orina, inflamación de la cara, pies, manos y/o cuerpo entero.
- Sangrado por debajo de la piel o manchas en la piel de color púrpura, sangrado repentino sin causa aparente.
- Migraña o dolor de cabeza grave, a menudo con mareo o sensación del mismo (náuseas, vómitos) y sensibilidad a la luz.

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico**.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

No se esperan efectos adversos adicionales en niños y adolescentes comparado con adultos.

5. Conservación de Sandimmun

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.
- Conservar a temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).
- No conservar en nevera.
- Si el medicamento se coloca en la nevera por error, déjelo a temperatura ambiente antes de utilizarlo de nuevo. Copos o pequeñas partículas (sedimentos) en el medicamento no afectan al funcionamiento del mismo o a la seguridad de su uso. La dosis aún puede medirse correctamente con la jeringa.
- El contenido del frasco es estable durante 2 meses después de abierto. Transcurridos 2 meses, debe usar un nuevo frasco.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Composición de Sandimmun

- El principio activo es ciclosporina. Un ml de solución oral contiene 100 mg de ciclosporina.
- Los demás componentes son: etanol anhidro, aceite de maíz interesterificado, aceite de maíz refinado.

Aspecto de Sandimmun y contenido del envase

Sandimmun se presenta en forma de una solución oral. Es un líquido transparente, de color amarillo a amarillo amarronado con una pequeña cantidad de sedimento muy fino.

Está disponible en un frasco de vidrio de 50 ml, con dos jeringas para medir la dosis.

- La jeringa de 1 ml se utiliza para medir volúmenes menores o iguales a 1 ml. Cada graduación de 0,05 ml corresponde a 5 mg de ciclosporina.
- La jeringa de 4 ml se utiliza para medir volúmenes desde 1 ml hasta 4 ml. Cada graduación de 0,1 ml corresponde a 10 mg de ciclosporina.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

{teléfono}

{fax}

{e-mail}

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:>

{Nombre del estado miembro} {Nombre del medicamento}

{Nombre del estado miembro} {Nombre del medicamento}

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/YYYY} {mes YYYY}.

[Para completar a nivel nacional]

Prospecto: Información para el paciente

Sandimmun 50 mg/ml concentrado para solución para perfusión

ciclosporina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Sandimmun y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Sandimmun
3. Cómo usar Sandimmun
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Sandimmun
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Sandimmun y para qué se utiliza

Qué es Sandimmun

El nombre de su medicamento es Sandimmun. Contiene el principio activo ciclosporina. El concentrado se utiliza para preparar una solución que se administra mediante perfusión intravenosa. Pertenecer a un grupo de medicamentos conocido como inmunosupresores. Estos medicamentos se utilizan para disminuir las reacciones inmunológicas del organismo.

Para qué se utiliza Sandimmun y como funciona

Sandimmun se utiliza para controlar el sistema inmune de su organismo después de un trasplante de órganos, incluyendo el trasplante de médula ósea y células madre. Previene el rechazo de órganos trasplantados frenando el desarrollo de ciertas células que normalmente atacarían al tejido trasplantado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Sandimmun

Sandimmun únicamente le será prescrito por un médico con experiencia en trasplantes.

Siga detalladamente todas las instrucciones de su médico. Pueden ser diferentes de la información general contenida en este prospecto.

No use Sandimmun:

- Si es alérgico a la ciclosporina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6; asimismo, ver sección “Sandimmun contiene aceite de ricino y etanol”).
- con medicamentos que contienen *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan).
- con medicamentos que contienen *dabigatrán etexilato* (utilizado para evitar coágulos de sangre tras una operación) o *bosentán* y *aliskirén* (utilizados para bajar la presión sanguínea alta).

Si esto le aplica a usted, no tome Sandimmun e **informe a su médico**. Si no está seguro, consulte con

su médico antes de tomar Sandimmun.

Advertencias y precauciones

Antes y durante el tratamiento con Sandimmun, informe a su médico inmediatamente:

- si presenta cualquier signo de infección, tal como fiebre o dolor de garganta. Sandimmun suprime el sistema inmune y puede además influir sobre la capacidad de su organismo para luchar contra las infecciones.
- si tiene problemas de hígado.
- si tiene problemas de riñón. Su médico le realizará análisis de sangre con regularidad y podría cambiar su dosis en caso necesario.
- si tiene alta la presión sanguínea. Su médico controlará su presión sanguínea con regularidad y podría administrarle un medicamento para bajar la presión arterial en caso que fuese necesario.
- si presenta niveles bajos de magnesio en su organismo. Su médico puede administrarle suplementos de magnesio, especialmente justo después de su operación si usted ha sido sometido a un trasplante.
- si tiene niveles altos de potasio en sangre.
- si sufre de gota.
- si necesita recibir una vacuna.

Si antes o durante el tratamiento con Sandimmun sufre alguna de las situaciones anteriores, informe a su médico inmediatamente.

Protección solar y luz solar

Sandimmun suprime su sistema inmune. Esto puede incrementar el riesgo de desarrollar cáncer, principalmente de la piel y del sistema linfático. Por lo tanto, debe limitar su exposición al sol y a los rayos UV de la siguiente forma:

- Llevando ropa protectora adecuada.
- Aplicando frecuentemente un filtro solar con un alto factor de protección alto.

Consulte con su médico antes de tomar Sandimmun:

- si tiene o ha tenido problemas relacionados con el alcohol.
- si padece de epilepsia.
- si tiene cualquier problema en el hígado.
- si está embarazada.
- si está en periodo de lactancia.
- si este medicamento se prescribe a un niño.

Si alguna de estas situaciones le aplica a usted (o no está seguro), informe a su médico antes de tomar Sandimmun. Esto es debido a que este medicamento contiene alcohol (ver sección, “Sandimmun contiene aceite de ricino y etanol”, más adelante).

Monitorización durante su tratamiento con Sandimmun

Su médico controlará:

- los **niveles de ciclosporina en sangre**, especialmente si ha sido sometido a un trasplante,
- su **presión sanguínea** antes de iniciar el tratamiento y regularmente durante el mismo,
- como están funcionando su **hígado y riñones**,
- su nivel de **lípidos en sangre** (grasas).

Si tiene alguna pregunta de como funciona Sandimmun o de por qué se le ha prescrito este medicamento, consulte con su médico.

Niños y adolescentes

Existe experiencia limitada con Sandimmun en niños.

Población de edad avanzada (a partir de 65 años de edad)

Existe experiencia limitada con Sandimmun en pacientes de edad avanzada. Su médico debe controlar como funcionan sus riñones.

Toma de Sandimmun con otros medicamentos

Comunique a su médico o farmacéutico que está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos antes o durante el tratamiento con Sandimmun:

- Medicamentos que pueden afectar sus niveles de potasio. Estos incluyen medicamentos que contienen potasio, suplementos de potasio, diuréticos ahorradores de potasio, y algunos medicamentos que bajan su presión sanguínea.
- Metotrexato. Se utiliza para tratar tumores, psoriasis grave y artritis reumatoide grave.
- Medicamentos que pueden aumentar o disminuir los niveles de ciclosporina (el principio activo de Sandimmun) en su sangre. Su médico podría comprobar el nivel de ciclosporina en su sangre cuando inicie o interrumpa el tratamiento con otros medicamentos.
 - Los medicamentos que pueden aumentar el nivel de ciclosporina en su sangre incluyen: antibióticos (tales como eritromicina o azitromicina), antifúngicos (voriconazol, itraconazol), medicamentos utilizados para los trastornos del corazón o presión sanguínea alta (diltiazem, nicardipino, verapamilo, amiodarona), metoclopramida (utilizada para detener los vómitos), anticonceptivos orales, danazol (utilizado para tratar los trastornos menstruales), medicamentos utilizados para tratar la gota (alopurinol), ácido cólico y derivados (utilizado para tratar los cálculos biliares), inhibidores de la proteasa utilizados para tratar el VIH, imatinib (utilizado para tratar la leucemia o tumores), colchicina, telaprevir (utilizado para tratar la hepatitis C).
 - Los medicamentos que pueden disminuir el nivel de ciclosporina en su sangre incluyen: barbitúricos (utilizados para ayudarle a dormir), ciertos medicamentos anticonvulsivantes (tales como carbamazepina o fenitoína), octreótida (utilizada para tratar la acromegalia o los tumores neuroendocrinos en el intestino), medicamentos antibacterianos utilizados para tratar la tuberculosis, orlistat (utilizado para ayudar a perder peso), medicamentos a base de plantas medicinales que contienen hierba de San Juan, ticlopidina (utilizado después de un accidente cerebrovascular), ciertos medicamentos que bajan la presión sanguínea (bosentán), y terbinafina (un medicamento antifúngico, utilizado para tratar infecciones de los dedos de los pies y las uñas).
- Medicamentos que pueden afectar sus riñones. Estos incluyen: medicamentos antibacterianos (gentamicina, tobramicina, ciprofloxacino), medicamentos antifúngicos que contienen anfotericina B, medicamentos utilizados para infecciones del tracto urinario que contienen trimetoprim, medicamentos para cáncer que contienen melfalán, medicamentos utilizados para disminuir la cantidad de ácido en su estómago (inhibidores de la secreción ácida del tipo antagonistas del receptor H₂), tacrolimús, analgésicos (medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, como diclofenaco), medicamentos de ácido fíbrico (utilizados para disminuir la cantidad de grasa en la sangre).
- Nifedipino. Se utiliza para tratar la presión sanguínea alta y el dolor en el pecho. Podría tener las encías inflamadas que podrían crecer sobre sus dientes, si está tomando nifedipino durante su tratamiento con ciclosporina.
- Digoxina (utilizada para tratar trastornos cardíacos), medicamentos que reducen el colesterol (inhibidores de la HMG-CoA reductasa también llamados estatinas), prednisolona, etopósido (utilizado para tratar el cáncer), repaglinida (un medicamento antidiabético oral), inmunosupresores (everolimús, sirolimús), ambrisentán y medicamentos contra el cáncer específicos denominados antraciclinas (tal como doxorubicina).

Si alguna de estas situaciones le aplica a usted (o no está seguro), informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Sandimmun.

Toma de Sandimmun con alimentos y bebidas

No tome Sandimmun con pomelo o zumo de pomelo. Esto es debido a que puede afectar al funcionamiento de Sandimmun.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Su médico le comentará los riesgos potenciales de tomar Sandimmun durante el embarazo.

- **Informe a su médico si está embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.** La experiencia con Sandimmun en mujeres embarazadas es limitada. En general, Sandimmun no se debe administrar durante el embarazo. Si es necesario para usted tomar este medicamento, su médico le comentará los beneficios y riesgos potenciales de tomarlo durante el embarazo.
- **Informe a su médico si está en periodo de lactancia.** La lactancia no está recomendada durante el tratamiento con Sandimmun. Esto es debido a que la ciclosporina, el principio activo, pasa a la leche materna y podría afectar a su niño.

Conducción y uso de máquinas

Sandimmun contiene alcohol. Esto puede afectar a su capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Sandimmun contiene aceite de ricino y etanol

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas graves porque contiene aceite de ricino.

Sandimmun concentrado para solución para perfusión contiene aproximadamente 34,4 v/v de etanol (alcohol). Una dosis de 100 mg de Sandimmun contiene 556 mg de etanol, lo que equivale a aproximadamente 15 ml de cerveza o 5 ml de vino.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades del hígado o epilepsia.

3. Cómo usar Sandimmun

Siga exactamente todas las instrucciones indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Qué cantidad de Sandimmun recibirá

Su médico le indicará la dosis correcta de Sandimmun para usted. Esto depende de su peso corporal y de para qué se le está administrando este medicamento.

- La dosis total diaria normalmente se encuentra entre 3 y 5 mg por kilogramo de peso corporal. Ésta se divide en dos dosis.
- Normalmente, las dosis altas se utilizan antes y justo después de su trasplante. Las dosis más bajas se utilizan una vez su órgano trasplantado o médula ósea están estabilizados.
- Su médico le ajustará la dosis a una que sea ideal para usted. Para ello, puede que su médico necesite hacerle algún análisis de sangre.

Cómo se usará Sandimmun

El medicamento se diluirá antes de usar con solución salina o glucosada al 5% y se le administrará mediante perfusión lenta.

Cuánto tiempo se usará Sandimmun

Se le cambiará a ciclosporina en la forma de cápsulas o solución oral (ambas se administran por la boca) tan pronto como sea posible.

Si ha recibido más Sandimmun del que debiera

Demasiada cantidad del medicamento puede afectar a sus riñones. Se le realizarán análisis de sangre y visitas al hospital de forma regular. Esto le dará la oportunidad de consultar con su médico acerca de su tratamiento y de cualquier problema que pueda tener.

Si usted cree que ha recibido demasiado Sandimmun, informe a su médico inmediatamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Sandimmun puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Algunos efectos adversos pueden ser graves

Informe a su médico inmediatamente si nota alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- Al igual que otros medicamentos que actúan sobre el sistema inmune, la ciclosporina puede influir sobre la capacidad de su organismo para combatir ciertas infecciones y puede causar tumores u otras enfermedades malignas, especialmente de la piel. Signos de infección podrían ser fiebre o dolor de garganta.
- Alteraciones de la visión, falta de coordinación, torpeza, pérdida de memoria, dificultad para hablar o entender lo que otros dicen, y debilidad en los músculos. Estos podrían ser signos de una infección en el cerebro denominada leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Problemas en el cerebro con signos como convulsiones, confusión, sensación de desorientación, menor sensibilidad, cambios de personalidad, agitación, falta de sueño, alteraciones de la visión, ceguera, coma, parálisis de parte o todo el cuerpo, tortícolis, falta de coordinación con o sin habla anormal o movimiento de los ojos.
- Inflamación en el fondo del ojo que puede estar asociada con visión borrosa. Puede asimismo afectar su visión debido a un aumento en la presión dentro de la cabeza (hipertensión intracraneal benigna).
- Lesión y alteración en el hígado con o sin coloración amarilla en los ojos o piel, náuseas, pérdida de visión y orina oscura.
- Problemas en los riñones, que pueden disminuir en gran medida la cantidad de orina que produce.
- Disminución del número de glóbulos rojos o plaquetas. Estos signos incluyen piel pálida, cansancio, falta de aliento, orina oscura (signo de rotura de los glóbulos rojos), sangrado o hematomas sin razones aparentes, confusión, desorientación, falta de atención y problemas en los riñones.

Otros efectos adversos incluyen:

Muy frecuentes: *Pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes.*

- Problemas en los riñones.
- Presión sanguínea alta.
- Dolor de cabeza.
- Agitación del cuerpo que no se puede controlar.
- Crecimiento excesivo del vello de la cara y del cuerpo.
- Aumento de lípidos en sangre.

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico.**

Frecuentes: *Pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.*

- Ataques (convulsiones).
- Problemas en el hígado.
- Aumento de azúcar en sangre.
- Cansancio.
- Pérdida de apetito.
- Náuseas (sensación de mareo), vómitos, dolor del abdomen, estreñimiento, diarrea.
- Crecimiento excesivo del vello
- Acné, sofocos.

- Fiebre.
- Disminución del número de glóbulos blancos.
- Sensación de entumecimiento u hormigueo.
- Dolor en los músculos, espasmos musculares.
- Úlcera de estómago.
- Crecimiento excesivo del tejido de las encías, que pueden cubrir sus dientes.
- Exceso de ácido úrico o potasio en la sangre, disminución de los niveles de magnesio en la sangre.

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico.**

Poco frecuentes: *Pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1.000 pacientes.*

- Síntomas de alteraciones en el cerebro incluyendo ataques repentinos, confusión mental, falta de sueño, desorientación, alteración de la visión, inconsciencia, sensación de debilidad en las extremidades, deterioro del movimiento.
- Erupción en la piel.
- Inflamación generalizada.
- Aumento de peso.
- Disminución del número de glóbulos rojos y plaquetas en sangre que pueden dar lugar a un mayor riesgo de sangrado.

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico.**

Raros: *Pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10.000 pacientes.*

- Alteración de los nervios con entumecimiento u hormigueo en los dedos de manos y pies.
- Inflamación del páncreas con dolor grave de la parte superior del estómago.
- Debilidad en los músculos, pérdida de fuerza en los músculos, dolor en los músculos de las piernas o las manos o cualquier parte del cuerpo.
- Destrucción de glóbulos rojos, que incluye problemas en los riñones con síntomas como hinchazón de la cara, estómago, manos y/o pies, disminución de la orina, dificultad para respirar, dolor de pecho, ataques, inconsciencia.
- Cambios en el ciclo menstrual, aumento de las mamas en el hombre.

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico.**

Muy raros: *Pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100.000 pacientes.*

- Inflamación en el fondo del ojo que puede estar asociada con un incremento en la presión dentro de la cabeza y deterioro de la vista.

Si esto le afecta gravemente, **informe a su médico.**

Otros efectos adversos con frecuencia no conocida: No puede estimarse a partir de los datos disponibles.

- Problemas en el hígado graves con y sin coloración amarilla en los ojos o piel, náuseas (sensación de mareo), pérdida de apetito, coloración oscura de la orina, inflamación de la cara, pies, manos y/o cuerpo entero.
- Sangrado por debajo de la piel o manchas en la piel de color púrpura, sangrado repentino sin causa aparente.
- Migraña o dolor de cabeza grave, a menudo con mareo o sensación del mismo (náuseas, vómitos) y sensibilidad a la luz.

Si alguno de ellos le afecta gravemente, **informe a su médico.**

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

No se esperan efectos adversos adicionales en niños y adolescentes comparado con adultos.

5. Conservación de Sandimmun

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Sandimmun

- El principio activo es ciclosporina. Un ml de concentrado para solución para perfusión contiene 50 mg de ciclosporina.
- Los demás componentes son: etanol anhidro, ricinoleato de macroglicol/aceite de ricino polietoxilado.

Aspecto de Sandimmun y contenido del envase

Sandimmun concentrado para solución para perfusión se suministra en ampollas que contienen 1 ml o 5 ml de concentrado. El concentrado es un líquido oleoso, transparente de color amarillo-amarronado. Lo utilizará su médico o enfermera para preparar una solución que se le administrará a usted mediante una perfusión intravenosa lenta.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

[Para completar a nivel nacional]

{Nombre y dirección}

{teléfono}

{fax}

{e-mail}

Este medicamento está autorizado en los estados miembros del Espacio Económico Europeo con los siguientes nombres:>

{Nombre del estado miembro} {Nombre del medicamento}

{Nombre del estado miembro} {Nombre del medicamento}

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/YYYY} {mes YYYY}.

[Para completar a nivel nacional]