

EQUORAL
CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

Fecha: Febrero 2005

Página: 1

Producto N° IMED-189

Versión : 01

20 JUN 2005

FOLLETO INFORMACION AL MEDICO

Denominación:

Nombre
Principios Activos
Forma Farmacéutica

EQUORAL
Ciclosporina A
Cápsulas Blandas

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento Control Nacional
Sección Registro

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA
Departamento Control Nacional

Composición.

Cada cápsula blanda contiene:

Ciclosporina A 25 mg

Excipientes: Etanol, Macrogol glicerol hidroxiestearato, Poliglicerol oleato (3), Poliglicerol oleato (10), DL α tocoferol, Gelatina, Glicina, Glicerol 85%, Sorbitol solución no cristalizable, Dióxido de titanio, Óxido férrico amarillo, Colorante FD&C azul N°2 laca aluminica.

REGISTRO N° F-14.876/05

Categoría

Inmunosupresor

DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL

N° Ref.: 6848/05

SECCIÓN REGISTRO

Indicaciones:

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

Enfermedades autoinmunes:

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

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

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

Artritis reumatoide: artritis reumatoide activa severa.

Dermatitis atópica severa: en casos de requerir terapia sistémica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

EQUORAL
CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

Fecha: Febrero 2005

Página: 2

Producto N° IMED-189

Versión : 01

Posología:

Dosis usuales.

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

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

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

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

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

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

Dermatitis atópica: 2,5 mg/kg/día en 2 tomas durante 2 semanas, pudiendo incrementarse a 5 mg/kg/día en 2 tomas. En casos muy severos es más probable

EQUORAL
CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

Fecha: Febrero 2005

Página: 3

Producto N° IMED-189

Versión : 01

que se produzca un control rápido y adecuado de la enfermedad utilizando desde el comienzo 5 mg/kg/día. La duración del tratamiento: 8 semanas usualmente, pudiendo continuar hasta 1 año bajo monitorización.

Normas para la administración de la emulsión:

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

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

Farmacología:

La Ciclosporina es un potente inmunosupresor, su estructura corresponde a un péptido cíclico de 11 aminoácidos y es producido por diferentes especies de hongos, como *Beauveria nivea* y otros; actúa disminuyendo la respuesta inmunitaria celular, inhibiendo especialmente la producción de anticuerpos dependientes de células T-colaboradoras; también son inhibidos los linfocitos -T. También suprime algunos tipos de inmunidad humoral, pero en mayor extensión, las reacciones de inmunidad mediadas por células.

No produce supresión de la médula ósea.

Mecanismo de acción:

El mecanismo exacto de su acción inmunosupresora se desconoce. Los ensayos experimentales parecen sugerir que es causada por la inhibición específica y reversible de los linfocitos inmunocompetentes en alguna fase del ciclo celular.(G0 ó G1).

También inhibe la producción y liberación de linfocinas, sobre todo de Interleukina-2 o Factor de crecimiento de células -T. Por tanto, parece que la Ciclosporina actúa de modo específico y reversible sobre los linfocitos.

Farmacocinética:

Absorción:

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

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

Distribución:

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

EQUORAL
CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

Fecha: Febrero 2005

Página: 4

Producto N° IMED-189

Versión : 01

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

Metabolismo:

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

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

Información para su prescripción:

Precauciones: Durante el tratamiento, realizar determinaciones periódicas de los niveles séricos de Ciclosporina (2 veces por semana, especialmente al comienzo del tratamiento). Controlar la presión arterial y los niveles séricos de potasio y creatinina (nunca deben superar 2 mg/100 mL). Gota: pueden aumentar los niveles de ácido úrico. Historial de Porfiria

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

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

Niños: Aunque no hay estudios adecuados y bien controlados en niños, la Ciclosporina se ha utilizado en niños hasta de 6 meses sin haberse registrado

EQUORAL
CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

Fecha: Febrero 2005

Página: 5

Producto N° IMED-189

Versión : 01

efectos adversos inusuales. La Ciclosporina se ha usado en receptores de aloinjerto renal y hepático de 7,5 meses-1 8 años de edad. En comparación con otros agentes inmunosupresores, los niños que recibieron Ciclosporina y corticoides a bajas dosis han mostrado incremento de la supervivencia del paciente y del injerto y reducción de efectos adversos sistémicos en el crecimiento y desarrollo; no obstante, se ha registrado un incremento de la frecuencia de convulsiones, probablemente relacionado con hipertensión concomitante o altas dosis de esteroides.

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

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad: desarrollo de hipersensibilidad a cualquier componente del medicamento.

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

Hipertensión arterial, presencia de manifestaciones malignas.

Advertencias:

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

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

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

EQUORAL
CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

Fecha: Febrero 2005

Página: 6

Producto N° IMED-189

Versión : 01

Interacciones:

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

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

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

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

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

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

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

Reacciones Adversas:

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

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

Rara vez: calambres musculares, debilidad muscular y miopatía.

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

LABORATORIO CHILE S.A. SANTIAGO – CHILE		SUBGERENCIA DE DESARROLLO Y CONTROL DE CALIDAD	
EQUORAL CÁPSULAS BLANDAS 25 mg			
Fecha: Febrero 2005	Página: 7	Producto N° IMED-189	Versión : 01

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

Información Toxicológica:

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

Bibliografía:

- DRUGS. FACTS & COMPARISONS. 2000
- MONOGRAFÍAS. . COLEGIO FARMAC. DE ESPAÑA. (BASE DE DATOS)
- MARTINDALE THE EXTRA PHARMACOPOEIA. (ESPAÑOL) 2003.
- BRITISH NATIONAL FORMULARY N- 46 (2003).

