



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7003

BUENOS AIRES, 28 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020184-12-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SANDIMMUN NEORAL / CICLOSPORINA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 10 mg; 25 mg; 50 mg; 100 mg; SOLUCIÓN BEBIBLE 100 mg/ml; SANDIMMUN / CICLOSPORINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE 50 mg/ml, aprobada por Certificado N° 38.362.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

① 4



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **7003**

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 558 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

5,
ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SANDIMMUN NEORAL / CICLOSPORINA, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 10 mg; 25 mg; 50 mg; 100 mg; SOLUCIÓN BEBIBLE 100 mg/ml; SANDIMMUN / CICLOSPORINA, Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE 50 mg/ml, aprobada por Certificado Nº 38.362 y Disposición Nº 3701/98, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 41 a 169.

9
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3701/98 los prospectos autorizados por las fojas 41 a 83, de



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **7003**

las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 38.362 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-020184-12-6

DISPOSICIÓN Nº

7003

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7003**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 38.362 y de acuerdo a lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SANDIMMUN NEORAL / CICLOSPORINA,
Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 10 mg; 25 mg; 50 mg; 100 mg; SOLUCIÓN BEBIBLE 100 mg/ml; SANDIMMUN / CICLOSPORINA,
Forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE 50 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3701/98.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009520-95-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1504/11.-	Prospectos de fs. 41 a 169, corresponde desglosar de fs. 41 a 83.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Autorización Nº 38.362 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
28 NOV 2012
mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-020184-12-6

DISPOSICIÓN Nº

nc

7003


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.




PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO 7003

Novartis

SANDIMMUN®
SANDIMMUN NEORAL®
Ciclosporina
Venta bajo receta archivada

FORMULA

Cada cápsula de gelatina blanda contiene:

SANDIMMUN® NEORAL 10 mg de ciclosporina* para microemulsión. Excipientes: DL-alfa-tocoferol, etanol anhidro, propilenglicol, mono-di-triglicéridos de aceite de maíz, aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado. **Industria Alemana**

SANDIMMUN® NEORAL 25 mg de ciclosporina* para microemulsión. Excipientes: DL-alfa-tocoferol, etanol anhidro, propilenglicol, mono-di-triglicéridos de aceite de maíz, aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado. **Industria Alemana**

SANDIMMUN® NEORAL 50 mg de ciclosporina* para microemulsión. Excipientes: DL-alfa-tocoferol, etanol anhidro, propilenglicol, mono-di-triglicéridos de aceite de maíz, aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado. **Industria Alemana**

SANDIMMUN® NEORAL 100 mg de ciclosporina* para microemulsión. Excipientes: DL-alfa-tocoferol, etanol anhidro, propilenglicol, mono-di-triglicéridos de aceite de maíz, aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado. **Industria Alemana**

La solución contiene: —

SANDIMMUN® NEORAL 100 mg de ciclosporina* para microemulsión/mL, contiene como excipientes: DL-alfa-tocoferol, etanol anhidro, propilenglicol, mono-di-triglicéridos de aceite de maíz, aceite de ricino polioxilo 40 hidrogenado. **Industria Francesa**

SANDIMMUN® CONCENTRADO para perfusión conteniendo 50 mg/mL de ciclosporina*, aceite de ricino hidrogenado polioxilado y etanol anhidro. **Industria Suiza**

* DCI rec.

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: agente inmunosupresor, inhibidor de la calcineurina (código ATC L04A D01).

INDICACIONES

SANDIMMUN®/ SANDIMMUN® NEORAL está indicado en:

1. Trasplante

1.1. Trasplante de órganos sólidos

- Prevención del rechazo del injerto luego del trasplante alogénico de riñón, hígado, corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados o de páncreas.
- Tratamiento del rechazo del trasplante en pacientes previamente tratados con otros inmunosupresores.

1.2. Trasplante de médula ósea

- Prevención del rechazo del injerto en los trasplantes de médula ósea
- Prevención o tratamiento de la enfermedad del injerto contra huésped establecida (GVHD).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



2. Indicaciones no-trasplante

Uveítis endógena:

SANDIMMUN® NEORAL está indicado en el tratamiento de la uveítis intermedia o posterior activa de etiología no infecciosa con riesgo de ceguera, cuando el tratamiento convencional resulta ineficaz o cuando causa efectos colaterales inaceptables.

El tratamiento de la uveítis de Behçet con procesos inflamatorios a repetición que comprometen la retina.

Síndrome nefrótico:

SANDIMMUN® NEORAL está indicado para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con síndrome nefrótico dependiente de los esteroides y esteroides resistente, en adultos y niños, causado por enfermedades glomerulares tales como nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal o segmentaria, o glomerulonefritis membranosa.

También puede usarse para mantenimiento de la remisión inducida por los esteroides que permite la discontinuación de los esteroides.

Psoriasis:

SANDIMMUN® NEORAL está indicado en pacientes que padecen psoriasis severa, en quienes los tratamientos convencionales resultan ineficaces o inapropiados.

Dermatitis atópica:

SANDIMMUN® NEORAL está indicado en pacientes que presentan dermatitis atópica severa, cuando requieran tratamientos sistémicos.

Artritis reumatoide:

SANDIMMUN® NEORAL está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa y severa.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES

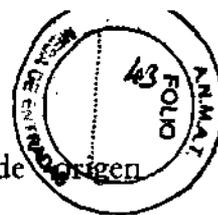
La ciclosporina (también conocida como ciclosporina A) es un polipéptido cíclico formado por 11 aminoácidos. Es un inmunosupresor eficaz que en los animales prolonga la sobrevivencia de los alotrasplantes de piel, córnea, corazón, riñón, hígado, páncreas, médula ósea, intestino delgado y pulmón. Diversos estudios sugieren que la ciclosporina inhibe el desarrollo de las reacciones mediadas por células involucradas en la hipersensibilidad cutánea retardada, la encefalomiелitis alérgica experimental, la artritis provocada por el adyuvante de Freund, la enfermedad del injerto contra el huésped y la producción de anticuerpos dependiente de las células T. A nivel celular inhibe la producción y la liberación de linfoquinas incluyendo la interleuquina 2 (IL2, factor de crecimiento de las células T). La ciclosporina parece bloquear los linfocitos en la fase G₀ o G₁ del ciclo celular e inhibe por parte de los linfocitos T activados, la liberación de linfoquinas estimulada por los antígenos.

Toda la evidencia disponible sugiere que la ciclosporina actúa específicamente y en forma reversible sobre linfocitos. A diferencia de los agentes citostáticos, no deprime la hematopoyesis y no altera la función de las células fagocíticas. Los pacientes tratados con SANDIMMUN® NEORAL son menos proclives a las infecciones que aquellos que reciben otras terapias inmunosupresoras.

En el hombre se han efectuado con éxito trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea usando SANDIMMUN® NEORAL para prevenir y tratar el rechazo y la GVHD. La ciclosporina ha sido utilizada en forma exitosa en trasplante hepático tanto en pacientes con serología positiva como negativa para virus C. Asimismo, se han demostrado los efectos beneficiosos del tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL en una variedad de

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



enfermedades conocidas como autoinmunes o que pueden considerarse de autoinmune.

Farmacocinética

Según los estudios farmacocinéticos y clínicos, la correlación entre la concentración mínima y la exposición a la ciclosporina es mucho más estrecha cuando se administra la ciclosporina en forma de SANDIMMUN® NEORAL en lugar de SANDIMMUN®. La microemulsión en sí se forma en presencia de agua (en una bebida o jugo gástrico).

La administración de SANDIMMUN® NEORAL proporciona una mejoría en la linealidad de la dosis de exposición a la ciclosporina (ABC_B), un perfil de absorción más constante y con una influencia menor de la ingestión concomitante de alimentos y del ritmo diurno, que con la fórmula anterior de SANDIMMUN® para uso oral. Estas propiedades combinadas producen menor variabilidad intra-paciente en las farmacocinéticas de la ciclosporina y una mayor correlación entre la concentración en el valle y la exposición total (ABC_B). Como consecuencia de estas ventajas adicionales, ya no se necesita tomar en cuenta el horario de las comidas para la administración de SANDIMMUN® NEORAL. Además, en un régimen de mantenimiento SANDIMMUN® NEORAL produce una exposición a la ciclosporina más uniforme durante todo el día y de un día al otro.

SANDIMMUN® NEORAL cápsulas de gelatina blanda y SANDIMMUN® NEORAL solución oral son bioequivalentes. Los datos disponibles indican que tras un cambio 1:1 de SANDIMMUN® a SANDIMMUN® NEORAL, las concentraciones en sangre en el valle son comparables y permanecen dentro del rango terapéutico deseado. En comparación con SANDIMMUN® (con el cual el pico de concentración en sangre se alcanza entre 1-6 horas), SANDIMMUN® NEORAL se absorbe más rápidamente (alcanza el $t_{máx}$ medio 1 hora antes y la $C_{máx}$ media es 59% más elevada) y presenta, en término medio una biodisponibilidad un 29% mayor.

La ciclosporina se distribuye ampliamente fuera del volumen sanguíneo. En sangre el 33-47% está presente en el plasma, 4-9% en los linfocitos, 5-12% en los granulocitos y 41-58% en los eritrocitos. En el plasma, aproximadamente 90% está unida a las proteínas, principalmente a las lipoproteínas.

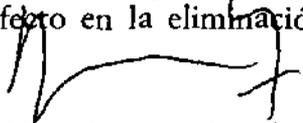
La ciclosporina es metabolizada extensamente a más de 15 metabolitos. No existe una vía metabólica mayor única. La eliminación es en primer lugar por vía biliar y sólo 6% de la dosis oral es excretada por la orina, y menos de 1% como droga sin cambios.

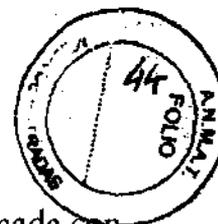
Existe gran variabilidad en los datos registrados acerca de la vida media de eliminación terminal de la ciclosporina que depende del ensayo aplicado y de la población estudiada. La vida media terminal osciló entre 6,3 horas en los voluntarios sanos y 20,4 horas en pacientes con enfermedad hepática severa. (Ver POSOLOGÍA/DOSIFICACION y ADVERTENCIAS; PRECAUCIONES)

Poblaciones especiales

Disfunción renal

En un estudio realizado en pacientes con insuficiencia renal terminal, tras una infusión intravenosa de 3,5 mg/kg durante 4 horas, la media de las concentraciones sanguíneas máximas alcanzadas fue de 1800 ng/ml (entre 1536 y 2331 ng/ml). La media del volumen distribución (V_{dss}) fue de 3,49 l/kg y la depuración sistémica de 0,369 l/h/kg, es decir, aproximadamente dos tercios de la depuración sistémica media (0,56 l/kg) de pacientes con función renal normal. La disfunción renal no tuvo ningún efecto en la eliminación de la ciclosporina.


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Disfunción hepática

En un estudio realizado en pacientes con enfermedad hepática grave (cirrosis confirmada con biopsia), la semivida terminal fue de 20,4 horas (entre 10,8 y 48,0 horas frente a un intervalo de 7,4 a 11,0 horas en sujetos sanos).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Trasplantes

Trasplante de órgano sólido

La eficacia de SANDIMMUN NEORAL se ha demostrado en 13 ensayos clínicos mundiales que evaluaron los porcentajes de éxito del trasplante utilizando ciclosporina y otros inmunodepresores de referencia. Tales ensayos se llevaron a cabo en distintas regiones del mundo (Europa, Australia y América del Norte). Algunos de ellos incluyeron la evaluación de alotrasplantes de diferentes órganos sólidos como riñón, hígado, corazón, corazón y pulmón combinados, pulmón o páncreas. En los ensayos clínicos, la dosis de ciclosporina empleada en los pacientes trasplantados varió de 10 a 25 mg/kg al día para el tratamiento inicial y de 6 a 8 mg/kg al día para el tratamiento de mantenimiento (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACION).

Las Tablas 1 a 5 a continuación presentan estos ensayos clínicos.

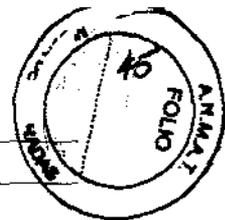
Trasplante de riñón y de páncreas

La Tabla 1 presenta los ensayos clínicos en los que participaron principalmente pacientes receptores de un trasplante de riñón, mientras que la Tabla 2 presenta los que se llevaron a cabo exclusivamente en pacientes con trasplante renal. La Tabla 1 también incluye pacientes con trasplante de páncreas. Los ensayos clínicos que figuran en estas tablas confirman que la ciclosporina asociada con corticoesteroides constituye un tratamiento eficaz en el trasplante renal. La supervivencia del injerto a 1 año mejoró de manera significativa con la ciclosporina frente al tratamiento de control.

Tabla 1 Trasplante de órgano sólido: ensayos clínicos europeos y ensayo clínico australiano

Número del ensayo / País	Características del ensayo	Órgano (N)
Ensayo No. 1 Cambridge, Reino Unido	Monocéntrico CsA comparada con controles históricos tratados con AZA+CS	Riñón (63) Hígado (7) Páncreas (10) Incluye: Riñón / Páncreas (7) Riñón / Hígado (1) Páncreas / Hígado (1)
Ensayo No.2 Australia	Monocéntrico, aleatorizado CsA comparada con AZA+CS+ALG	Riñón (total = 29; ciclosporina = 14)
Ensayo No.3 Ensayo multicéntrico europeo	Multicéntrico, aleatorizado CsA comparada con AZA+Pred	Riñón (total = 232; ciclosporina = 117)
Ensayo No.4 Suecia	Monocéntrico CsA (4 pacientes)	Riñón (20)

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gta. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Número del ensayo / País	Características del ensayo	Órgano (N)
	CsA + Pred (16) comparadas con control histórico	
Ensayo No. 5 Finlandia	Multicéntrico CsA comparada con AZA+MP y con CsA IV+ MP	Riñón (9) (32) (32)

CsA: ciclosporina; AZA: azatioprina; CS: corticoesteroides; ALG: globulina antilinfocítica; Pred: prednisona; MP: metilprednisolona; IV: por vía intravenosa; N: Número de pacientes.

Tabla 2 *Trasplante de órgano sólido: ensayos clínicos norteamericanos*

Número del ensayo / País	Características del ensayo	Órgano (N)
Ensayo No. 2 EE.UU.	Grupo I: CsA ^a + DT Grupo II: CsA ^b Grupo III: CsA ^c Todos los pacientes recibieron CS	Riñón Grupo I: 12 Grupo II: 20 Grupo III: 34
Ensayo No. 5 EE.UU.	CsA + dosis baja de Pred comparadas con AZA+ ATG	Riñón (total = 98 ; CsA = 47)
Ensayo No. 7 EE.UU.	CsA + CS + diuréticos comparados con AZA+ CS+ diuréticos	Riñón (total = 27; CsA = 14)
Ensayo No. 15 EE.UU.	Aleatorizado, sin enmascaramiento CsA+Pred comparadas con AZA+Pred	Riñón (total = 41; CsA = 21)
Ensayo multicéntrico canadiense	Aleatorizado CsA comparada con AZA + CS	Riñón (total = 209; CsA = 103)

DT: drenaje torácico; CsA: ciclosporina; CS: corticoesteroides; Pred: prednisona; ATG: globulina antilinfocítica; AZA: azatioprina;

^a CsA administrada en forma de una dosis única el día del trasplante y posteriormente;

^b CsA administrada de 2 a 30 días antes del trasplante, sin drenaje torácico;

^c CsA administrada en forma de una dosis única el día del trasplante y posteriormente, sin drenaje torácico

Además de los ensayos clínicos anteriores en pacientes con trasplante renal, se llevaron a cabo dos ensayos clínicos para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la formulación de Sandimmun Neoral. Estos 2 ensayos (Tabla 3), en los que Sandimmun se reemplazó por Sandimmun Neoral en una proporción de 1:1, se basaron en la concentración mínima en el estado de equilibrio para demostrar que dosis de Sandimmun Neoral comparables a las de Sandimmun dieron lugar a valores de C_{max} y AUC más elevados.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Cte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Tabla 3 *Ensayos clínicos de seguridad y tolerabilidad en el trasplante renal*

Número del ensayo	Título y diseño	Número de pacientes
OLM 102	Ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado, con doble enmascaramiento y con grupos paralelos, sobre la seguridad y la tolerabilidad de SIM Neoral en receptores de trasplantes renales ESTABLES tras el cambio de SIM a SIM Neoral en una proporción de 1:1, comparados con pacientes que siguieron recibiendo SIM.	Total: 466 (373 cambiaron a SIM Neoral)
	Perfil farmacocinético	45 pacientes
OLM 103	Ensayo aleatorizado, controlado, con doble enmascaramiento, sobre la seguridad y la tolerabilidad de SIM Neoral en receptores de un primer trasplante renal	Total: 86 pacientes (45 cambiaron a SIM Neoral)

SIM: Sandimmun; SIM Neoral: Sandimmun Neoral

Trasplante de hígado

En el trasplante de hígado (véase la Tabla 4), los ensayos clínicos demostraron que el porcentaje de supervivencia a 1 año fue mayor en el grupo de la ciclosporina que en controles históricos que habían recibido regímenes inmunodepresores.

La mayoría de los trece decesos se atribuyeron a complicaciones quirúrgicas, infecciones agudas (que se desarrollaron generalmente durante el periodo inmediatamente posterior al trasplante y que pudieron ser causadas por el procedimiento de procuración y conservación del órgano) o a una recidiva de la enfermedad original.

Los episodios de rechazo agudo generalmente se controlaron mediante un aumento de la dosis de corticoesteroides. Se observaron varios episodios de nefrotoxicidad que se resolvieron tras la reducción de la dosis de ciclosporina. Los ensayos clínicos demostraron que el tratamiento con ciclosporina y corticoesteroides ofrece ventajas considerables sobre la terapia convencional con azitromicina y corticoesteroides.



Tabla 4 *Trasplante de órgano sólido: ensayos clínicos sobre el trasplante de hígado*

Número del estudio País	Diseño	Órgano (N)	Supervivencia del paciente / injerto
Ensayo No. 4 EE.UU.	Un solo grupo CsA +CS comparados con controles históricos con DT	Hígado (14)	71% (CsA) 32% (controles históricos)
Ensayo No. 14 EE.UU.	Un solo grupo CsA +CS comparados con controles históricos	Hígado 26 (17 adultos, 9 niños)	64% frente al 32% (controles históricos) ^d

CsA: ciclosporina; CS: corticoesteroides; DT: drenaje torácico

Trasplante de corazón y trasplante combinado de corazón y pulmón

En el trasplante de corazón, los ensayos clínicos demostraron que los porcentajes de supervivencia a 1 año y a 18 meses fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con la ciclosporina que en el grupo de control. Diez de los 28 pacientes receptores de un trasplante de corazón no sufrieron episodios de rechazo después del trasplante.

En el trasplante combinado de corazón y pulmón, el porcentaje de supervivencia a un año alcanzó el 67% en los pacientes tratados con la ciclosporina.

Tanto en el trasplante de corazón como en el trasplante combinado de corazón y pulmón, los presuntos episodios de hepatotoxicidad y nefrotoxicidad se controlaron mediante una reducción de la dosis de ciclosporina. Se observaron infecciones pulmonares graves, cuya mayoría fue tratada con éxito.

A continuación, la Tabla 5 resume los resultados de los ensayos clínicos que se llevaron a cabo en pacientes con trasplante de corazón o de corazón y pulmón.

Tabla 5 *Trasplante de órgano sólido: ensayos clínicos sobre el trasplante de corazón y de corazón y pulmón*

Número del estudio País	Diseño	Órgano (N)	Supervivencia de pacientes a 1 año
Ensayo No. 9 EE.UU.	CsA+Pred+ ATG comparadas con controles históricos (AZA+CS+ATG)	Corazón (28) Corazón y pulmón (6)	76% frente al 62% 67%
Ensayo No. 99 EE.UU.	Ensayo piloto CsA + Pred	Corazón (12)	67%

CsA: ciclosporina; Pred: prednisona; ATG: globulina antilinfocítica; AZA: azatioprina.

Trasplante de médula ósea

Ocho ensayos clínicos realizados en Europa y América del Norte en los que participaron 227 pacientes demostraron la eficacia de Sandimmun en el trasplante de médula ósea (TMO). Siete ensayos clínicos investigaron la prevención de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y uno el tratamiento de la EICH aguda. Cinco centros europeos (EU 1-5) y un centro estadounidense (US 6) llevaron a cabo ensayos clínicos no aleatorizados, sin enmascaramiento, sobre la prevención de la EICH. Se efectuó un ensayo clínico aleatorizado (US 3) sobre la prevención de la EICH y un ensayo aleatorizado (US 11) sobre el tratamiento

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
ApoDERado



de la EICH aguda. Seis pacientes del ensayo US 6 recibieron ciclosporina en un intento de revertir la EICH aguda grave (grados III-IV). Dichos pacientes no habían sido tratados anteriormente con la ciclosporina y la EICH era refractaria a otros tratamientos. Los resultados de estos ensayos clínicos se compararon con los del tratamiento con el metotrexato (MTX) en ensayos clínicos sobre la prevención de la EICH (controles históricos de los ensayos sin enmascaramiento) y con los del tratamiento con corticoesteroides en el ensayo sobre el tratamiento de la EICH. Dichos estudios incluyeron a 227 pacientes con TMO, de los cuales 204 recibieron un tratamiento para la prevención de la EICH y 23 para la EICH confirmada. En estos ensayos clínicos hubo un total de 20 pacientes con incompatibilidad HLA (antígenos leucocitarios humanos).

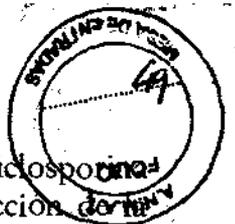
La dosis de ciclosporina varió entre los diferentes ensayos. Para la prevención de la EICH, la dosis habitual fue de 12,5 mg/kg/día. No obstante, varios centros europeos comenzaron el tratamiento con una dosis mayor (20-25 mg/kg/día) durante los primeros días, para luego reducirla progresivamente hasta 12,5 mg/kg/día. La mayoría de los centros mantuvieron la dosis constante y comenzaron a reducirla progresivamente a lo largo de varios meses, retirando el tratamiento generalmente después de 4 a 6 meses. La dosis de ciclosporina empleada para el tratamiento de la EICH fue de aproximadamente 15 mg/kg/día. Ésta se redujo progresivamente y se retiró al cabo de unos 6 meses. La ciclosporina se administró generalmente una o dos veces al día, aunque en un centro se administró tres veces al día. En la mayoría de los ensayos, cuando se utilizaba la formulación intravenosa de la ciclosporina, se administraba aproximadamente 1/3 de la dosis oral.

Los resultados de eficacia de los ensayos europeos mostraron una reducción de la intensidad y quizás de la frecuencia de la EICH. La supervivencia a 1 año de todos los pacientes con injertos compatibles tratados con la ciclosporina fue de aproximadamente el 70%. En los controles históricos tratados con MTX, la cifra correspondiente fue de tan sólo el 52%. La tasa de mortalidad asociada con la EICH fue del 8% (10 de 132 pacientes), es decir, muy inferior a la observada anteriormente con el MTX en pacientes con injertos compatibles (tasa de mortalidad > 25%). Los resultados de eficacia de los ensayos estadounidenses confirman los resultados europeos y muestran que la ciclosporina es al menos tan eficaz y probablemente más que el MTX para la prevención de la EICH en el trasplante de médula ósea, puesto que se asocia con un tiempo significativamente más corto hasta la presión del injerto y un riesgo relativo de alrededor del 50% de desarrollar una EICH superior a los grados II o III ($p = NS$). El ensayo US 6 también demostró que la ciclosporina revirtió la EICH aguda grave (grados III-IV) en pacientes que no habían sido tratados anteriormente con la ciclosporina y que eran resistentes a otros tratamientos.

Otras indicaciones distintas del trasplante

Uveítis endógena, incluido el síndrome de Behçet

La eficacia de la ciclosporina se demostró en 11 ensayos clínicos no controlados, sin enmascaramiento, que se llevaron a cabo en Europa, EE.UU., Japón, África y Asia y que incluyeron a 242 pacientes con uveítis endógena, en cuya mayoría había fracasado la terapia convencional o había provocado reacciones adversas inaceptables. En 4 ensayos clínicos controlados y enmascarados que se efectuaron en Israel, Japón, los Países Bajos y EE.UU., 202 pacientes fueron aleatorizados entre el tratamiento con la ciclosporina (97 pacientes), la terapia convencional (prednisolona, clorambucilo, colquicina) (92 pacientes) o un placebo (13 pacientes). De los 339 pacientes tratados con la ciclosporina, 161 tenían un diagnóstico de uveítis de Behçet y los 178 restantes tenían predominantemente uveítis intermedia o posterior no infecciosa. Los ensayos incluyeron a 201 varones **Novartis Argentina S.A.**



promedio de edad de 35,8 años. La mayoría de los pacientes tratados con la ciclosporina recibieron una dosis de carga inicial de 5 a 10 mg/kg/día seguida de una reducción de la dosis en función de la actividad inflamatoria ocular y de la tolerabilidad. La variable principal que se utilizó con mayor frecuencia durante el programa clínico fue la mejoría de la agudeza visual con respecto a la situación inicial, mientras que para el síndrome de Behçet se utilizó la incidencia de ataques oculares. Más del 60% de los pacientes tratados con la ciclosporina consiguieron una mejoría de la agudeza visual después de 3 y 6 meses de tratamiento frente a la situación inicial. El factor inicial que limitó la mejoría en la mayoría de los pacientes restantes (40%) fueron cambios irreversibles asociados con el proceso patológico antes de que se iniciara el tratamiento con la ciclosporina. La incidencia de ataques oculares en pacientes con uveítis de Behçet disminuyó de manera significativa ($p=0.001$) con la ciclosporina comparada con la colquicina.

Síndrome nefrótico

La eficacia de Sandimmun se demostró en 4 ensayos clínicos controlados y aleatorizados y en 5 ensayos no controlados. El análisis de los resultados se efectuó tras combinar los datos de los nueve ensayos (tanto controlados como no controlados).

Fue necesario interrumpir prematuramente dos ensayos clínicos multicéntricos controlados con placebo, con doble enmascaramiento (9515 y 9516) y un ensayo multicéntrico que comparaba la ciclosporina con la ciclofosfamida en pacientes corticorresistentes (9508), por la falta de pacientes dispuestos a recibir un placebo o un fármaco citostático.

En un ensayo denominado OL 03 se llevó a cabo una recopilación retrospectiva de datos de pacientes tratados con la ciclosporina.

Los adultos y niños incluidos en los ensayos eran principalmente pacientes corticorresistentes o corticodependientes o pacientes con signos de toxicidad por corticoesteroides que requerían otra opción terapéutica.

Los ensayos controlados incluyeron a 47 pacientes, de los cuales 43 eran niños (definidos como pacientes menores de 16 años de edad). Estos pacientes padecían glomerulosclerosis segmentaria focal (GSSF), nefropatía de cambios mínimos (NCM) o glomerulonefritis membranosa (GM) y eran corticodependientes o corticorresistentes. Además, se estudió a 24 pacientes adultos con nefropatía por IgA (enfermedad de Berger, que puede acompañarse de síndrome nefrótico y que es particularmente frecuente en los pacientes de origen asiático). Los ensayos compararon la ciclosporina con la ciclofosfamida (OL9511), con el clorambucilo (OL9505), con un placebo (OL9509) o con "ningún tratamiento" o un tratamiento paliativo (OL9510).

Los ensayos no controlados incluyeron a 361 pacientes adultos y 178 niños (de 1 a 17 años de edad) con síndrome nefrótico tipo GSSF, NCM o GM que eran corticodependientes o corticorresistentes. Además, incluyeron a 9 adultos y 27 niños con síndrome nefrótico tipo GSSF o NCM frecuentemente recidivantes.

De los 9 ensayos clínicos descritos en este documento, siete incluyeron a pacientes pediátricos de 1 a 17 años de edad. Un ensayo controlado (OL9505) y uno no controlado (OL9504) se llevaron a cabo exclusivamente en la población pediátrica. Un total de 398 niños (319 tratados con la ciclosporina) participaron en estos ensayos clínicos.

Los resultados de eficacia y seguridad de los ensayos que incluyeron a niños fueron similares a los obtenidos en la población adulta. La mayoría de los pacientes corticodependientes consiguieron una remisión completa. La eliminación de la ciclosporina depende de la edad de los pacientes; los niños eliminan el fármaco más rápidamente que los adultos (basándose

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imitzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



en el peso corporal), por lo que necesitan dosis más elevadas por kilogramo de peso corporal para alcanzar concentraciones sanguíneas del fármaco similares a las de adultos (ver POSOLOGÍA/ DOSIFICACION).

Artritis reumatoide

La eficacia de Sandimmun Neoral en el tratamiento de la artritis reumatoide grave se evaluó en 5 ensayos clínicos en los que participaron 728 pacientes tratados con la ciclosporina y 273 pacientes que recibieron un placebo.

Los resultados se resumen en forma de porcentajes de "respuesta" en cada grupo tratado, definiendo la respuesta como el hecho de haber terminado el ensayo clínico con una mejoría del 20% en el número de articulaciones sensibles e hinchadas, y una mejoría del 20% en 2 de las siguientes 4 variables (evaluación global del investigador, evaluación global del paciente, discapacidad y velocidad de sedimentación eritrocitaria [VSE]) en los ensayos 651 y 652, y en 3 de las siguientes 5 variables (evaluación global del investigador, evaluación global del paciente, discapacidad, evaluación del dolor con una escala visual analógica y velocidad de sedimentación eritrocitaria [VSE]) en los ensayos 2008, 654 y 302.

El ensayo 651 incluyó a 264 pacientes con artritis reumatoide (AR) activa y al menos 20 articulaciones afectadas que no habían respondido al tratamiento con uno o varios medicamentos utilizados comúnmente para la AR, aplicando una aleatorización con una proporción de 3:3:2 entre tres grupos que recibieron, respectivamente: (1) 2,5-5 mg/kg/día de ciclosporina, (2) 7,5-15 mg de metotrexato por semana, o (3) placebo. El tratamiento duró 24 semanas. La dosis media de ciclosporina en la última visita fue de 3,1 mg/kg/día (véase la Figura 1).

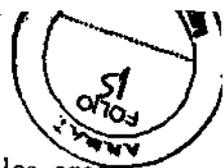
El ensayo 652 incluyó a 250 pacientes con AR y más de 6 articulaciones sensibles o dolorosas que no habían respondido al tratamiento con uno o varios medicamentos utilizados comúnmente para la AR. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 3:3:2 entre los siguientes grupos: (1) 1,5-5 mg/kg/día de ciclosporina, (2) 2,5-5 mg/kg/día de ciclosporina, y (3) placebo. El tratamiento duró 16 semanas. En el grupo 2, la dosis media de ciclosporina en la última visita fue de 2,92 mg/kg/día (véase la Figura 1).

El ensayo 2008 incluyó a 144 pacientes con AR activa y más de 6 articulaciones afectadas que no habían respondido al tratamiento con ácido acetilsalicílico y oro o penicilamina. Los pacientes fueron aleatorizados entre dos grupos: (1) 2,5-5 mg de ciclosporina ajustando la dosis después del primer mes hasta alcanzar las concentraciones mínimas deseadas, o (2) placebo. El tratamiento duró 24 semanas. La dosis media de ciclosporina en la última visita fue de 3,63 mg/kg/día (véase la Figura 1).

El ensayo 654 incluyó a 148 pacientes que seguían teniendo 6 o más articulaciones afectadas a pesar del tratamiento con las dosis máximas toleradas de metotrexato durante un periodo de tres meses o más. Los pacientes continuaron tomando la misma dosis de metotrexato y fueron aleatorizados entre dos grupos que recibieron, además, uno de los siguientes tratamientos: (1) 2,5 mg/kg/día de ciclosporina con aumentos de la dosis de 0,5 mg/kg/día al cabo de 2 y 4 semanas si no había signos de toxicidad y aumentos adicionales de 0,5 mg/kg/día después de 8 y 16 semanas si se había conseguido una reducción <30% del número de articulaciones afectadas sin toxicidad importante; las reducciones de la dosis podían efectuarse en cualquier momento en caso de toxicidad; o (2) placebo. El tratamiento duró 24 semanas. La dosis media de ciclosporina en la última visita fue de 2,8 mg/kg/día (entre 1,3 y 4,1 mg/kg/día) (véase la Figura 1).

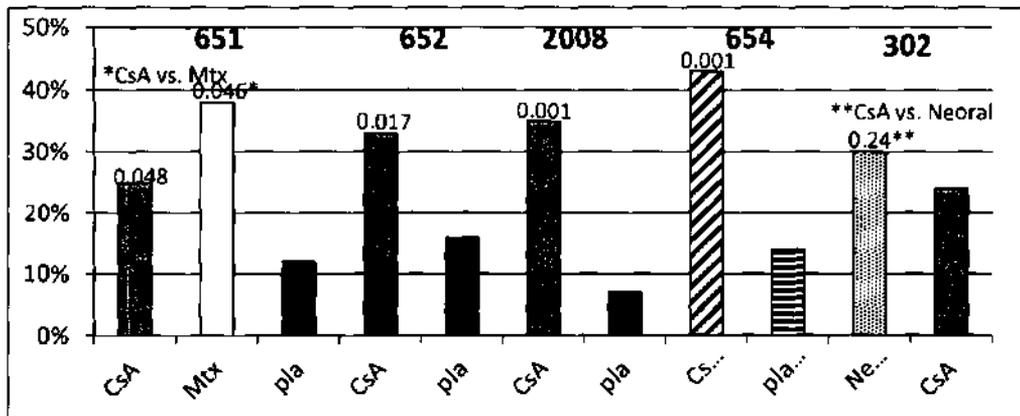


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



El ensayo 302 incluyó a 299 pacientes con AR activa grave, el 99% de los cuales eran resistentes o intolerantes a uno o varios medicamentos utilizados comúnmente para la AR. Los pacientes fueron aleatorizados entre los siguientes dos grupos: (1) Neoral y (2) ciclosporina, ambos con una dosis inicial de 2,5 mg/kg/día que, en caso de ineficacia, se aumentó al cabo de 4 semanas por incrementos de 0,5 mg/kg/día hasta un máximo de 5 mg/kg/día y que podía reducirse en cualquier momento en caso de toxicidad. El tratamiento duró 24 semanas. La dosis media de ciclosporina en la última visita fue de 2,91 mg/kg/día (entre 0,72 y 5,17 mg/kg/día) en el caso de Neoral y de 3,27 mg/kg/día (entre 0,73 y 5,68 mg/kg/día) en el caso de la ciclosporina (véase la Figura 1).

Figura 1 Eficacia de la ciclosporina en el tratamiento de la artritis reumatoide grave en 5 ensayos clínicos (651, 652, 2008, 654 y 302)



*CsA: ciclosporina; Mtx: metotrexato, pla: placebo

Psoriasis

La eficacia de la ciclosporina se ha demostrado en 13 ensayos clínicos que incluyeron a 1270 pacientes con psoriasis grave. Se llevaron a cabo tres ensayos clínicos controlados con placebo y con doble enmascaramiento en los que participaron en total 296 pacientes, de los cuales 199 recibieron la ciclosporina y 97 un placebo durante periodos de tratamiento de 12 a 16 semanas (ensayos US299, US501 y US502); otros ensayos clínicos controlados con placebo a escala más pequeña, que incluyeron en total a 105 pacientes de los cuales 53 recibieron la ciclosporina y 52 un placebo (ensayos OL8002, OL8003, OL8006 y CyA40) justificaron la utilización del fármaco a corto plazo. Dos ensayos clínicos más grandes (OL8013 y OL8014), que incluyeron a 405 pacientes de los cuales 192 recibieron la ciclosporina y 38 el etretinato, aportaron información sobre la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad a largo plazo de diferentes dosis de ciclosporina. Las dos formulaciones de la ciclosporina se compararon directamente en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y con doble enmascaramiento que incluyó a 309 pacientes (ensayo OLP302), cuyos resultados fueron confirmados por un estudio más pequeño de farmacocinética en el que participaron 39 pacientes (N101) y por un estudio de investigación (OL8095) en el que la formulación en microemulsión se administró de forma intermitente a 41 pacientes.

Los pacientes tratados durante el programa clínico eran adultos con psoriasis grave en los que el tratamiento convencional había sido ineficaz o inadecuado. En los ensayos clínicos se emplearon distintas variables principales de eficacia tales como la evaluación global de los investigadores, el tiempo transcurrido hasta una recaída, la evaluación de la superficie

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imitzian
 Gle. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



corporal, la evaluación del área afectada por la psoriasis y el índice de gravedad (índice PASI [*Psoriasis Area Severity Index*]).

Un análisis combinado de los resultados de los 3 principales ensayos clínicos controlados con placebo y con doble enmascaramiento (ensayos US299, US501 y US502) reveló una reducción de al menos un 75% del índice PASI en un porcentaje de pacientes que varió desde el 76% de aquellos tratados con una dosis inicial de 3 mg/kg/día hasta el 100% de aquellos tratados con una dosis inicial de 7,5 mg/kg/día, pasando por el 83% de los pacientes tratados con 5 mg/kg/día. El porcentaje máximo en el grupo placebo fue del 4%. Los resultados del análisis combinado de otros ensayos clínicos (8002, 8003, 8006, CyA-40, 8013 y 8014) mostró una reducción de al menos un 75% del índice PASI en un porcentaje de pacientes que varió desde el 55% con una dosis inicial de 2,5 mg/kg/día hasta el 87% con una dosis inicial de 5 mg/kg/día. Se observó una reducción de al menos el 75% del índice PASI en el 72% de los 152 pacientes tratados con Sandimmun Neoral y en el 62% de los 156 pacientes tratados con Sandimmun (ensayo OLP302); la dosis inicial fue de 2,5 mg/kg/día en ambos grupos.

Dermatitis atópica

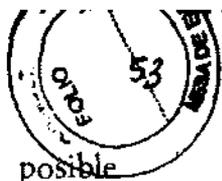
La eficacia de la ciclosporina en la dermatitis atópica grave se ha demostrado en 2 ensayos clínicos prospectivos, controlados con placebo, cruzados y con doble enmascaramiento que se llevaron a cabo durante un periodo de tratamiento de 8 semanas (SIM 79 y SIM 80) y en un ensayo clínico controlado con placebo y con doble enmascaramiento de 6 semanas (SIM 24). Se empleó una dosis de 5 mg/kg/día a lo largo de estos tres ensayos. Además, se efectuaron tres ensayos clínicos no controlados y sin enmascaramiento (SIM AD01, SIM AD02 y OL10085), un ensayo controlado y aleatorizado de búsqueda de la dosis (SIM AD 5-4-3/3-4-5) y un ensayo monocéntrico (SIM SF04) para examinar las tasas de recaída después de la retirada de la ciclosporina o los efectos del tratamiento a largo plazo y de distintas estrategias posológicas.

En uno de estos ensayos (SIM SF04) se administraron 5 mg/kg/día del medicamento durante 6 semanas y se observaron las tasas de recaída durante un periodo adicional de 6 semanas; los pacientes que presentaban una recaída recibían entonces un segundo ciclo de tratamiento con la ciclosporina y se vigilaban nuevamente las recaídas. En los ensayos de larga duración (SIM AD02, OL 10085, SIM AD 5-4-3/3-4-5), la dosis de ciclosporina se ajustó en función de la respuesta y de los efectos secundarios. En varios de los ensayos sin enmascaramiento, los pacientes comenzaron el tratamiento con una dosis baja de ciclosporina (2,5-3,0 mg/kg/día), que se ajustaba posteriormente si era necesario. En todos los ensayos clínicos se utilizó la formulación de ciclosporina a base de aceite, excepto en el OL 10901 donde se empleó ciclosporina en microemulsión. En total, 376 pacientes participaron en estos 9 ensayos clínicos, de los cuales 297 recibieron la ciclosporina, 23 un placebo y 57 ambos en los dos ensayos cruzados (SIM 79, SIM 80). En total, 259 pacientes recibieron la ciclosporina a corto plazo (89 durante 6 semanas y 170 durante 8 semanas); 117 pacientes participaron en ensayos de larga duración, de los cuales 100 recibieron el tratamiento durante 12 meses o más. Los pacientes incluidos en el programa clínico eran adultos con dermatitis atópica grave en los que el tratamiento convencional era ineficaz o inadecuado. En los ensayos controlados y en la mayoría de los ensayos sin enmascaramiento, las variables principales de eficacia fueron el área de la piel afectada y la intensidad de la afección cutánea. Otras variables consistieron en evaluaciones del prurito y de la pérdida de sueño.

Los resultados de los ensayos controlados con placebo (SIM 79, SIM 80 y SIM 24) mostraron que la ciclosporina fue eficaz en la mayoría de los pacientes con dermatitis atópica grave; sólo 5 de los 80 pacientes tratados con la ciclosporina en estos ensayos no

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
 Cta. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



respondieron al tratamiento. Los ensayos de larga duración mostraron que era posible mantener la eficacia con dosis inferiores a 5 mg/kg/día durante el periodo completo de los ensayos, aunque es difícil evaluar los efectos de la evolución natural de la enfermedad en los resultados a largo plazo. En el ensayo SIM SF04, el 43% y el 52% de los pacientes sufrieron recaídas 2 semanas después de la suspensión del primero y segundo ciclos de tratamiento con la ciclosporina, respectivamente; la tasa de recaída subió al 71% y al 87%, respectivamente, después de 6 semanas.

DATOS DE TOXICIDAD PRECLÍNICA

La ciclosporina no presentó evidencias de poseer efectos mutagénicos o teratogénicos en animales en los sistemas de prueba estándares con la administración oral (ratas hasta 17 mg/Kg/día y conejos hasta 30 mg/Kg/día por vía oral). A dosis tóxicas (ratas a 30 mg/Kg/día y conejos a 100 mg/Kg/día por vía oral) la ciclosporina fue embriotóxica y fototóxica evidenciado por el aumento de la mortalidad prenatal y post-natal y la disminución del peso fetal junto con el retardo esquelético asociado.

En dos estudios de investigación publicados, realizados en conejos expuestos en el útero a la ciclosporina administrada por vía subcutánea (10 mg/Kg/día) se demostró una reducción en el número de nefronas, hipertrofia renal, hipertensión sistémica, e insuficiencia renal progresiva hasta las 35 semanas de edad.

Las ratas preñadas que recibieron 12 mg/Kg/día de ciclosporina por vía intravenosa (el doble de la dosis intravenosa recomendada en humanos) tuvieron fetos con aumento de la incidencia de defectos septales ventriculares.

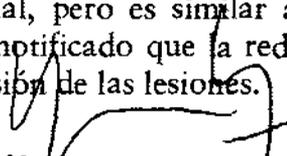
Estos hallazgos no han sido demostrados en otras especies y se desconoce su relevancia en seres humanos.

Los estudios sobre carcinogenicidad se realizaron en ratas y en ratones de sexo masculino y femenino. En el estudio a 78 semanas en ratones con dosis de 1; 4 y 16 mg/Kg/día se observó una tendencia estadísticamente significativa en el desarrollo de linfomas linfocíticos en las hembras y la incidencia de carcinomas hepatocelulares en los machos tratados con la dosis media excedió los valores de los controles. En el estudio a 24 meses en ratas con dosis de 0,5; 2 y 8 mg/Kg/día los adenomas de células de los islotes pancreáticos excedieron significativamente la tasa control en el grupo a baja dosis. Los carcinomas hepatocelulares y los adenomas de las células de los islotes pancreáticos no se relacionaron con la dosis.

No se demostró deterioro de la fertilidad en los estudios en ratas macho y hembra.

La ciclosporina no demostró ser mutagénica/genotóxica en la prueba de Ames, la prueba v79-hgprrt, la prueba de micronúcleos en ratones y cobayos chinos, las pruebas de aberraciones cromosómicas en médula ósea de cobayos chinos, el ensayo letal dominante en ratón ni en la prueba de reparación de ADN en esperma de ratones tratados. Un estudio que analizó la inducción del intercambio de cromátidas hermanas (SCE) por ciclosporina usando linfocitos humanos *in vitro* dio indicación de un efecto positivo (es decir, inducción de SCE) a altas concentraciones en este sistema.

El aumento de la incidencia de neoplasias es una complicación de la inmunosupresión reconocida en los receptores de trasplantes. Las formas más frecuentes de neoplasias son el linfoma no Hodgkin y los carcinomas de piel. El riesgo de neoplasias durante el tratamiento con ciclosporina es mayor que en una población sana normal, pero es similar al de los pacientes que reciben otras terapias inmunosupresoras. Se ha notificado que la reducción o la discontinuación de la inmunosupresión podrían causar regresión de las lesiones.


Novartis Argentina S.A.
Firm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Las dosis diarias de SANDIMMUN® NEORAL deben administrarse siempre en 2 tomas.

Dado que la absorción y la eliminación varían considerablemente de una persona a otra y en una misma persona y que existe un riesgo de interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos (Ver INTERACCIONES), las dosis deben ajustarse individualmente en función de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

En los pacientes trasplantados, es preciso vigilar regularmente las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina para evitar reacciones adversas por concentraciones excesivas, y el rechazo del órgano debido a concentraciones insuficientes (Ver ADVERTENCIAS; PRECAUCIONES).

En pacientes tratados para otras indicaciones diferentes del trasplante, el control de las concentraciones de ciclosporina en la sangre no es de gran utilidad, salvo en caso de fracaso imprevisto del tratamiento o de recidiva para poder determinar si las bajas concentraciones del fármaco se deben al incumplimiento del tratamiento, a un trastorno de la absorción gastrointestinal o a interacciones farmacocinéticas. (Ver ADVERTENCIAS; PRECAUCIONES).

Posología en trasplantes*Trasplantes de órganos sólidos*

Se iniciará el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL administrando una dosis de 10-15 mg/Kg en dos tomas dentro de las 12 horas antes de la cirugía. Esta dosis se mantendrá como dosis diaria durante 1 a 2 semanas después de la cirugía antes de reducirla en forma gradual en función de los niveles sanguíneos hasta alcanzar una dosis de mantenimiento apropiada de 2-6 mg/Kg/día administrada en dos tomas.

Cuando SANDIMMUN® NEORAL es administrado con otros inmunosupresores (por ejemplo, con corticoesteroides o como parte de una terapia triple o cuádruple) pueden usarse dosis más bajas (por ejemplo dosis de 3 a 6 mg/Kg/día administrado en dos tomas para el tratamiento inicial).

Si se administra SANDIMMUN® CONCENTRADO PARA PERFUSION, la dosis es un tercio aproximadamente de la dosis oral apropiada de SANDIMMUN® NEORAL, y se recomienda que los pacientes reciban la terapia con ciclosporina oral lo más pronto posible.

Trasplantes de médula ósea

La dosis inicial debe administrarse el día anterior al trasplante. En la mayoría de los casos la vía de administración preferida es la perfusión de Sandimmun intravenoso; la dosis intravenosa recomendada es 3-5 mg/Kg/día. La administración intravenosa debe continuar a este nivel de dosis durante el período inmediato luego del trasplante hasta las 2 semanas post-trasplante, antes de realizar el cambio al tratamiento oral de mantenimiento con SANDIMMUN® NEORAL a una dosis diaria de alrededor de 12,5 mg/Kg administrados en 2 tomas. El tratamiento de mantenimiento ha de continuar durante por lo menos 3 meses (y preferiblemente durante 6 meses) antes que la dosis sea gradualmente disminuida a cero al año del trasplante. Si se usa SANDIMMUN® NEORAL como terapia inicial la dosis diaria recomendada es 12,5-15 mg/Kg/día administrada en 2 tomas, comenzando a partir del día anterior al trasplante.

Pueden ser necesarias dosis más elevadas de SANDIMMUN® NEORAL o la administración de terapia intravenosa, en presencia de trastornos gastrointestinales que pudieran reducir la absorción de la droga.

En algunos pacientes la enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD), ocurre después de la interrupción de SANDIMMUN® NEORAL y responde favorablemente a la reintroducción de la terapia. En tales casos debe administrarse una dosis de carga inicial de 10 a 12,5 mg/kg por vía oral, seguida de la dosis de mantenimiento oral diaria que había dado resultados satisfactorios anteriormente. Pueden administrarse dosis bajas de SANDIMMUN® NEORAL para el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD) crónica leve.

Posología en indicaciones no trasplante

Al emplear Sandimmun Neoral para una de las indicaciones aprobadas diferentes del trasplante, deben respetarse las siguientes reglas generales:

- Antes de empezar el tratamiento debe obtenerse un valor inicial fiable de la creatinina sérica mediante un mínimo de dos determinaciones, y debe valorarse regularmente la función renal durante todo el periodo de tratamiento para permitir el ajuste de la dosis (ver ADVERTENCIAS ; PRECAUCIONES).
- Para estas indicaciones, la única vía de administración autorizada es la vía oral (no debe emplearse el concentrado para infusión intravenosa) y la dosis diaria debe dividirse en dos tomas.
- Salvo en pacientes con uveítis endógena que pone en peligro la visión y en niños con síndrome nefrótico, la dosis diaria total nunca debe sobrepasar 5 mg/kg.
- Para el tratamiento de mantenimiento debe determinarse individualmente la dosis mínima que sea eficaz y bien tolerada.

Uveítis endógena

Para inducir la remisión, se recomienda una dosis inicial de 5 mg/Kg/día administrada en 2 dosis orales hasta obtener el control de la inflamación uveal activa y la mejoría de la agudeza visual. En los casos refractarios se puede aumentar la dosis hasta 7 mg/Kg/día durante un período limitado.

Para alcanzar la remisión inicial, o contrabalancear los ataques oculares inflamatorios, se puede añadir un tratamiento corticoide sistémico en dosis de 0,2-0,6 mg/Kg/día de prednisona o un equivalente, si con SANDIMMUN® NEORAL la situación no es suficientemente controlada.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis debe reducirse lentamente hasta el nivel efectivo más bajo, el cual no deberá exceder los 5 mg/Kg/día.

Síndrome nefrótico

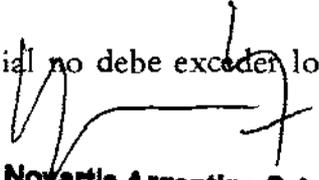
Para inducir la remisión, la dosis diaria recomendada debe ser administrada por vía oral en 2 tomas.

En pacientes con una función renal normal (salvo por la proteinuria), la dosis diaria recomendada es la siguiente:

5 mg/Kg/día en adultos

6 mg/Kg/día en niños

En los pacientes con deterioro de la función renal, la dosis inicial no debe exceder los 2,5 mg/Kg/día.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

La combinación de SANDIMMUN® NEORAL con bajas dosis de corticoides orales se recomienda si el efecto de SANDIMMUN® NEORAL administrado solo no es satisfactorio, especialmente en pacientes esteroide resistentes

La terapia con SANDIMMUN® NEORAL se ha de discontinuar si después de 3 meses de tratamiento no se ha observado mejoría.

Las dosis necesitan ser ajustadas individualmente de acuerdo a la eficacia (proteinuria) y seguridad (creatinina sérica primaria), pero no debería exceder 5 mg/kg por día en adultos y 6 mg/kg por día en niños.

Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis deber ser reducida lentamente hasta el nivel efectivo más bajo.

Artritis reumatoide

Durante las 6 primeras semanas de tratamiento la dosis recomendada es 3 mg/Kg/día administrada por vía oral y dividida en 2 tomas. Si el efecto es insuficiente, la dosis diaria puede luego aumentarse gradualmente según lo permita la tolerabilidad, pero no ha de exceder los 5 mg/Kg/día. Para alcanzar la efectividad plena puede ser necesario un tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL de hasta 12 semanas.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, la dosis deberá ser titulada individualmente de acuerdo a la tolerabilidad.

SANDIMMUN® NEORAL puede administrarse en combinación con corticoides en dosis bajas y/o drogas antiinflamatorias no esteroideas.(Ver ADVERTENCIAS; PRECAUCIONES) SANDIMMUN® NEORAL también puede combinarse con dosis semanales bajas de metotrexato en los pacientes con respuesta insuficiente al metotrexato administrado solo, utilizando inicialmente 2,5 mg/Kg de SANDIMMUN® NEORAL en 2 dosis diarias, con la opción de aumentar la dosis según tolerabilidad.

Psoriasis

Debido a la variabilidad de esta condición, el tratamiento debe ser individualizado. Para *inducir la remisión*, la dosis inicial recomendada es de 2,5 mg/Kg/día administrada por vía oral en 2 tomas divididas. Si no se experimenta ninguna mejoría al cabo de 1 mes de terapia, la dosis diaria puede ser aumentada paulatinamente, pero no ha de exceder los 5 mg/Kg/día. El tratamiento debe interrumpirse en los pacientes en los que no se puede alcanzar respuesta adecuada a las 6 semanas con 5 mg/Kg/día o cuando la dosis efectiva no sea compatible con los lineamientos de seguridad establecidas. (Ver sección ADVERTENCIAS; PRECAUCIONES)

Se justifican las dosis iniciales de 5 mg/Kg/día en los pacientes cuya condición requiera una rápida mejoría. Una vez que se logra una respuesta satisfactoria, se puede suspender SANDIMMUN® NEORAL y manejar las recaídas subsiguientes con la reintroducción de SANDIMMUN® NEORAL a la dosis efectiva previa. En algunos pacientes puede ser necesario el tratamiento de mantenimiento continuo.

Para el *tratamiento de mantenimiento*, las dosis deberán ser tituladas individualmente hasta alcanzar el nivel efectivo más bajo y no han de exceder los 5 mg/Kg/día.

Dermatitis atópica

Debido a la variabilidad de esta condición, el tratamiento debe ser individualizado. El rango de dosis recomendada es de 2,5 a 5 mg/Kg/día administrados por vía oral en 2 dosis. Si con una dosis inicial de 2,5 mg/Kg/día no se alcanza una repuesta satisfactoria dentro de las 2

Argentina S.A.
 Director de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

semanas de tratamiento, se puede aumentar la dosis diaria rápidamente hasta un máximo de 5 mg/Kg/día. En casos muy severos, es más probable que ocurra un rápido y adecuado control de la enfermedad con una dosis inicial de 5 mg/Kg/día.

Una vez lograda una respuesta satisfactoria, se deberá reducir gradualmente la dosis y, si es posible, la administración de SANDIMMUN® NEORAL debe discontinuarse. La recidiva siguiente puede ser tratada con otro curso de tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL.

Poblaciones especiales

Insuficiencia Renal

Todas las indicaciones

La ciclosporina sufre una eliminación renal mínima y la farmacocinética no se ve afectada por la insuficiencia renal (Ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES) De todas formas, debido a la nefrotoxicidad potencial (Ver REACCIONES ADVERSAS), se recomienda un monitoreo cuidadoso de la función renal (Ver ADVERTENCIAS; PRECAUCIONES)

Indicaciones no trasplante

Pacientes con insuficiencia renal, excepto pacientes con síndrome nefrótico, no deberían recibir ciclosporina (Ver ADVERTENCIAS; PRECAUCIONES) En pacientes con síndrome nefrótico e insuficiencia renal, la dosis no debería exceder 2.5 mg/kg por día

Insuficiencia Hepática

La ciclosporina es objeto de un extenso metabolismo hepático. Su semivida terminal varía entre 6,3 horas en voluntarios sanos y 20,4 horas en pacientes con afecciones hepáticas graves (ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES). En los pacientes con disfunción hepática grave puede ser necesario reducir la dosis para mantener las concentraciones sanguíneas dentro de los límites recomendados (ver ADVERTENCIAS ; PRECAUCIONES y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Uso en niños

En estudios clínicos niños desde 1 año de edad han recibido SANDIMMUN® a dosis estándar sin problemas particulares. En varios estudios, los pacientes pediátricos requirieron y toleraron dosis de ciclosporina por Kg de peso corporal mayores que las utilizadas en los adultos.

El uso de Sandimmun Neoral en niños para indicación no trasplante que no sea síndrome nefrótico no puede ser recomendado (Ver PRECAUCIONES sección adicional en indicaciones no trasplante).

Uso en ancianos(65 años y más)

La experiencia con SANDIMMUN® en los ancianos es limitada, pero no se han informado problemas particulares después del uso de la medicación en las dosis recomendadas.

En ensayos clínicos con ciclosporina en artritis reumatoide, 17,5% de los pacientes tenían 65 o más años de edad. Estos pacientes eran más proclives a desarrollar hipertensión sistólica durante la terapia, y a mostrar elevaciones de la creatinina sérica $\geq 50\%$ por encima de la basal después de 3 a 4 meses de terapia.

Los estudios clínicos con ciclosporina en pacientes con psoriasis y en trasplantados no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si ellos responderían en forma diferente a la que responden los sujetos jóvenes. Otros autores que han reportado experiencias clínicas no han identificado respuestas diferentes entre los pacientes ancianos y los jóvenes. En general, la selección de las dosis para los pacientes ancianos debe ser cautelosa, comenzando inicialmente en el nivel más bajo del rango de la dosis, debido a que en este grupo de edad existe mayor frecuencia de trastornos de la función renal, cardíaca o hepática y de enfermedades concomitantes o terapias con otras drogas. En este grupo etario se debe monitorear la función renal con especial cuidado. En el caso de psoriasis o dermatitis atópica solo se debe tratar a este grupo etario con este medicamento en el caso de enfermedad discapacitante.

Conversión de Sandimmun a Sandimmun Neoral

La información disponible indica que después del cambio de Sandimmun a Sandimmun Neoral en una proporción de 1:1, se obtienen concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina comparables. No obstante, en muchos pacientes pueden registrarse concentraciones máximas (C_{max}) más altas y una mayor exposición al medicamento (AUC). En un reducido porcentaje de pacientes, estos cambios son más pronunciados y pueden revestir una importancia clínica. Su magnitud depende en gran medida de la variancia individual de la absorción de la ciclosporina con el producto Sandimmun utilizado originalmente, cuya biodisponibilidad es extremadamente variable. Los pacientes con concentraciones mínimas variables o tratados con dosis muy altas de Sandimmun pueden ser personas que absorben mal o de manera irregular la ciclosporina (p.ej. pacientes con fibrosis quística, trasplante de hígado con colestasis o mala secreción biliar, los niños o algunos pacientes con trasplante renal); al cambiar a Sandimmun Neoral, tales personas pueden empezar a absorber normalmente el medicamento. Así, en esta población, el aumento de la biodisponibilidad de la ciclosporina después del cambio de Sandimmun a Sandimmun Neoral en una proporción de 1:1 puede ser mayor de lo que se observa generalmente. Por lo tanto, la dosis de Sandimmun Neoral debe ajustarse individualmente para reducirla hasta el nivel que produzca las concentraciones mínimas deseadas.

Cabe subrayar que, con Sandimmun Neoral, la absorción de la ciclosporina es menos variable y la correlación entre las concentraciones mínimas de ciclosporina y la exposición (AUC) es mucho más estrecha que con Sandimmun. De esta forma, las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina constituyen un parámetro más robusto y fiable para la supervisión del tratamiento.

Como el cambio de Sandimmun a Sandimmun Neoral puede implicar una mayor exposición al medicamento, deben seguirse las reglas descritas a continuación:

En *pacientes trasplantados*, el tratamiento con Sandimmun Neoral debe empezarse con la misma dosis diaria que se empleaba previamente con Sandimmun. Las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina deben medirse inicialmente de 4 a 7 días después del cambio a Sandimmun Neoral. Además, deben vigilarse los parámetros clínicos de seguridad como la creatinina sérica y la tensión arterial durante los 2 primeros meses después del cambio. Si las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina salen del intervalo terapéutico o si se deterioran los parámetros clínicos de seguridad, la dosis debe ajustarse en consecuencia.

En *pacientes tratados para otras indicaciones diferentes del trasplante*, el tratamiento con Sandimmun Neoral debe empezarse con la misma dosis diaria que se empleaba previamente con Sandimmun. Las concentraciones séricas de creatinina y la tensión arterial deben determinarse 2, 4 y 8 semanas después del cambio. Si las concentraciones séricas de

creatinina o la tensión arterial son significativamente mayores que los niveles previos al cambio o si las concentraciones séricas de creatinina aumentan más de un 30 % respecto a los niveles previos al tratamiento con Sandimmun en más de una determinación, debe reducirse la dosis (ver ADVERTENCIAS ; PRECAUCIONES - Precauciones adicionales). En caso de toxicidad imprevista o de ineficacia de la ciclosporina, también deben controlarse las concentraciones sanguíneas mínimas de ciclosporina.

Conversión entre distintas formulaciones orales de ciclosporina

El cambio entre distintas formulaciones de ciclosporina requiere ser realizado con cuidado y bajo supervisión médica. La introducción de una nueva formulación debe ser efectuada bajo estricto monitoreo de niveles sanguíneos de ciclosporina de modo tal de asegurar la misma exposición previa a la conversión.

Modo de Administración:

Administración oral

SANDIMMUN® NEORAL cápsulas deberán tragarse enteras.

SANDIMMUN® NEORAL solución oral debe ser diluida, preferentemente con jugo de naranja o de manzana; sin embargo, se pueden usar otras bebidas sin alcohol de acuerdo al gusto individual. La solución oral debe ser bien agitada inmediatamente antes de tomarla. Debido a la posible interferencia a nivel del sistema del citocromo P450, debe evitarse el jugo de pomelo como diluyente. (Ver sección de INTERACCIONES)

La jeringa no debe entrar en contacto con el diluyente. La jeringa no se enjuaga, sino que se limpia en su parte externa con un paño seco (ver " Información Farmacéutica ").

Administración endovenosa

Los tipos de recipientes apropiados para la solución de SANDIMMUN® CONCENTRADO para perfusión están mencionados en la sección *Incompatibilidades*.

Debido al riesgo de anafilaxia, (Ver ADVERTENCIAS; PRECAUCIONES) SANDIMMUN® CONCENTRADO PARA PERFUSION debería reservarse para los pacientes que no pueden tomar el fármaco por vía oral. (p.ej. justo después de una intervención quirúrgica) o con posibles alteraciones de la absorción de formas orales debido a episodios de trastornos gastrointestinales. En tales casos se recomienda pasar a la administración oral lo antes posible. Otra indicación aceptada del concentrado para solución de infusión es el tratamiento inicial de pacientes con trasplante de médula ósea.

SANDIMMUN® CONCENTRADO PARA PERFUSION debe ser diluido 1:20 a 1:100 en solución fisiológica o dextrosa al 5% para uso parenteral y administrarse en un tiempo de infusión lenta intravenosa durante aproximadamente 2 a 6 horas.

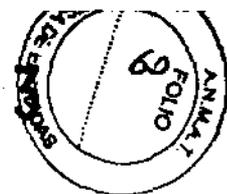
El contenido de la ampolla debe administrarse inmediatamente después de abrirla. Las soluciones diluidas para perfusión deben desecharse al cabo de 24 horas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la ciclosporina o a alguno de los excipientes de SANDIMMUN® NEORAL.

Hipersensibilidad a la ciclosporina o a alguno de los excipientes de SANDIMMUN® CONCENTRADO PARA PERFUSION incluyendo la hipersensibilidad al aceite de ricino hidrogenado polioxilado.

700



ORIGINAL

ADVERTENCIAS

Todas las indicaciones

Supervisión Médica

SANDIMMUN[®] NEORAL y SANDIMMUN[®] CONCENTRADO PARA PERFUSION deberán ser prescriptos sólo por los médicos con experiencia en el tratamiento con inmunosupresores, y quienes puedan proporcionar un seguimiento adecuado, incluyendo el examen físico completo, la medición de la presión arterial, y el control de los parámetros de seguridad de laboratorio. El manejo de los pacientes trasplantados que reciban la droga ha de efectuarse en ambientes con adecuados recursos de laboratorio y de personal médico de soporte. El médico responsable del tratamiento de mantenimiento ha de recibir la información completa para el seguimiento ulterior de su paciente.

Aceite de ricino en la formulación IV y reacciones anafilactoides

SANDIMMUN[®] CONCENTRADO PARA PERFUSION contiene aceite de ricino hidrogenado polioxilado, que ha probado ser la causa de reacciones anafilactoides tras la administración intravenosa. Estas reacciones consisten en rubor facial y en la parte superior del tórax y edema pulmonar no cardíaco con distress respiratorio agudo, disnea, sibilancias y cambios en la presión arterial y taquicardia. Por lo tanto, se requiere una prudencia especial en aquellos pacientes que recibieron anteriormente fármacos en inyección I.V. o en perfusión que contenían aceite de ricino hidrogenado polioxilado (por ejemplo, preparados conteniendo Cremophor[®] EL), o en los pacientes con una predisposición alérgica. Por consiguiente, los pacientes que reciben SANDIMMUN[®] CONCENTRADO PARA PERFUSION deben estar en observación continua por lo menos durante los primeros 30 minutos luego del comienzo de la perfusión y posteriormente a intervalos frecuentes. Si se produce una reacción anafiláctica, se debe discontinuar la perfusión. Debe haber disponible una solución de adrenalina en agua 1:1000 y oxígeno al lado de la cama del paciente. El tratamiento profiláctico con un antihistamínico (bloqueante H₁ + H₂) antes de la administración de SANDIMMUN[®] CONCENTRADO PARA PERFUSION se ha empleado con éxito para prevenir la aparición de reacciones anafilactoides.

Linfomas y otras neoplasias malignas

Como otros inmunosupresores, la ciclosporina aumenta el riesgo del desarrollo de linfomas y otras neoplasias malignas, particularmente de la piel. El aumento del riesgo parece estar relacionado con el grado y la duración de la inmunosupresión más que con el uso de agentes específicos. Por lo que, ha de usarse con cuidado, un régimen de tratamiento que contenga múltiples inmunosupresores (incluyendo ciclosporina) ya que esto puede conducir a la aparición de enfermedades linfoproliferativas y tumores de órganos sólidos, con la muerte del paciente en algunos casos. (Ver REACCIONES ADVERSAS)

En vista del riesgo potencial de enfermedades malignas en la piel, debe advertirse a los pacientes que reciben SANDIMMUN[®] NEORAL que eviten la exposición a la radiación ultravioleta excesiva.

Infecciones

Al igual que otros inmunosupresores, la ciclosporina predispone al paciente al desarrollo de una variedad de infecciones bacterianas, fúngicas, virales y parasitarias, frecuentemente con patógenos oportunistas. Se ha observado la activación de infecciones ocasionadas por poliomavirus latente que pueden llevar a nefropatía asociada (NAP), especialmente a nefropatía por virus BK (NPBK) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL

7003



asociada a virus JC, en pacientes que recibían ciclosporina. Estas condiciones están frecuentemente relacionadas a una alta carga inmunosupresora total y deberán ser consideradas en el diagnóstico diferencial en los pacientes inmunosuprimidos con deterioro de la función renal o síntomas neurológicos. Se han reportado desenlaces serios o fatales. Se deben realizar estrategias preventivas efectivas y terapéuticas, particularmente en los pacientes que reciben terapia inmunosupresora múltiple a largo plazo. (Ver REACCIONES ADVERSAS)

Nefrotoxicidad aguda y crónica

Como complicación frecuente y potencialmente grave, puede presentarse un aumento de la creatinina y urea séricas durante las primeras semanas de tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL. Estos cambios funcionales son dependientes de las dosis y reversibles, y responden usualmente a una reducción de las dosis. Durante el tratamiento a largo plazo, algunos pacientes pueden desarrollar cambios estructurales en el riñón (por ejemplo, hianilosis arteriorlar , atrofia tubular, fibrosis intersticial) que, en los pacientes con trasplante renal, deben ser diferenciados de los cambios debidos al rechazo crónico. (Ver REACCIONES ADVERSAS) Es preciso vigilar de cerca los parámetros de la función renal ya que si se detectan valores anormales podría ser necesario reducir la dosis (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Hepatotoxicidad y daño hepático

SANDIMMUN® NEORAL puede asimismo, causar un aumento reversible de la bilirrubina sérica dependiente de la dosis y, de las enzimas hepáticas (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Desde la comercialización del producto ha habido notificaciones espontáneas o solicitadas de hepatotoxicidad y lesión hepática (p. ej., colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática) en pacientes tratados con ciclosporina. La mayoría de las notificaciones concernían a pacientes con enfermedades concomitantes importantes, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y medicamentos potencialmente hepatotóxicos. En algunos casos el desenlace fue mortal (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Se requiere el control cuidadoso de los parámetros que evalúan la función renal y hepática. La observación de valores anormales puede requerir una reducción de la dosis. (ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN y CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Ancianos

En pacientes ancianos, se debe controlar con especial cuidado la función renal.

Monitoreo de niveles de ciclosporina en pacientes con trasplante

Para el monitoreo de los niveles de ciclosporina en sangre total se prefiere un método que utilice un anticuerpo monoclonal específico (medición del fármaco original); puede utilizarse un método de HPLC que también mide el fármaco original. Si se utiliza plasma o suero se debe seguir un protocolo de separación estándar (tiempo y temperatura). Para el monitoreo inicial de los pacientes con trasplante hepático, se deberá utilizar tanto el anticuerpo monoclonal específico, o la medición paralela usando ambos, el anticuerpo monoclonal específico y no específico, a fin de asegurar el uso de una dosis que proporcione la inmunosupresión adecuada.

Se debe asimismo recordar que la concentración de la ciclosporina en sangre, plasma o suero sólo constituye uno de los muchos factores que contribuyen al estado clínico del paciente.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Cie. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Por lo tanto, los resultados sólo deberán servir de guía para la dosificación en el contexto de otros parámetros clínicos y de laboratorio. (Ver POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN)

Hipertensión

Se requiere la vigilancia regular de la presión arterial durante el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL; si se desarrolla hipertensión arterial, se debe instaurar un tratamiento antihipertensivo adecuado (Ver REACCIONES ADVERSAS) de preferencia con un antihipertensivo que no interfiera con la farmacocinética de la ciclosporina, por ejemplo el isradipino (véase el apartado INTERACCIONES).

Lípidos sanguíneos aumentados

Como, se ha comunicado que SANDIMMUN® NEORAL induce un ligero aumento reversible de los lípidos sanguíneos, se aconseja llevar a cabo determinaciones de los lípidos antes y después del primer mes de tratamiento. En el caso de encontrarse un aumento en los lípidos, ha de considerarse la restricción de la grasa en la dieta y, si fuera apropiado, una reducción de la dosis. (Ver REACCIONES ADVERSAS)

Hipercalemia

La ciclosporina aumenta el riesgo de hipercalemia, especialmente en pacientes con disfunción renal. (Ver REACCIONES ADVERSAS) Se requiere cuidado cuando la ciclosporina es administrada junto con drogas ahorradoras de potasio (por ejemplo diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II) y drogas que contienen potasio, así como en los pacientes que ingieran dietas ricas en potasio (ver "Interacciones"). Es aconsejable el control de los niveles de potasio en estas situaciones.

Hipomagnesemia

La ciclosporina aumenta la depuración del magnesio. Esto puede llevar a hipomagnesemia sintomática, especialmente en el período peri-trasplante. Se recomienda por lo tanto el control de los niveles de magnesio sérico en el período peri-trasplante, particularmente en presencia de síntomas/ signos neurológicos. Si se considerara necesario ha de suministrarse suplemento de magnesio.

PRECAUCIONES

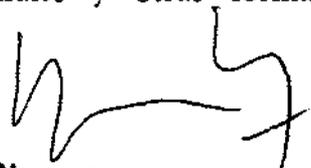
Hiperuricemia

Se requiere precaución al tratar a pacientes con hiperuricemia.

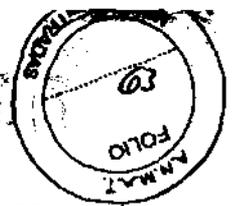
Vacunas vivas atenuadas

Durante el tratamiento con ciclosporina, la vacunación puede ser menos efectiva; ha de evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas.

Debe tenerse precaución mientras se administren en forma concomitante lercanidipina y ciclosporina (ver "Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción").



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

**Interacciones**

La ciclosporina puede aumentar las concentraciones sanguíneas de fármacos concurrentes que son sustratos de la glucoproteína P (gpP), como el aliskiren (VER "Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción").

Excipientes especiales: Etanol

El contenido de Etanol debería ser tenido en cuenta cuando se administra a embarazadas o mujeres en lactancia, en pacientes con posible enfermedad hepática o epilepsia, en pacientes alcohólicos o si Sandimmun es administrado a niños.

Precauciones adicionales en indicaciones no trasplante

Los pacientes con función renal deteriorada (excepto en el síndrome nefrótico con un grado de deterioro renal permitido), hipertensión arterial no controlada, infecciones incontrolables, o cualquier clase de enfermedad maligna no han de recibir ciclosporina.

Una vez iniciado el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL, debido a las diferencias en la biodisponibilidad de las formulaciones orales con ciclosporina, los pacientes no deben ser transferidos a ninguna otra fórmula oral de ciclosporina sin el adecuado monitoreo de las concentraciones en sangre de la ciclosporina, los niveles de creatinina sérica y la presión arterial.

Esto no es aplicable a la conversión entre SANDIMMUN® NEORAL cápsulas y SANDIMMUN® NEORAL solución oral ya que estas 2 formas farmacéuticas son bioequivalentes.

Precauciones adicionales en la uveítis endógena

Dado que SANDIMMUN® NEORAL puede alterar la función renal, es necesario evaluar la función renal frecuentemente, y si la creatinina sérica permanece elevada en más del 30% por encima de la basal y en más de una determinación, se debe reducir la dosis de SANDIMMUN® NEORAL en un 25 a 50%. Estas recomendaciones se aplican aún si los valores de los pacientes se encuentran dentro del rango normal del laboratorio.

Sandimmun Neoral debería ser administrado con precaución en pacientes con el síndrome de Behcet. El status neurológico de los pacientes con el síndrome de Behcet debería ser controlados cuidadosamente.

Existe una experiencia limitada con el uso de SANDIMMUN® NEORAL en niños con uveítis endógena.

Precauciones adicionales en el síndrome nefrótico

Dado que SANDIMMUN® NEORAL puede alterar la función renal, es necesario evaluar la función renal frecuentemente, y si la creatinina sérica permanece elevada en más del 30% por encima de la basal en más de una determinación, se debe reducir la dosis de SANDIMMUN® NEORAL en un 25 a 50%. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional. Los pacientes con niveles basales anormales de la función renal han de ser tratados con dosis de 2,5 mg/Kg/día y deben ser controlados muy cuidadosamente.

En algunos pacientes puede ser difícil detectar alteraciones de la función renal inducidas por SANDIMMUN® NEORAL debido a cambios producidos por el mismo síndrome nefrótico. Esto explica por qué, en casos raros, se observaron alteraciones renales estructurales asociadas con SANDIMMUN® NEORAL sin aumento de la creatinina sérica. Se debe



considerar la realización de una biopsia renal en los pacientes con nefropatía con cambios mínimos corticodependiente, en quienes la terapia con SANDIMMUN® NEORAL ha sido mantenida durante más de un año.

En los pacientes con síndrome nefrótico tratados con inmunosupresores (incluyendo ciclosporina) se ha reportado la aparición ocasional de enfermedades malignas (incluyendo el linfoma de Hodgkin).

Precauciones adicionales en artritis reumatoide

Dado que SANDIMMUN® NEORAL puede alterar la función renal, se debe establecer un nivel basal confiable de creatinina sérica por medio de al menos 2 determinaciones antes de iniciar el tratamiento y la creatinina sérica debe ser controlada a intervalos de 2 semanas durante los 3 primeros meses de terapia y luego 1 vez por mes. Después de 6 meses de terapia, la creatinina sérica debe ser monitorizada cada 4 a 8 semanas dependiendo de la estabilidad de la enfermedad, las comedificaciones y las enfermedades concomitantes. Los controles más frecuentes son necesarios cuando se incrementa la dosis de SANDIMMUN® NEORAL, o se inicia un tratamiento concomitante con drogas antiinflamatorias no esteroides o se aumenta la dosis. (ver INTERACCIONES)

Si la creatinina sérica permanece elevada en más del 30% por encima del nivel basal en más de una medición, la dosis de SANDIMMUN® NEORAL debe reducirse. Si el aumento con respecto al basal supera el 50%, es obligado reducir la dosis en un 50%. Estas recomendaciones se aplican aún cuando los niveles de creatinina de los pacientes estén dentro de los rangos de laboratorio considerados normales. Si la reducción de dosis dentro del primer mes no es exitosa para disminuir los niveles de creatinina, el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL debe discontinuarse.

Si durante la terapia con SANDIMMUN® NEORAL se desarrolla hipertensión arterial que no puede ser controlada con un tratamiento antihipertensivo apropiado, puede ser necesaria la discontinuación de la ciclosporina. (ver INTERACCIONES)

Del mismo modo que con otros tratamientos inmunosupresores (incluyendo ciclosporina) a largo plazo, debe tenerse presente el aumento en el riesgo de aparición de trastornos linfoproliferativos. Debe tenerse especial cuidado si SANDIMMUN® NEORAL es usado en combinación con metrotexato. (Ver INTERACCIONES)

Precauciones adicionales en psoriasis

Dado que SANDIMMUN® NEORAL puede alterar la función renal, se debe establecer un nivel basal confiable de creatinina sérica por medio de al menos 2 determinaciones antes de iniciar el tratamiento y la creatinina sérica debe ser controlada a intervalos de 2 semanas durante los 3 primeros meses de terapia. En adelante, si los niveles de creatinina permanecen estables las determinaciones deben hacerse mensualmente. Si la creatinina sérica permanece elevada en más del 30% por encima de la basal en más de una determinación, se debe reducir la dosis de SANDIMMUN® NEORAL en un 25 a 50%. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional. Estas recomendaciones se aplican aún cuando los niveles de creatinina de los pacientes estén dentro de los rangos de laboratorio considerados normales. Si la reducción de dosis no es exitosa para disminuir los niveles de creatinina dentro del mes, el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL debe discontinuarse.

La discontinuación del tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL también se recomienda si se desarrolla hipertensión arterial durante el tratamiento y la misma no puede ser controlada con la terapia adecuada. (Ver sección INTERACCIONES)



Los pacientes añosos sólo deben ser tratados en presencia de psoriasis discapacitante, y la función renal debe ser monitorizada con especial cuidado.

Existe una experiencia limitada con el uso de SANDIMMUN® NEORAL en niños con psoriasis.

En los pacientes con psoriasis en tratamiento con ciclosporina, como en los que reciben un tratamiento inmunosupresor convencional, se ha reportado el desarrollo tumores malignos (en particular, cáncer de piel.) Las lesiones de piel no típicas de psoriasis pero con sospecha de ser malignas o premalignas deben ser biopsiadas antes de iniciar el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL. Los pacientes con alteraciones malignas o premalignas deben ser tratados con SANDIMMUN® NEORAL sólo después de realizar el tratamiento apropiado de las mismas y si no existe otra opción exitosa de tratamiento.

En pocos pacientes con psoriasis tratados con SANDIMMUN® ocurrieron trastornos linfoproliferativos. Estos trastornos respondieron a la discontinuación rápida de la ciclosporina.

Los pacientes tratados con SANDIMMUN® NEORAL no deben no recibir terapia concomitante con irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

Precauciones adicionales en dermatitis atópica

Dado que SANDIMMUN® NEORAL puede alterar la función renal, se debe establecer un nivel basal confiable de creatinina sérica por medio de al menos 2 determinaciones antes de iniciar el tratamiento y la creatinina sérica debe ser controlada a intervalos de 2 semanas durante los 3 primeros meses de terapia. En adelante, si los niveles de creatinina permanecen estables las determinaciones deben hacerse mensualmente. Si la creatinina sérica permanece elevada en más del 30% por encima de la basal en más de una determinación, se debe reducir la dosis de SANDIMMUN® NEORAL en un 25 a 50%. Si el aumento respecto al valor inicial sobrepasa el 50%, debe considerarse una reducción adicional. Estas recomendaciones se aplican aún cuando los niveles de creatinina de los pacientes estén dentro de los rangos de laboratorio considerados normales. Si la reducción de dosis no es exitosa para disminuir los niveles de creatinina dentro del mes, el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL debe discontinuarse.

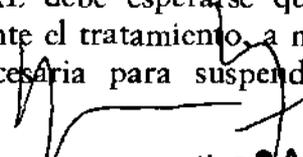
La discontinuación del tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL también se recomienda si se desarrolla hipertensión arterial durante el tratamiento y la misma no puede ser controlada con la terapia adecuada. (Ver REACCIONES ADVERSAS)

La experiencia con SANDIMMUN® NEORAL en niños con dermatitis atópica es todavía limitada.

Los pacientes añosos sólo deben ser tratados en presencia de dermatitis atópica discapacitante y la función renal debe ser monitorizada con especial cuidado.

La linfadenopatía benigna está comúnmente asociada con brotes de dermatitis atópica e invariablemente desaparece en forma espontánea o con la mejoría general de la enfermedad. La linfadenopatía observada durante el tratamiento con ciclosporina debe ser monitorizada regularmente. La linfadenopatía que persiste a pesar de la mejoría en la actividad de la enfermedad debe ser examinada con una biopsia como medida de precaución para asegurar la ausencia de linfoma.

Antes de iniciar el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL debe esperarse que las lesiones por *Herpes simplex* desaparezcan pero, si ocurren durante el tratamiento, a menos que sean infecciones severas, no constituyen una razón necesaria para suspender la medicación.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imitzian
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Las infecciones de la piel por *Staphylococcus aureus* no constituyen una contraindicación absoluta para la terapia con SANDIMMUN® NEORAL, pero han de ser controladas con agentes antibacterianos apropiados. Ha de evitarse el uso de eritromicina oral porque es conocido que tiene el potencial de aumentar la concentración sérica de ciclosporina (ver "Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción") o, si no hay otra alternativa, se recomienda la monitorización cuidadosa de los niveles de ciclosporina y de la función renal y de los efectos adversos de ciclosporina.

Los pacientes tratados con SANDIMMUN® NEORAL no deben recibir terapia concomitante con irradiación ultravioleta B o fotoquimioterapia PUVA.

Interacciones

De las muchas drogas con las que se han reportado interacciones con la ciclosporina, aquéllas cuyas interacciones están adecuadamente sustanciadas y consideradas como de implicancia clínica están listadas abajo.

Interacciones por las que no se recomienda el uso concomitante

Durante el tratamiento con la ciclosporina, las vacunas pueden ser menos eficaces. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas (Ver ADVERTENCIAS ; PRECAUCIONES).

Interacciones a ser consideradas

Se requiere precaución al coadministrar medicamentos ahorradores de potasio (p.ej. diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II) o medicamentos que contienen potasio, ya que pueden producirse aumentos importantes de las concentraciones séricas de potasio (ver ADVERTENCIAS ; PRECAUCIONES).

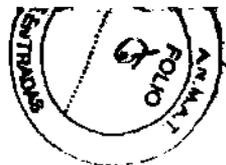
Luego de la administración concomitante de ciclosporina y lercanidipina, el ABC de lercanidipina se incrementó tres veces y el ABC de ciclosporina aumentó un 21%. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administra ciclosporina concomitantemente con lercanidipina (ver "PRECAUCIONES").

La ciclosporina es un inhibidor extremadamente potente de la glucoproteína P (gpP) y puede aumentar las concentraciones sanguíneas de fármacos concurrentes que son sustratos de la gpP, como el aliskiren. Después de la coadministración de ciclosporina y aliskiren, la C_{max} de aliskiren fue aproximadamente unas 2,5 veces mayor y el ABC, aproximadamente unas 5 veces superior. No obstante, el perfil farmacocinético de la ciclosporina no se alteró significativamente. Se recomienda precaución cuando la ciclosporina se coadministre con aliskiren (ver "PRECAUCIONES").

Debe tenerse precaución al asociar la ciclosporina con el metotrexato en la artritis reumatoide debido al riesgo de sinergia nefrotóxica (ver ADVERTENCIAS; PRECAUCIONES).

Interacciones que aumentan o reducen las concentraciones de ciclosporina y que deben tenerse en cuenta.

Se conocen varios agentes que incrementan o disminuyen los niveles de ciclosporina en la sangre total o en el plasma usualmente por inhibición o inducción de las enzimas involucradas en su metabolismo, en particular la CYP3A4. Si no se puede evitar la coadministración de medicamentos que se sabe que interactúan con la ciclosporina, deben seguirse estas recomendaciones básicas:



- *Pacientes trasplantados:* determinaciones frecuentes de las concentraciones de ciclosporina y, de ser necesario, ajustes de la dosis, sobre todo durante la introducción o el retiro del medicamento coadministrado.
- *Indicaciones distintas del trasplante:* es discutible la utilidad de vigilar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina en estos pacientes pues no se ha definido perfectamente la relación entre las concentraciones sanguíneas y el efecto clínico. Si se coadministran medicamentos que se sabe que aumentan las concentraciones de ciclosporina, puede ser más adecuado valorar frecuentemente la función renal y vigilar de cerca los efectos secundarios de la ciclosporina, en lugar de medir las concentraciones sanguíneas.

Drogas que disminuyen los niveles de ciclosporina

Barbituratos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, nafcilina, sulfadimidina i.v., rifampicina, octreótido, probucol, orlistat, *hypericum perforatum* (hierba de San Juan), ticlopidina, sulfinpirazona, terbinafina y bosentan.

Drogas que aumentan los niveles de ciclosporina

Antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina, azitromicina y claritromicina); ketoconazol, fluconazol, itraconazol, voriconazol; diltiazem, nicardipina, verapamilo; metoclopramida; anticonceptivos orales; danazol; metilprednisolona (dosis altas); alopurinol; amiodarona; ácido cólico y sus derivados; inhibidores de la proteasa, imatinib; colchicina; nefazodona.

Otras interacciones relevantes

Interacciones con alimentos

Se ha registrado un aumento de la biodisponibilidad de la ciclosporina cuando se la suministra concomitantemente con jugo de pomelo. (Ver POSOLOGIA/DOSIFICACION)

Interacciones que provocan un aumento potencial de la nefrotoxicidad

Durante el uso concomitante de una droga que pueda producir *sinergia nefrotóxica*, debe hacerse un monitoreo minucioso de la función renal (en particular de la creatinina sérica). Si ocurre un deterioro significativo de la función renal, la dosis de la droga coadministrada debe ser reducida o considerar la posibilidad de un tratamiento alternativo.

Se debe tener cuidado cuando se suministra ciclosporina junto con otras drogas que exhiben *sinergia nefrotóxica* tales como: aminoglucósidos (incluyendo gentamicina y tobramicina), anfotericina B, ciprofloxacina, vancomicina, trimetoprima, (+ sulfametoxazol); antiinflamatorios no esteroides (incluyendo diclofenac, naproxeno, sulindac); melfalan, antagonistas de los receptores H₂ de la histamina (por ejemplo: cimetidina, ranitidina); metotrexato (ver "PRECAUCIONES").

Debe evitarse el uso concomitante con tacrolimus debido al potencial incremento de la nefrotoxicidad. El uso concomitante de diclofenac y ciclosporina provoca un aumento significativo de la disponibilidad del diclofenac, con la posible consecuencia de un deterioro reversible de la función renal. El aumento de la biodisponibilidad del diclofenac es causado muy probablemente, por la reducción del marcado efecto de primer paso hepático. No se espera que haya un aumento de la biodisponibilidad de los antiinflamatorios no esteroides.

7003
ORIGINAL



con un primer paso hepático bajo (por ejemplo, ácido acetilsalicílico) cuando se administran conjuntamente con ciclosporina.

En portadores de injertos se han notificado casos aislados de trastornos importantes pero reversibles de la función renal (con elevaciones consecuentes de la creatinina sérica) después de la coadministración de derivados del ácido fibrótico (p.ej. bezafibrato, fenofibrato). Por lo tanto, debe vigilarse de cerca la función renal de tales pacientes. En caso de trastorno grave de la función renal debe suspenderse la coadministración.

Interacción que provoca un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival.

La administración concomitante de nifedipino y ciclosporina puede provocar un aumento de la incidencia de hiperplasia gingival con respecto a la observada con la ciclosporina sola. Debe evitarse la coadministración del nifedipino en pacientes que desarrollan hiperplasia gingival como un efecto secundario de la ciclosporina (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Interacciones que provocan un aumento de las concentraciones de otros fármacos

La ciclosporina también es un inhibidor de la forma CYP3A4 y de la glucoproteína P (proteína transportadora de expulsión de fármacos) y puede elevar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos coadministrados que son sustratos de las mismas.

La ciclosporina también puede reducir la depuración de la digoxina, colchicina, prednisolona, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) y etopósido.

Se observó una toxicidad digitalica severa pocos días después de iniciar la administración de ciclosporina en varios pacientes tratados con digoxina. También existen reportes del riesgo de que la ciclosporina aumente ciertos efectos tóxicos de la colchicina como miopatía y neuropatía, especialmente en pacientes con disfunción renal. Si se usan digoxina o colchicina concomitantemente con ciclosporina, se debe realizar un cuidadoso seguimiento clínico de los pacientes a fin de detectar precozmente las manifestaciones de intoxicación por digoxina o colchicina y de decidir la reducción de la dosis o la interrupción de su administración.

Los casos de miotoxicidad, que incluye dolor y debilidad muscular, miositis y ocasionalmente rhabdomiolisis, reportados en la literatura y luego de la comercialización ocurrieron con la administración concomitante de ciclosporina y lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina y, raramente, fluvastatina. Cuando estas estatinas se administren concomitantemente con ciclosporina se debe disminuir sus dosis de acuerdo con las recomendaciones del prospecto. Puede ser necesario suspender temporariamente o discontinuar la terapia con estatinas en pacientes con signos y síntomas de miopatía o que presentan factores de riesgo predisponentes para el desarrollo de una lesión renal severa, incluyendo la insuficiencia renal secundaria a la rhabdomiolisis.

Si se usa *digoxina*, *colchicina* o inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) en forma concomitante con la ciclosporina, se requiere una observación clínica cuidadosa para posibilitar la detección temprana de las manifestaciones de toxicidad de las drogas, seguida de la suspensión o la reducción de la dosis. En estudios con everolimus o sirolimus en combinación con dosis plenas de ciclosporina para microemulsión se observaron elevaciones en la creatinina sérica. Este efecto es a menudo reversible con la reducción de las dosis de ciclosporina. Everolimus y sirolimus tuvieron sólo una influencia menor sobre la farmacocinética de la ciclosporina. La administración concomitante de ciclosporina aumenta significativamente, los niveles de everolimus y sirolimus en sangre.

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

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Cte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



La coadministración de bosentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al bosentán y una disminución del 35% de la exposición a la ciclosporina (ver "Fármacos que reducen las concentraciones de ciclosporina").

La administración de dosis repetidas de ambrisentán y ciclosporina en voluntarios sanos produjo aproximadamente una duplicación de la exposición al ambrisentán, mientras que la exposición a la ciclosporina aumentó solo marginalmente (alrededor de un 10%).

Tras la coadministración por vía intravenosa de antibióticos de la familia de las antraciclinas (p.ej. doxorubicina, mitoxantrona, daunorubicina) y dosis muy elevadas de ciclosporina en pacientes con cáncer, se observó un aumento significativo de la exposición a las antraciclinas.

Embarazo

Mujeres en edad de procrear

No hay recomendaciones especiales para las mujeres en edad de procrear.

Embarazo

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva en ratas y conejos (ver "DATOS DE TOXICIDAD PRECLINICA").

Existe una cantidad moderada de datos sobre el uso de Sandimmun® NEORAL en mujeres embarazadas. Las mujeres embarazadas que reciben tratamiento inmunosupresor después del trasplante, incluyendo ciclosporina y regímenes conteniendo ciclosporina están en riesgo de parto prematuro (<37 semanas).

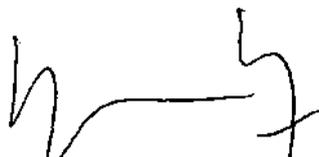
Se dispone de un número limitado de observaciones en niños expuestos a la ciclosporina *in utero*, hasta una edad de aproximadamente 7 años. La función renal y la presión arterial en estos niños fueron normales.

Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y, por ello, no debería utilizarse Sandimmun Neoral® durante el embarazo a menos que los beneficios potenciales para la madre justifiquen el riesgo potencial para el feto. El contenido de etanol también debe tenerse en cuenta en las mujeres embarazadas (ver ADVERTENCIAS; PRECAUCIONES).

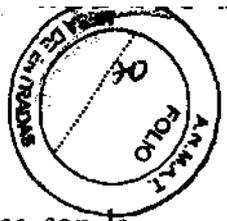
Lactancia

La ciclosporina pasa a la leche materna. El contenido de etanol de las formulaciones de Sandimmun Neoral también debe tenerse en cuenta (ver ADVERTENCIAS; PRECAUCIONES). Las madres que reciban Sandimmun Neoral® no deberían amamantar.

Dado que Sandimmun puede causar graves reacciones adversas en el recién nacido o lactante, debe decidirse entre suspender la lactancia o abstenerse de usar el medicamento, teniendo en cuenta la importancia de éste para la madre.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Ofc. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



REACCIONES ADVERSAS

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

Muchos efectos secundarios asociados con la ciclosporina son dosis dependiente y responden a la reducción de dosis. En las distintas indicaciones el espectro general de efectos adversos es esencialmente el mismo; sin embargo existen diferencias en la incidencia y la severidad. Como consecuencia del requerimiento de dosis iniciales más altas y terapia de mantenimiento más prolongada después del trasplante los efectos secundarios son mucho más frecuentes y usualmente más severos en los pacientes trasplantados que en los pacientes tratados por otras indicaciones.

Se han observado reacciones anafilactoides tras la administración intravenosa (ver "ADVERTENCIAS").

Infecciones e infestaciones

Los pacientes que reciben tratamiento con inmunodepresores, entre ellos la ciclosporina y las pautas terapéuticas que incluyen ciclosporina, corren un mayor riesgo de infecciones (víricas, bacterianas, micóticas, parasitarias) (ver "ADVERTENCIAS"). Las infecciones pueden ser generalizadas y localizadas. Asimismo, pueden agravarse las infecciones pre-existentes y la reactivación de infecciones por poliomavirus puede llevar a nefropatía asociada a poliomavirus (NAP) o a leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a virus JC. Se han comunicado desenlaces serios y/o mortales.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (con la inclusión de quistes y pólipos)

Los pacientes que reciben tratamiento con inmunosupresores, entre ellos la ciclosporina y las pautas terapéuticas que incluyen ciclosporina, corren un mayor riesgo de desarrollar linfomas o trastornos linfoproliferativos y otras neoplasias malignas, en particular de la piel. La frecuencia de neoplasias malignas aumenta con la intensidad y la duración del tratamiento (ver "ADVERTENCIAS"). Algunas neoplasias malignas pueden ser mortales.

Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 6 están ordenadas por frecuencia decreciente, de acuerdo con la siguiente convención: *muy frecuentes* ($\geq 1/10$), *frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), *poco frecuentes* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), *raras* ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), *muy raras* ($< 1/10000$), incluidas las comunicaciones aisladas.

Tabla 6

Trastornos de los sistemas sanguíneo y linfático	
<i>Frecuentes</i>	Leucopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
<i>Frecuentes</i>	Anorexia, Hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	
<i>Muy frecuentes</i>	Temblor, cefalea.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Frecuentes Convulsiones.Parestesia.

Trastornos vasculares

Muy frecuentes Hipertensión arterial.

Frecuentes Ruborización

Trastornos gastrointestinales

Muy Frecuentes Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival.

Frecuentes Úlcera péptica

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes Hepatotoxicidad
(ver "ADVERTENCIAS").

Trastornos cutáneos y subcutáneos

Muy Frecuentes Hirsutismo

frecuentes Acné; Exantemas

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes Disfunción renal (ver "PRECAUCIONES").

Trastornos del aparato reproductor y de las mamas

Raros Trastornos menstruales.

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Frecuentes Pirexia, edema

Reacciones adversas notificadas desde la comercialización del producto (frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas se han registrado desde la comercialización de Sandimmun Neoral o Sandimmun en forma de notificaciones espontáneas e informes publicados en la literatura científica. Dado que estas reacciones son comunicadas de forma voluntaria y provienen de una población de tamaño indeterminado, es imposible dar una estimación fiable de su frecuencia por lo que se han clasificado en la categoría de "frecuencia desconocida". En la Tabla 7 a continuación, las reacciones adversas se clasifican por órgano o sistema según el diccionario MedDRA y, dentro de cada categoría de trastornos, se presentan por orden de gravedad decreciente.

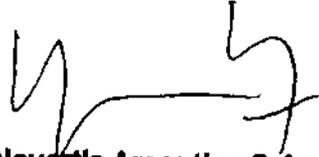

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Tabla 7 *Reacciones adversas notificadas espontáneamente y en la literatura científica (frecuencia desconocida)*

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Microangiopatía trombótica, síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia, trombocitopenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Hiperlipidemia, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia

Trastornos del sistema nervioso

Encefalopatía, incluido el síndrome de encefalopatía posterior reversible, signos y síntomas como convulsiones, confusión, desorientación, hiporreactividad, agitación, insomnio, trastornos visuales, ceguera cortical, coma, parálisis, ataxia cerebelar, edema del disco óptico, incluido papiledema con posible trastorno visual secundario a hipertensión intracraneana benigna, neuropatía periférica, migraña

Trastornos gastrointestinales

Pancreatitis aguda

Trastornos hepato biliares

Hepatotoxicidad y lesiones hepáticas que pueden incluir colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática, a veces mortales (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Hipertricosis

Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo

Miopatía, espasmo muscular, mialgia, debilidad muscular

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Ginecomastia

Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración

Fatiga, aumento de peso

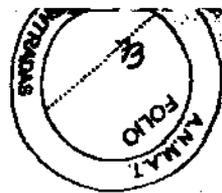
Hepatotoxicidad y lesiones hepáticas

Desde la comercialización del producto ha habido notificaciones espontáneas o solicitadas de hepatotoxicidad y lesión hepática (p. ej., colestasis, ictericia, hepatitis e insuficiencia hepática) en pacientes tratados con ciclosporina. La mayoría de las notificaciones concernían a pacientes con enfermedades concomitantes importantes, enfermedades subyacentes y otros factores de confusión tales como complicaciones infecciosas y comedimentos potencialmente hepatotóxicos. En algunos casos el desenlace fue mortal, especialmente en los pacientes que habían recibido un trasplante (ver "ADVERTENCIAS").

Nefrotoxicidad aguda y crónica

Los pacientes tratados con inhibidores de la calcineurina (ICN), entre ellos la ciclosporina y los regímenes a base de ciclosporina, están expuestos a un mayor riesgo de nefrotoxicidad aguda o crónica. Se han notificado casos con Sandimmun Neoral durante los ensayos clínicos y desde la comercialización del producto. Los casos de nefrotoxicidad aguda incluyeron trastornos de la homeostasis iónica como hiperpotasemia, hipomagnesemia e hiperuricemia que en la mayoría de los casos aparecieron durante el primer mes de tratamiento. Las alteraciones morfológicas crónicas notificadas consistieron en hialinosis arteriolar, atrofia tubular y fibrosis intersticial (ver ADVERTENCIAS; PRECAUCIONES).

5 - 32 -



SOBREDOSIFICACION

La dosis oral DL₅₀ de ciclosporina es 2329 mg/Kg en el ratón, 1480 mg/Kg en la rata y >1000 mg/Kg en el conejo. La dosis DI₅₀ intravenosa es 148 mg/Kg en el ratón, 104 mg/Kg en la rata y 46 mg/Kg en el conejo.

Síntomas

La experiencia con la ciclosporina en sobredosificaciones agudas es limitada. Se han tolerado dosis de hasta 10 g (unos 150 mg/Kg) con consecuencias clínicas relativamente poco importantes, tales como vómitos, somnolencia, cefalea, taquicardia y, en algunos pacientes, insuficiencia renal moderadamente grave y reversible. Sin embargo, se han comunicado graves síntomas de intoxicación tras la sobredosificación parenteral accidental de ciclosporina en recién nacidos prematuros.

Tratamiento

En todos los casos de sobredosificación se aplicarán medidas de soporte generales seguidas de un tratamiento sintomático. Durante las pocas horas que siguen a la ingestión oral pueden ser útiles el vómito forzado y el lavado gástrico. La ciclosporina no es dializable en gran medida y no se elimina bien por hemoperfusión con carbón.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

INCOMPATIBILIDADES

SANDIMMUN[®] CONCENTRADO PARA PERFUSION I.V. contiene aceite de castor hidrogenado polioxilado, que puede ser causa de precipitación del ftalato a partir del PVC. Si están disponibles deben usarse recipientes de vidrio para la perfusión. Las botellas de plástico deben ser usadas sólo si ellas siguen los requerimientos de la Farmacopea Europea para "Recipientes estériles plásticos para sangre y componentes sanguíneos" y "Recipientes vacíos estériles de cloruro de polivinilo plastificado para sangre humana y componentes sanguíneos". Los recipientes y tapones deben estar libres de aceite de siliconas y de sustancias grasas.

INFORMACION PARA EL PACIENTE

SANDIMMUN[®] NEORAL

Le rogamos lea atentamente este prospecto antes de comenzar la toma del medicamento. Este folleto indica todo lo relativo a las propiedades de SANDIMMUN[®] NEORAL y su modo de empleo, pero no sustituye las instrucciones del médico ni contiene una información científica completa. Si tuviera alguna pregunta o se sintiera inseguro/a acerca de algún tema o con respecto a algo, pregúntele a su médico o a su farmacéutico.

Qué producto es SANDIMMUN[®] NEORAL

El nombre del producto es Sandimmun Neoral y contiene la sustancia activa ciclosporina. Es del grupo de drogas conocidas como inmunosupresores. Estas drogas son utilizadas para disminuir las reacciones inmunes del cuerpo.



Qué es SANDIMMUN® NEORAL y para qué se usa

Si usted ha recibido un trasplante, la función de SANDIMMUN® NEORAL es la de controlar el sistema inmunológico de su cuerpo. SANDIMMUN® NEORAL previene el rechazo de los órganos trasplantados bloqueando el desarrollo de las células especiales que normalmente atacarían el tejido trasplantado.

Si usted sufre de una enfermedad en la que la respuesta inmunológica de su propio cuerpo ataca a las células de su organismo (enfermedades auto-inmunes) SANDIMMUN® NEORAL suprime las reacciones inmunológicas de estas enfermedades. Estas enfermedades auto-inmunes pueden ser las conjuntivitis que amenazan la visión (uveítis intermedia o posterior y la uveítis de Behçet), los casos severos de ciertas enfermedades de la piel (dermatitis atópica/eczema y psoriasis), artritis reumatoide severa y una enfermedad renal denominada síndrome nefrótico.

Monitoreo durante su tratamiento con Sandimmun Neoral

Su doctor le ha de controlar

- Los niveles de ciclosporina en sangre- especialmente en los pacientes trasplantados.
- La presión arterial regularmente durante el tratamiento.
- La función del hígado y los riñones.
- Los niveles de lípidos (grasas) en sangre.

Si tiene cualquier duda o pregunta, por favor consulte con su médico.

Antes de su toma de SANDIMMUN® NEORAL

Si usted está recibiendo SANDIMMUN® NEORAL por un trasplante esta medicación sólo le será prescripta por un médico con experiencia en trasplantes.

Usted notará también que los consejos contenidos en este prospecto pueden variar dependiendo de si usted está recibiendo la droga para un trasplante o para una enfermedad auto-inmunológica.

Siga las instrucciones de su médico estrictamente aún si difieren de la información contenida en este prospecto. Si tiene cualquier duda o pregunta, por favor consulte con su médico.

No tome SANDIMMUN® NEORAL:

Si usted es alérgico (hipersensible) a la ciclosporina o a alguno de los ingredientes de SANDIMMUN® NEORAL listados al inicio de este prospecto.

Hipersensibilidad a la ciclosporina o a alguno de los excipientes de SANDIMMUN® CONCENTRADO PARA PERFUSION incluyendo la hipersensibilidad al aceite de ricino hidrogenado polioxilado.

Si esto aplica a usted, consulte con su médico antes de tomar SANDIMMUN® NEORAL

Solicite el consejo de su médico si usted cree ser alérgico.

Tenga especial cuidado con SANDIMMUN® NEORAL:

Debido al alcohol Etanol contenido en Sandimmun Neoral

- Si usted tuvo o ha tenido problemas relacionados con el alcohol
- Si usted ha tenido epilepsia o ha tenido problemas hepáticos
- Si usted está embarazada
- Si usted está amamantando
- Si la droga se le administra a un niño

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



Si alguno de los siguientes casos le aplican, dígame a su médico antes de tomar Sandimmun Neoral.

SANDIMMUN® NEORAL suprime el sistema inmunológico yendo aumentando el riesgo de desarrollar cáncer, particularmente en la piel y el sistema linfático. Por lo tanto usted deberá limitar la exposición a la luz del sol y a la luz ultravioleta (UV) usando ropas protectoras apropiadas y aplicándose pantalla solar con un factor de protección elevado.

También al suprimir el sistema inmunológico puede influenciar en la habilidad de su cuerpo para atacar las infecciones. Si usted manifiesta algún síntoma de infección (fiebre, dolor de garganta) En tales casos debería informar a su doctor inmediatamente.

- Si tiene problemas hepáticos
- Si usted tiene problemas renales. Su médico va realizarle análisis de sangre regularmente y puede ajustar la dosis si es necesario.
- Si usted tiene presión sanguínea alta. Su médico va a monitorear su presión sanguínea regularmente y puede administrarle un agente reductor de la presión sanguínea si es necesario.
- SANDIMMUN® NEORAL puede reducir la cantidad de magnesio en su cuerpo. Por consiguiente, su médico puede indicarle que tome un suplemento de magnesio, especialmente después de la operación si usted ha sido sometido a un trasplante.
- Si presenta niveles elevados de potasio en la sangre o sufre de gota.
- Si necesita recibir alguna vacuna. Siga el consejo de su médico primero.
- Si recibe otros medicamentos

Si tiene alguno de estos síntomas, dígame a su médico de inmediato.

Si usted recibe SANDIMMUN® NEORAL por una enfermedad sin relación a trasplantes (uveítis intermedia o posterior y uveítis Behcets, dermatitis atópica; artritis remautoidea severa; síndrome nefrótico,

Usted no debería tomar Sandimmun Neoral en caso de

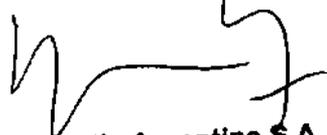
- Problemas renales (excepto Síndrome Nefrótico_)
- Infecciones no controladas
- Cualquier tipo de cáncer
- Hipertensión no controlada

Si se desarrolla hipertensión durante el tratamiento y no puede ser controlada, la terapia debe suspenderse.

Sandimmun Neoral no debería administrar a niños para una enfermedad sin relación a trasplantes excepto para el tratamiento de Síndrome Nefrótico.

Cuando se administra Sandimmun Neoral para uveítis de Behcets, debería usarse con precaución en pacientes que tienen síntomas neurológicos de la enfermedad.

Si usted está siendo tratado por psoriasis o por dermatitis atópica o es una persona de edad avanzada, su médico supervisará en forma estricta el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL. Si está recibiendo SANDIMMUN® NEORAL por su psoriasis o dermatitis atópica, usted no debe recibir en forma concomitante rayos UVB o fototerapia.


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado



La toma de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento. Recuerde también informar de los medicamentos no prescritos por un médico.

SANDIMMUN® NEORAL también se usa en combinación con otros agentes inmunosupresores. Sin embargo, no debe usarse junto con otros inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus.

Solicite a su médico que lo aconseje si usted necesita tratamiento concurrente con:

- Drogas que puedan impactar los niveles de potasio como drogas conteniendo potasio o suplementos de potasio, diuréticos o comprimidos acuosos llamados "diuréticos esparcidores de potasio"; algunos agentes reductores de la presión sanguínea.
- Metotrexato, un medicamento usado en el tratamiento de tumores, psoriasis leve y la artritis reumatoide severa.
- drogas que puedan aumentar o reducir la concentración en sangre de SANDIMMUN® NEORAL,
- Drogas que pueden reducir la concentración de Sandimmun Neoral: barbitúricos (drogas que se usan para ayudar a dormir), ciertos anticonvulsivantes (ej, carbamazepinas, fenitoína), octeotride (conocido como Sandostatin) drogas antibacterianas usadas para tratar la tuberculosis, orlistat (usada para perder peso), medicinas herbáceas, conteniendo hierba de San Juan, medicinas conteniendo ticlopidina (usado después de un infarto), algunos agentes reductores de la presión sanguínea (bosentan) y medicamentos antifúngicos para tratar infecciones de los dedos de los pies y uñas (terbinafina)
- Drogas que pueden aumentar la concentración de Sandimmun Neoral: antibióticos (ej eritromicina; azitromicina), antifúngicos (voriconazol, itraconazol); drogas usadas para problemas cardiacos o presión sanguínea elevada (diltiazem, nicardipine, verapamilo, amiodarona), metoclopramida (usado para mareos), anticonceptivos orales, danazol (usado para desórdenes menstruales), drogas para tratar gota (allopurinol), acido cólico y derivados (usados para tratar cálculos biliares); inhibidores de la proteasa usados para tratar HIV, imatinib (usado para tratar leucemia o tumores), colchicina.
- otras drogas que pueden afectar los riñones, tales como los agentes antibacterianos (gentamicina; tobramicina; ciprofloxacina), agentes antifúngicos conteniendo anfotericina B, agentes contra la infección del tracto urinario conteniendo trimetoprima, citostáticos conteniendo melfalan, drogas analgésicas débiles (anti-inflamatorios no esteroides) e inhibidores de la secreción de ácido del tipo de los antagonistas de los receptores H2 de la histamina, tacrolimus, derivados del ácido fíbrico (usados para disminuir los lípidos en sangre)
- Digoxina (usada para tratar problemas cardiacos), inhibidores de la reductasa HMG-CoA (llamadas estatinas), prednisolona, etopósido (usada para tratar cáncer), repaglinida (agente antidiabético oral), inmunosupresores (everolimus, sirolimus) ambriestan y drogas especiales anticancerígenas llamadas antracielinas.



El médico debe controlar la concentración de ciclosporina en la sangre cuando deba iniciar o discontinuar otro tratamiento médico.

La toma de SANDIMMUN® NEORAL con la comida o con los líquidos

No tome SANDIMMUN® NEORAL con pomelo o jugo de pomelo pues puede influir sobre los efectos de SANDIMMUN® NEORAL.

SANDIMMUN® NEORAL y las personas mayores o de edad avanzada

Existe una experiencia limitada con la administración de SANDIMMUN® NEORAL en las personas mayores o de edad avanzada. La función renal deberá controlarse con particular cuidado. Si usted tiene más de 65 años y presenta psoriasis o a dermatitis atópica, sólo deberá recibir tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL en el caso de presentar una enfermedad que provoque discapacidad.

SANDIMMUN® NEORAL y los niños y adolescentes

Existe una experiencia limitada con la administración de SANDIMMUN® NEORAL en los niños. Sin embargo, los niños de un año de edad han recibido SANDIMMUN® NEORAL en dosis estándar sin presentar problemas particulares. En numerosos estudios, los niños han requerido y han tolerado dosis más elevadas de SANDIMMUN® NEORAL por kilogramo (Kg) de peso corporal que aquéllas usadas en los adultos.

Mujeres embarazadas

Comuníquese a su médico si usted está embarazada o si está intentando quedar embarazada. La experiencia con SANDIMMUN® NEORAL en el embarazo es limitada. En general, SANDIMMUN® NEORAL no debe tomarse durante el embarazo. Si fuera necesario para usted tomar esta medicación, su médico examinará detenidamente con usted los beneficios y los riesgos de tomarla durante el embarazo.

Madres en lactancia

Comuníquese a su médico si usted está amamantando. Se recomienda no dar de mamar durante el tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL pues la ciclosporina, el ingrediente activo de SANDIMMUN® NEORAL, pasa a la leche y puede afectar a su bebé.

Información importante acerca de uno de los ingredientes de SANDIMMUN® NEORAL

Para SANDIMMUN® NEORAL en cápsulas de gelatina blanda: este medicamento contiene 11,8 vol. % de etanol (alcohol), es decir hasta 600 mg por dosis que en las indicaciones de trasplante equivalen a 15,2 mililitros (mL) de cerveza, ó 6,4 mL de vino por dosis.

Para SANDIMMUN® NEORAL en solución oral: este medicamento contiene 12,0 vol. % de etanol (alcohol), es decir hasta 600 mg por dosis que en las indicaciones de trasplante equivalen a 14,4 mililitros (mL) de cerveza, ó 6,1 mL de vino por dosis.

El alcohol puede ser dañino en los pacientes alcohólicos, o los que presentan epilepsia, daño cerebral así como en las mujeres embarazadas o que están amamantando.

Cómo debe usarse SANDIMMUN® NEORAL

Por favor siga las instrucciones de su médico cuidadosamente. No se debe exceder la dosis recomendada.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



¿Cuánto debe tomar de SANDIMMUN® NEORAL?

Su médico determinará la dosis correcta de SANDIMMUN® NEORAL para usted de acuerdo a su peso corporal y según sea que usted tome SANDIMMUN® NEORAL después de un trasplante o para el tratamiento de la psoriasis severa, el eczema, la artritis reumatoide, el síndrome nefrótico o por uveítis. Su doctor le dirá con qué frecuencia usted deberá tomar esta medicación.

Si usted ha recibido un trasplante de órgano o de médula ósea la dosis total usualmente se encuentra entre 2 mg/Kg de peso corporal por día y 15 mg/Kg de peso corporal por día dividida en dos dosis. Generalmente, las dosis más elevadas se usan después del trasplante y las dosis más bajas se administran una vez que el trasplante de órgano o de médula ósea se ha estabilizado. Su médico ajustará la dosis de acuerdo a la que sea la ideal para usted. Para poder hacer estos ajustes en las dosis el médico necesitará realizarle algunos análisis de sangre.

Para el tratamiento de la psoriasis severa y el eczema la dosis total usualmente se encuentra entre 2,5 mg/Kg de peso corporal por día y 5 mg/Kg de peso corporal por día dividida en dos dosis.

Para el tratamiento de la artritis reumatoide severa, la dosis total usualmente se encuentra entre 3 mg/Kg de peso corporal por día y 5 mg/Kg de peso corporal por día dividida en dos dosis.

Para el tratamiento del síndrome nefrótico, la dosis total usualmente se encuentra entre 2,5 mg/Kg de peso corporal por día y 5 mg/Kg de peso corporal por día en los adultos y entre 2,5 mg/Kg de peso corporal por día y 6 mg/Kg de peso corporal por día en los niños dividida en dos dosis.

Para el tratamiento de la uveítis endógena, la dosis total usualmente se encuentra entre 5 mg/Kg de peso corporal por día y 7 mg/Kg de peso corporal por día dividida en dos dosis.

Por favor siga estrictamente las instrucciones de su médico y nunca cambie o modifique la dosis por su cuenta, aunque usted se sienta bien.

Si usted estuviera previamente tomando Sandimmun® (ciclosporina) ya sea en cápsulas de gelatina blanda o en forma de solución oral:

SANDIMMUN® NEORAL y SANDIMMUN® contienen ciclosporina como ingrediente activo. Sin embargo, SANDIMMUN® NEORAL constituye una formulación mejorada de la ciclosporina y es, por lo tanto, diferente a SANDIMMUN®. Como consecuencia de esta diferencia, la absorción de la ciclosporina en su sangre debería ser más confiable con SANDIMMUN® NEORAL. Es mucho menos probable que la absorción de la ciclosporina cuando se la administra como SANDIMMUN® NEORAL en forma de cápsulas de gelatina blanda, se encuentre afectada por los alimentos, y por lo tanto los niveles de ciclosporina en su sangre serán más constantes. Este aspecto se cree es de particular importancia en la prevención del rechazo luego del trasplante, especialmente a largo plazo.

Como resultado de una absorción diferente de la ciclosporina, su doctor probablemente deseará controlarlo más de cerca durante un periodo corto luego de cambiar de SANDIMMUN® a SANDIMMUN® NEORAL, para asegurarse que logre alcanzar la dosis ideal para usted. Si su médico lo cambia de SANDIMMUN® a SANDIMMUN® NEORAL, usted no debe volver a tomar SANDIMMUN® a menos que sea su médico quien se lo indique.

Cuando usted cambia de SANDIMMUN® a SANDIMMUN® NEORAL, puede que presente algunos efectos adversos. Si esto sucediera, por favor comuníquelo a su médico o a su farmacéutico pues podría significar que su dosis debe ser reducida. NUNCA reduzca la dosis por su cuenta, a menos que haya sido su médico quien se lo indique.



Si usted fue tratado previamente con otra formulación oral de ciclosporina

Su médico lo estará monitoreando más cercanamente durante un corto período de tiempo en el que cambie de una formulación oral a otra. Cuando Ud cambia de una a otra formulación de ciclosporina, puede llegar a experimentar algunos efectos adversos. Si esto sucede, por favor comuníquelo inmediatamente a su médico o farmacéutico ya que puede significar que su dosis necesita ser ajustada. NUNCA ajuste la dosis Ud mismo, a no ser que un médico se lo haya dicho.

¿Cuándo y cómo se debe tomar SANDIMMUN® NEORAL?

Es importante tomar las dosis de SANDIMMUN® NEORAL a la misma hora cada día, particularmente si usted es un paciente trasplantado. Su dosis diaria debe ser administrada siempre en 2 tomas separadas.

Para SANDIMMUN® NEORAL en cápsulas de gelatina blanda: trague las cápsulas enteras con un vaso con agua.

Para SANDIMMUN® NEORAL en solución oral: por favor lea la sección "Uso inicial de la solución oral de SANDIMMUN® NEORAL".

¿Durante cuánto tiempo se toma SANDIMMUN® NEORAL?

Su médico le dirá durante cuánto tiempo usted necesitará tomar SANDIMMUN® NEORAL, dependiendo de si lo está tomando luego de un trasplante o para el tratamiento de una enfermedad severa de la piel, o de la artritis reumatoide, de la uveítis o del síndrome nefrótico.

Si usted se olvida de tomar SANDIMMUN® NEORAL

Si usted se olvidara de tomar una dosis, debe tomar otra dosis tan pronto se acuerde, a menos que esto ocurriera muy cerca del horario de la dosis siguiente. Luego continúe de la misma forma que antes.

Si usted tomara más SANDIMMUN® NEORAL de lo que debiera

Si usted tomara accidentalmente más cantidad de esta medicación, comuníquelo inmediatamente a su médico, o concurra a la guardia del hospital más cercano. Puede ser necesario que requiera atención médica.

Efectos que se producen cuando se suspende SANDIMMUN® NEORAL

La suspensión del tratamiento con SANDIMMUN® NEORAL puede aumentar el riesgo de rechazo del órgano trasplantado. No suspenda la toma de SANDIMMUN® NEORAL a menos que su médico se lo indique, aunque usted se sienta bien.

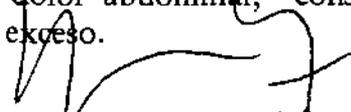
Posibles efectos colaterales

Como todos los medicamentos SANDIMMUN® NEORAL puede producir efectos colaterales en algunas personas.

La dosis de este medicamento necesita ser ajustada cuidadosamente por su médico. Una dosis elevada puede afectar los riñones. Por lo tanto, usted necesita realizar algunos análisis de sangre y visitas al hospital en forma regular, particularmente después del trasplante. Esto le proporcionará la oportunidad de hablar con su médico acerca del tratamiento y mencionar cualquier problema que esté cursando.

Los efectos colaterales muy comunes *pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes*, son: pérdida de apetito; altos niveles de azúcar en sangre; movimientos involuntarios del cuerpo; problemas renales, dolor de cabeza; náusea, vómitos, dolor abdominal; constipación; diarrea; hinchazón de las encías; vello corporal y facial en exceso.

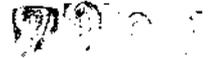
39 -


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL



Los efectos colaterales comunes *pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes*, son:
Bajos niveles de glóbulos blancos, ataques; entumecimiento u hormigueos, , ruborización, úlcera péptica; desórdenes hepáticos, acné, picazón, e hinchazón general.



Los efectos colaterales raros *pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes*, son:
cambios en el ciclo menstrual anormales

Otros efectos colaterales de frecuencia desconocida no pueden ser estimados de la información disponible.

Bajo niveles de glóbulos rojos; bajo niveles de plaquetas en sangre; altos niveles de lípidos en sangre; altos niveles de ácido úrico o potasio en sangre; bajos niveles de magnesio en sangre; desórdenes nerviosos con sensación de confusión o temblor en dedos de la mano y pies; migraña o dolor de cabeza acompañado por nauseas, vomitos y sensibilidad a la luz, inflamación del páncreas con dolor estomacal severo, crecimiento de vello excesivo, dolor o debilidad muscular, espasmo muscular; hinchazón leve en las mamas de los hombres, cansancio, aumento de peso.

Como sucede con otros medicamentos que deprimen el sistema inmunológico, la ciclosporina puede afectar la habilidad de su cuerpo para luchar contra las infecciones y puede producir tumores u otras enfermedades malignas, particularmente en la piel. Si usted experimenta cambios en la visión, pérdida de la coordinación, adormecimiento, pérdida de la memoria, dificultad para hablar o comprender lo que otros dicen, y debilidad muscular, estos pueden ser signos y síntomas de infección del cerebro llamados leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Otro efecto colateral (con frecuencia desconocida): lesión hepática con o sin color amarillento en los ojos o la piel.

Si alguno de estos efectos lo afectara en forma severa, comuníquelo a su médico.

Por favor informe a su médico o farmacéutico si usted notara cualquier otro efecto colateral no mencionado en este prospecto.

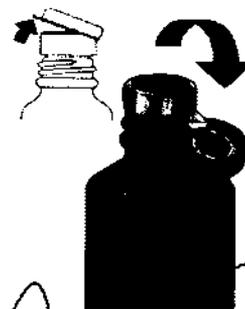
Información adicional incluyendo instrucciones para el uso y manejo de la solución oral de

SANDIMMUN® NEORAL

La solución oral de SANDIMMUN® NEORAL está provista con dos jeringas para la medición de dosis. La jeringa de 1 mL se utiliza para medir dosis menores o iguales a 1 mL (cada graduación de 0,05 mL corresponde a 5 mg de ciclosporina). La jeringa de 4 mL se usa para medir dosis mayores a 1 mL y hasta 4 mL (cada graduación de 0,1 mL corresponde a 10 mg de ciclosporina).

Uso inicial de la solución oral de SANDIMMUN® NEORAL

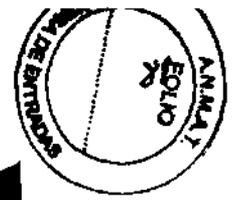
1. Levante la tapa dentro del anillo metálico.



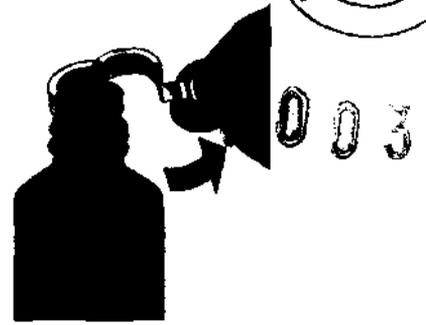
Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

4 - 40 -

ORIGINAL



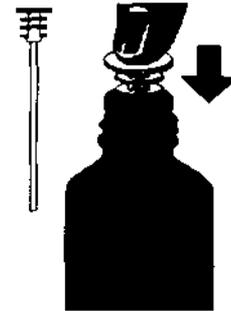
2. Retire completamente el anillo metálico.



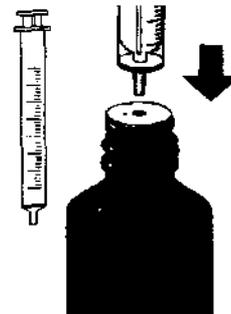
3. Retire el tapón negro y descártelo.



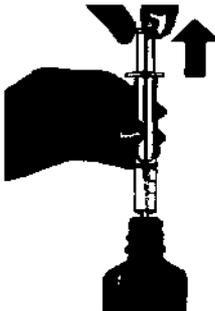
4. Empuje firmemente el tubo con el tapón blanco en el cuello de la botella.



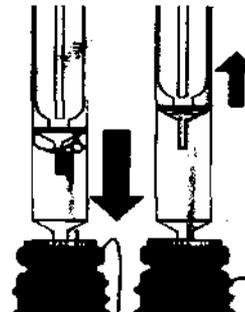
5. Elija la jeringa de acuerdo a la dosis prescrita. Para volúmenes menores o iguales a 1 mL use la jeringa de 1 mL. Para volúmenes mayores a 1 mL utilice la jeringa de 4 mL. Inserte la punta de la jeringa en el tapón blanco.



6. Extraiga el volumen prescrito de la solución [posicione la parte inferior del émbolo que utiliza para enrase (jeringa con punta hacia abajo) frente a la graduación correspondiente al volumen prescrito].



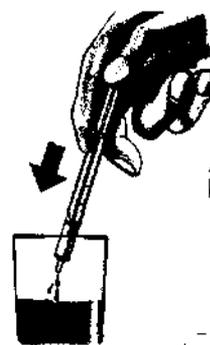
7. Expulse cualquier burbuja de gran tamaño introduciendo y retirando el émbolo unas pocas veces antes de sacar la jeringa de la botella con la dosis prescrita. La presencia de unas pocas burbujas pequeñas no tiene importancia y no afectará la dosis de ninguna forma.



ORIGINAL



8. Expulse la medicina fuera de la jeringa y colóquela en un vaso pequeño con algo de líquido pero no use jugo de pomelo. Evite cualquier contacto entre la jeringa y el líquido del vaso. Este medicamento puede mezclarse justo antes de ser usado. Agite la mezcla y bébala enseguida. Por favor tome la medicación inmediatamente después de prepararla!



7003

9. Después de usar, limpie la jeringa sólo del lado de afuera con un paño seco y vuelva a colocarla en su cubierta. El tapón blanco y el tubo deben dejarse en la botella. Cierre la botella con la tapa que le fue proporcionada.



Uso subsiguiente

Comience en el punto 5.

Si usted tiene alguna pregunta acerca de este medicamento, por favor contacte a su médico o farmacéutico.

PRESENTACIONES

SANDIMMUN® NEORAL Solución bebible, frasco con 50 mL.

SANDIMMUN® NEORAL Cápsulas de 25, 50 y 100 mg, caja con 50 cápsulas.

SANDIMMUN® NEORAL Cápsulas de 10 mg, cajas con 50 y 60 cápsulas.

SANDIMMUN® Concentrado para perfusión, envases con 10 ampollas de 1 y 5 mL de 50 mg/mL.

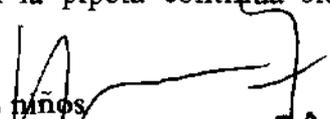
CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Las cápsulas de SANDIMMUN® NEORAL pueden ser almacenadas a temperatura ambiente sin exceder los 25°C. Los aumentos ocasionales de la temperatura hasta 30°C no afectan la calidad del producto.

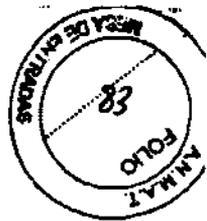
Las cápsulas de SANDIMMUN® NEORAL deben ser conservadas en el blister hasta su uso. Al abrir un blister se aprecia un olor característico. Esto es normal y no significa que haya un defecto en la cápsula.

La solución oral de SANDIMMUN® NEORAL debe ser usada dentro de los 2 meses de apertura del frasco y debe ser almacenada a temperatura entre 15 y 30°C. Se recomienda no almacenar a temperatura inferior a 20°C durante periodos prolongados, dado que contiene componentes oleosos de origen natural que tienden a solidificarse a bajas temperaturas. Por debajo de 20°C puede adquirir aspecto gelatinoso que es reversible a 30°C, si bien pueden aún observarse algunos pequeños copos o un ligero sedimento. Estos fenómenos no afectan la eficacia ni la seguridad del producto y la dosificación con la pipeta continúa siendo precisa.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gta. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL 7003



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 38.362.

® Marca registrada

SANDIMMUN® concentrado para perfusión

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG – Stein, Suiza.

SANDIMMUN NEORAL® cápsulas

Elaborado en: R.P. Scherer GmbH & Co. KG – Elberbach, Alemania.

SANDIMMUN NEORAL®: solución bebible

Elaborado en: Novartis Pharma S.A.S – Huningue, Francia.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC -Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

Ultima revisión: CDS 09/02/12

43 -


Novartis Argentina S.A.
Farm Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado