



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"*  
*"Año del Deber Ciudadano"*

## INFORME TECNICO N° 09 - 2008

### Ciclosporina 50mg capsulas

#### I. DATOS DE LA SOLICITUD:

|  |                              |
|--|------------------------------|
| Alternativas del PNME: <sup>1</sup>                                      | Ciclosporina 100mg/ml        |
| ATC/DCI: <sup>2</sup>  | Ciclosporina 50mg capsulas   |
| DDD: <sup>2</sup>  | -----                        |
| Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: <sup>3</sup> | No está incluido             |
| Fecha de búsqueda bibliográfica:   | Febrero 2008                 |
| Condición(es) clínicas evaluadas:  | Rechazo por trasplante renal |

#### INTRODUCCION:

- Desde 1954, año en que se efectuó el primer trasplante renal con éxito, entre dos hermanos gemelos en EEUU, se han realizado considerables progresos, siendo el trasplante renal, en el momento actual, la modalidad terapéutica de menor coste y que más favorece la calidad de vida del paciente con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT).
- En el mundo desarrollado hay aproximadamente 280 pacientes por millón de habitantes (pmh) con un transplante renal en funcionamiento, cifra que ha aumentado a lo largo de los años noventa. La tasa de transplante es de alrededor de 30 pacientes pmh y entre 30% al 40% de los órganos transplantados provienen de donantes vivos.



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”  
“Año del Deber Ciudadano”*

La supervivencia del injerto más allá de cinco años ha permanecido inalterada desde los años setenta, con una disminución anual promedio de aproximadamente 5%.<sup>9</sup>

- El rechazo es el proceso por el cual el sistema inmune reconoce al órgano trasplantado como extraño, se sensibiliza contra él, y reacciona tratando de destruirlo. Cada vez hay más certeza que la frecuencia, la intensidad y duración de los episodios de rechazo agudo se correlacionan con una mayor incidencia de rechazo crónico y con una menor supervivencia del injerto a largo plazo y va asociado con un incremento de la morbilidad y en el coste de su tratamiento.<sup>7</sup>
- El rechazo (agudo y crónico) es la principal causa de pérdida del injerto siendo el mayor reto del trasplante renal, y es por tanto, de gran importancia conocer el mecanismo patogénico del mismo, su prevención y su tratamiento.<sup>7</sup>
- El objetivo de la inmunosupresión en el trasplante de órganos es la prevención del rechazo del injerto, pero, manteniendo normal la inmunidad no relacionada con el injerto, evitando la morbilidad infecciosa y neoplásica, relacionada con la sobre inmunosupresión.<sup>9</sup>
- Durante los últimos años se han desarrollado agentes inmunosupresores alternativos con la intención de influir en los factores de riesgo de la nefropatía crónica del aloinjerto y, de esta manera, incrementar la supervivencia de los aloinjertos renales. Estos agentes nuevos son medicamentos con capacidad inmunosupresora, entre los que destaca la Ciclosporina, el Tacrolimus, Micofenolato Mofetil, Rapamicina.<sup>9</sup>
- La Ciclosporina ha desempeñado un papel relevante en la inmunosupresión en el trasplante de órganos sólidos, sin embargo la forma de ajuste de la dosis en función de los niveles sanguíneos de la droga es todavía objeto de debate. Su utilización a comienzos de los años 80 en su formulación clásica, solución oleosa, supuso un descenso de la incidencia del rechazo agudo en los primeros meses y una mejoría a corto plazo de la supervivencia del injerto.<sup>11</sup>
- Al principio se administró en dosis fijas, pero pronto se objetivaron dificultades en el enfermo con trasplante renal en distinguir rechazo y nefrotoxicidad por lo que se comenzaron a monitorizar niveles terapéuticos del fármaco. Aunque la monitorización mejoró algo los problemas ocasionados por la administración de dosis fijas, pronto se pudo apreciar que la absorción de la Ciclosporina era muy variable en un mismo individuo y el margen terapéutico era muy estrecho lo que determinaba la aparición frecuente de efectos adversos.<sup>11</sup>



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”  
“Año del Deber Ciudadano”*

- A mitad de los noventa, se pudo disponer de una nueva formulación del fármaco, Ciclosporina en microemulsión, que sustituyó a la formulación clásica.<sup>11</sup>

**FARMACOLOGIA:**

- La ciclosporina es un polipéptido cíclico inmunosupresor compuesto por 11 aminoácidos. Se produce como un metabolito de las especies de hongos *Tolypocladium inflatum* Gams. El mecanismo de acción de la ciclosporina no es totalmente conocido, pero sus acciones parecen ser dependiente de unión a los sitios intracelulares de acción. Debido a su alta lipofilia, la ciclosporina entra en las células con facilidad para acceder al sitio de acción. La proteína intracelular más estrechamente vinculados a la actividad inmunosupresora de la ciclosporina es cyclophilin. Por su unión a cyclophilin, la respuesta antigénica de los linfocitos T helper se inhibe la producción de interleukina-2 y se suprime el interferón-gamma. Además, la producción de los receptores de sitio para interleucina-2 en los linfocitos T es inhibida por la ciclosporina.<sup>2</sup>
- Ciclosporina también se ha demostrado que se une con baja afinidad a la calmodulina. La unión a calmodulina, a altas concentraciones puede interferir con la fosforilación de las proteínas. La importancia del efecto de la ciclosporina sobre calmodulina es controvertida, pero pueden estar relacionados con la toxicidad<sup>2</sup>
- Desde el punto de vista farmacocinético, luego de su administración oral, la absorción de ciclosporina es variable e incompleta. La cantidad absorbida depende del paciente individual, del grupo de pacientes (por ej.: tipo de trasplante), del tiempo transcurrido a partir del trasplante, del flujo biliar y de la condición gastrointestinal. De su formulación oral para microemulsión, la ciclosporina se absorbe más rápidamente que de su formulación convencional. La concentración plasmática máxima ( $T_{m\acute{a}x.}$ ) se presenta entre 1.5 a 2 horas después de la administración oral. La ingestión simultánea de alimentos disminuye el área bajo la curva y la concentración máxima de ciclosporina. La formulación de ciclosporina para administración oral, que de inmediato forma una microemulsión en un medio acuoso, le confiere un aumento de un 30% (rango 20-50%) de su biodisponibilidad, comparada con la correspondiente a la formulación convencional, siendo el área bajo la curva promedio de la formulación para microemulsión un 20% a 50% mayor y la concentración máxima un 40% a 60% mayor. Aunque los valores del área bajo la curva y de la concentración máxima son mayores, las concentraciones mínimas correspondientes a la dosis normalizada son similares a las de las formas convencionales.<sup>2,12</sup>



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”  
“Año del Deber Ciudadano”*

- La dosis inicial de Ciclosporina, es de 10-15 mg/Kg./día, 4-12 horas antes del trasplante. Esta dosis se mantiene durante 1-2 semanas después de la operación y posteriormente se reduce de forma gradual en función de los niveles sanguíneos hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 2-6 mg/kg/día. Cuando la ciclosporina se administra junto a otros inmunosupresores (corticosteroides o como parte de una terapia triple a cuádruplo) pueden usarse dosis más bajas (3 a 6 mg/Kg./día p.o. inicialmente). La conversión de una formulación convencional de ciclosporina a una formulación oral para microemulsión en pacientes trasplantados: la dosis diaria inicial de la formulación para microemulsión debe ser igual a la dosis administrada previamente para la formulación convencional (conversión inicial de dosis 1:1). Luego, la dosis debe ser subsecuentemente ajustada para alcanzar las concentraciones plasmáticas de ciclosporina previas a la conversión. Debido al aumento de la biodisponibilidad de la ciclosporina al cambiar el tratamiento de ciclosporina convencional a la formulación de ciclosporina para microemulsión, las concentraciones sanguíneas mínimas pueden exceder el rango de las que se tienen como objetivo. <sup>2</sup>
- Pérez J. et al, realizaron una meta-análisis cuantitativo donde evalúan la bioequivalencia e intercambio terapéutico de especialidades farmacéuticas: aplicación a ciclosporina en trasplante renal. Seleccionaron entre 1992 y 1999, 6 ensayos clínicos con un diseño en cuadrado latino no replicado y 4 ensayos clínicos con un diseño secuencial. La bioequivalencia de Sandimmun Neoral (ciclosporina emulsificada) frente a Sandimmuns (ciclosporina) es, en promedio, 1.327 (IC90% 1.311 a 1.344) para la transformación logarítmica del área bajo la curva, 1.663 (IC90%: 1.635 a 1.692) para la concentración máxima ( $C_{max}$ ) y 0.559 horas (IC 90% 0.544 a 0.574 horas) para el tiempo máximo ( $T_{max}$ ). Para estos tres indicadores farmacocinéticos existían diferencias estadísticamente significativas. La bioequivalencia relativa, cuantificada con la transformación logarítmica del área bajo la curva y la concentración máxima, disminuye significativamente con el tiempo post-trasplante. Este meta-análisis concluye que las formas farmacéuticas de Sandimmun Neoral y Sandimmun no son bioequivalentes. <sup>10</sup>
- Kulkarni R, et al. en un estudio cruzado randomizado se evaluó la bioequivalencia de dos formas de dosificación oral de la ciclosporina A \* solución oral y cápsulas de gelatina blanda en 18 adultos varones sanos. Ambos productos se administraron en dosis única y se tomaron muestras de sangre venosa en serie, se realizó en el tiempo 0 (antes de la administración) y en el 1, 1,5, 2,2.5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 8 y 12 horas Después de la administración. La media ( $\pm$  sd)  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  y AUC<sub>0-12</sub> fueron 858,06  $\pm$  230,02 ng / ml, 1,42  $\pm$  0,46 horas y 2995,78  $\pm$  591,08 ng.hr.ml<sup>-1</sup>, respectivamente, para la solución oral y de 792,94  $\pm$  222,96 ng / ml, 2,09  $\pm$  0,32 horas y 3266,71  $\pm$  812,75 ng.hr.ml<sup>-1</sup>, respectivamente, para las cápsulas de gelatina blanda. Los resultados muestran que la concentración máxima ( $C_{max}$ ) no es estadísticamente significativa, en cuanto al tiempo máximo ( $T_{max}$ ) la diferencia apenas pierde

4



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”  
“Año del Deber Ciudadano”*

significación estadística en el 5% y en el área bajo la curva (AUC) la diferencia no fue estadísticamente significativa. En conclusión la formulación de capsula blanda gel de Ciclosporina A es bioequivalente a la solución oral <sup>13</sup>

- Kovarik et al realizaon un estudio randomizado, abierto para comparar la bioequivalencia de cápsulas de gelatina blanda y solución oral de una nueva formulación de Ciclosporina en 24 varones voluntarios sanos , se administraron tres tratamientos; una cápsula blanda de Ciclosporina , una solución oral en ayunas y la solución oral mezclado con jugo de naranja, se obtuvieron muestras de sangre venosa después de 48 horas de la administración para medir la ciclosporina en sangre por radioinmunoensayo monoclonal específico. Para los tres tratamientos la media de la Cmax en sangre fue de aproximadamente 1100ng/ml se llegó a cerca de 1.3horas (tmax) después de la administración y el área bajo la curva AUC fue de 4700ng.hr/ml. Las dos formas de dosificación oral de la nueva formulación de Ciclosporina microemulsión se puede intercambiar sin necesidad de ajuste de dosis. <sup>14</sup>

## **ANALISIS DE COSTOS**

- Al realizar el cálculo de costo/tratamiento de mantenimiento de un inmunosupresor en profilaxis de rechazo de trasplante renal, en un adulto de 60 Kg de peso, se observa:

| <b>Medicamento</b>         | <b>Dosis (mg/Kg/d)</b> | <b>Dosis diaria mg</b> | <b>Costo unidad S/.</b> | <b>Unidad/día</b> | <b>Costo Total/día S/.</b> | <b>Diferencia de costos S/.</b> |
|----------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|----------------------------|---------------------------------|
| Ciclosporina 50mg capsulas | 2 – 6                  | 300**                  | 4.50                    | 6 cap             | 27.00                      |                                 |
| Ciclosporina 100mg/ml sol. | 2 – 6                  | 300**                  | 455.10                  | 3 ml              | 27.31                      | -0.31                           |

\*Dosis en un paciente con un paciente con 60kg de peso

\*\* Dosis máxima 5mg/Kg./d

- En éste análisis se muestra que la diferencia de costos de las formas farmacéuticas Ciclosporina capsulas y Ciclosporina solución oral para el tratamiento de mantenimiento en un paciente con trasplante renal para un día es de S/.0.31, en 30 días es S/.9.30 y en 365 días S/.113.15.



MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”  
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

## CONCLUSIONES

- La Ciclosporina es un agente inmunosupresor que previene el rechazo del órgano trasplantado al impedir la activación y proliferación de los linfocitos T, mediante la inhibición específica de la síntesis de linfocinas.
- Existen dos tipos de formulaciones farmacéuticas de Ciclosporina por vía oral; solución oleosa y microemulsión, la microemulsión es una formulación modificada a partir de la Ciclosporina oleosa y diferente desde el punto de vista farmacocinético, es decir no son bioequivalentes.
- De acuerdo a la información revisada, las formas farmacéuticas en capsulas y solución oral son bioequivalentes
- Según la información disponible de la Administración de drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Ciclosporina por vía oral se encuentra aprobada para el tratamiento y profilaxis de rechazo del trasplante renal en adultos y niños.
- Ciclosporina en la presentación de 50mg capsulas no se encuentra considerado en la Lista Modelo de Medicamentos esenciales de la OMS, pero si la presentación de 25mg en capsulas. En el Petitorio Nacional de Medicamentos esenciales vigente no considera la presentación de 50 mg capsula. Sin embargo, se considera la presentación de Ciclosporina 50mg/ml inyectable y Ciclosporina 100mg/ml solución oral.
- Según la información obtenida del PERUDIS, Ciclosporina 50 mg capsula cuenta con 08 registros sanitarios vigentes.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Ciclosporina 50 mg capsula, **se encuentra justificada**, única y exclusivamente en pacientes que no toleran la solución oral.

## II. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. 2005.
2. Drugdex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en enero 2007.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS



**MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE  
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”  
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

4. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio de Precios de Medicamentos. Actualizado al 31 de Diciembre 2007.
5. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>
6. WHO collaborating centre for Drug Static Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2006. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>.
7. AHFS Drug Information, Chapter Immunosuppressive. Access for Metropolitan New York Library Council.
8. World Health Organization 2007. Who Essential Drug List N° 15. Medicamentos Esenciales 15 th edición (Marzo 2007).
9. Webster AC, Playford EG, Higgins G, Chapman JR, Craig J. Antagonistas del receptor de interleuquina 2 para los receptores de un trasplante renal.( Revisión Cochrane traducida). En : La Biblioteca Cochrane plus 2007 número 4.
10. Pérez J, Porta B, Jiménez N. Bioequivalencia e intercambio terapéutico de especialidades farmacéuticas: aplicación a Ciclosporina en trasplante renal. Nefrología Vol XXIII. Número 1. 2003
11. Marcén R. Villafruela J. Monitorización de la dosis de Ciclosporina en trasplante renal: C2 versus CO. Nefrología. Vol. XXV. Número 2 . 2005
12. Castañeda G, Palma J. Conceptos y precisiones sobre la biodisponibilidad oral de ciclosporina. Gac Méd Méx Vol.138 N° 5, 2002
13. Kulkarni R. et al. Relative Bioavailability of two Oral dosage forms of Cyclosporine A. Department of Pharmacology, M.G.M. Medical College.1999
14. Kovarik JM. Mueller EA. Johnston A. Hitzzenberger G. Kutz K. Bioequivalence of soft gelatine capsules and oral solution of a new cyclosporine formulation. Pharmacotherapy 1993, Nov- Dec; 13(6): 613-7.

04 de Marzo 2008

SVL/JGM/jgm