

## REMI-Nº 4 (Ciclosporina. Miastenia gravis).

### INTRODUCCIÓN PLANTEAMIENTO DE LA SITUACIÓN ACTUAL

#### 1.- OBJETO DE ESTE RESUMEN

El objeto de este resumen es aportar unas recomendaciones de ayuda para el visado de inspección de ciclosporina en el tratamiento crónico de la miastenia gravis (MG), no autorizada oficialmente para esta indicación por la AGEMED/EMEA. Se pretende facilitar y regular la prescripción, visado y dispensación de éste principio activo en el ámbito comunitario a través de los circuitos habituales.

#### 2.- RESUMEN DE LA FICHA TÉCNICA DE LA CICLOSPORINA

<b>CICLOSPORINA:</b> Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la calcineurina (código ATC L04AD01)	
Presentaciones	Ciclosporina 100 mg/ml solución oral Ciclosporina 25 mg capsulas blandas Ciclosporina 50 mg capsulas blandas Ciclosporina 100 mg capsulas blandas
Indicaciones autorizadas en España	Prevenición del rechazo en los trasplantes alogénicos de riñón, hígado, corazón, corazón-pulmón, pulmón y páncreas y tratamiento del rechazo de trasplantes en pacientes que previamente han recibido otros agentes inmunosupresores. Prevenición del rechazo en el trasplante de médula ósea. Profilaxis y tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH). Enfermedades autoinmunes como uveítis intermedia o posterior no infecciosa, refractaria, activa con riesgo de pérdida de visión y uveítis de la enfermedad de Behçet, psoriasis severa en placas, síndrome nefrótico secundario a nefropatía de cambios mínimos, glomerulosclerosis focal y segmentaria o glomerulonefritis membranosa, artritis reumatoide activa severa y dermatitis atópica severa.
Farmacocinética	La administración de Sandimmun Neoral (ciclosporina para microemulsión) en comparación con ciclosporina convencional proporciona una mayor relación lineal entre la ciclosporina en sangre y la dosis administrada además de un perfil de absorción más uniforme y una menor influencia de la ingesta concomitante de alimentos. Se distribuye en gran parte fuera del compartimento sanguíneo. La biotransformación da lugar a la formación de unos 15 metabolitos y la eliminación se realiza principalmente por vía biliar.
Posología	Para conseguir la dosificación más adecuada de este fármaco, es preciso monitorizar rutinariamente los niveles en sangre. La dosis diaria deberá ser administrada siempre repartida en dos dosis. <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Trasplante de órganos:</u> dosis inicial 10-15 mg/kg/día durante las 12 horas antes del trasplante, mantenimiento de dosis 1-2 semanas después de la operación y reducción gradual hasta dosis de mantenimiento de 2-6 mg/kg/día.</li> <li>- <u>Trasplante de médula ósea:</u> dosis inicial de 12-15 mg/kg/día un día antes del trasplante y dosis de mantenimiento de 12,5 mg/kg/día durante al menos de 3-6 meses.</li> <li>- <u>Uveítis endógena:</u> dosis de 5 mg/kg/día, podrá aumentarse hasta 7 mg/kg/día en casos refractarios durante un tiempo limitado.</li> <li>- <u>Psoriasis:</u> dosis inicial 2,5 mg/kg/día, si no mejoría, aumentar dosis hasta un máximo 5 mg/kg/día y si no hay respuesta en 6 semanas suspender tratamiento.</li> <li>- <u>Síndrome nefrótico:</u> dosis inicial 5 mg/kg/día en adultos y 6 mg/kg/día en niños con función renal normal. Si alteración de la función renal, dosis inicial sin sobrepasar 2,5 mg/kg/día. Si no se observa eficacia a los 3 meses, suspender tratamiento.</li> <li>- <u>Artritis reumatoide:</u> dosis de 3 mg/kg/día durante las 6 primeras semanas, si no hay efecto suficiente aumentar hasta un máximo de 5 mg/kg/día. Si no hay respuesta a los 6 meses, suspender tratamiento.</li> </ul>

	<p>- <u>Dermatitis atópica</u>: Dosis recomendada 2,5 - 5mg/kg/día. Si al mes, a dosis máxima de 5 mg/kg/día no hay respuesta, retirar el tratamiento.</p> <p><u>Embarazo</u>: la experiencia con Sandimmun Neoral es limitada. Mujeres embarazadas en tratamiento inmunosupresor después del trasplante, tienen un riesgo de parto prematuro.</p> <p><u>Lactancia</u>: la ciclosporina pasa a la leche materna, se recomienda suspender lactancia</p>
Contraindicaciones	<p>- Pacientes con enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, psoriasis, síndrome nefrótico, uveítis endógena, dermatitis atópica) con alteración de la función renal (excepto proteinuria en pacientes con síndrome nefrótico), o hipertensión no controlada.</p> <p>- Pacientes con psoriasis que están recibiendo otros inmunosupresores, PUVA, UVB, coal tar y radioterapia.</p>
Principales interacciones	<p><u>Fármacos que descienden los niveles de ciclosporina</u>:</p> <p>- Barbitúricos, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína; nafcilina, sulfadimidina i.v.; rifampicina, hypericum perforatum, ticlopidina, sulfonpirazona, descienden el nivel de ciclosporina.</p> <p><u>Fármacos que incrementan los niveles de ciclosporina</u>:</p> <p>- Antibióticos macrólidos, ketoconazol, fluconazol, itraconazol, diltiazem, nicardipino, verapamilo; metoclopramida; contraceptivos orales; metilprednisolona (dosis elevada); alopurinol; amiodarona; colchicina; aumentan los niveles de ciclosporina.</p> <p>En pacientes trasplantados se requieren determinaciones frecuentes de los niveles de ciclosporina, ajustándose la dosis, si es necesario, particularmente durante la introducción o retirada del fármaco coadministrado.</p>
Efectos adversos principales	<p>Las reacciones adversas asociadas a la ciclosporina son dosis dependiente y responden a la reducción de la dosis</p> <p>- <u>Muy frecuentes (&gt;1/10)</u>: Hiperlipidemia, temblor, cefalea incluyendo migraña, hipertensión y disfunción renal.</p> <p>- <u>Frecuentes (≥1/100)</u>: Anorexia, hiperuricemia, hipercaliemia, hipomagnesemia, parestesia, náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival, función hepática anormal, hipertricosis, calambres musculares, mialgia y fatiga.</p> <p>- <u>Poco frecuente (≥1/1.000)</u>: Anemia, trombocitopenia, signos de encefalopatía tales como convulsiones, confusión, desorientación, capacidad de respuesta disminuida, agitación, insomnio, alteraciones de la visión, ceguera cortical, coma, paresia, ataxia cerebelar, erupción cutánea alérgica, edema y aumento de peso.</p>

En general, para cualquier inmunosupresor (incluidos los glucocorticoides) los efectos adversos son dependientes de la dosis y de la duración.

Son contraindicaciones y precauciones comunes a todos los inmunosupresores (incluidos los glucocorticoides) las siguientes situaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Mujeres embarazadas o en período de lactancia. Síndromes de inmunodeficiencia clínica o analíticamente evidentes. Administración conjunta de vacunas atenuadas de organismos vivos. Pacientes que están recibiendo otros inmunosupresores o radioterapia.

### 3.- SITUACIÓN ACTUAL DEL MEDICAMENTO EN LA COMUNITAT VALENCIANA

Durante el año 2012 se han prescrito en la Comunidad Valenciana un total de 5.637 tratamientos con ciclosporina, para un total de 2075 pacientes:

1. En 2.200 de ellos el diagnóstico que consta en la prescripción no se corresponde con ninguna de las indicaciones autorizadas en la ficha técnica, lo que supone un 39.03% de prescripciones fuera de indicación.
2. El diagnóstico de miastenia gravis consta en 58, que supone un 1.03% del total de prescripciones y un 2.64% de las prescripciones fuera de indicación.

La presentación más prescrita fue ciclosporina 50 mg 30 cápsulas.

#### 4.- PROBLEMA DE SALUD.

La MG es un trastorno autoinmune causado por la producción de anticuerpos frente a los receptores de acetilcolina postsinápticos de la unión neuromuscular, provocando el bloqueo de la transmisión de impulsos nerviosos hacia los músculos. Aproximadamente una persona cada 10.000 a 50.000 presenta esta patología cada año y su prevalencia es de alrededor de 60 casos por millón<sup>2-3</sup>.

La característica clínica distintiva de la MG es la debilidad muscular. Se distinguen hasta cuatro grupos según los síntomas:

- Grupo 1. MG ocular (restringida a la musculatura de los ojos).
- Grupo 2. MG generalizada, tanto leve (IIA) como moderada (IIB).
- Grupo 3. MG severa y de presentación aguda, con afectación respiratoria.
- Grupo 4. MG crónica, con implicación de la musculatura pélvica y de miembros inferiores.

#### Tratamiento de la MG

1. Tratamiento sintomático: Inhibidores de la colinesterasa (o anticolinesterásicos)
2. Inmunoterapia
  - a. Crónica: Corticoides e inmunosupresores.
  - b. Rápida/aguda: Plasmaféresis, Inmunoglobulinas intravenosas.
3. Cirugía: timentomía.

#### Tratamiento con inmunosupresores en la MG

En general, se puede incluir la inmunoterapia si se cumple para un paciente:

- Alcanza dosis máximas de anticolinesterásicos.
- No mejora de sus síntomas de MG (no respuesta adecuada). Aunque no hay una definición clara, en general se considera una RESPUESTA ADECUADA la ausencia de fatigabilidad muscular de forma que el paciente pueda desempeñar sus tareas habituales (actividades básicas de la vida diaria y actividad laboral).
- Presenta efectos adversos con anticolinesterásicos y/o glucocorticoides.

En concreto se podrá emplear el inmunosupresor ciclosporina en las formas graves\*\* de enfermedades inmunitarias (como es el caso de la MG) cuando<sup>4</sup>:

- La alternativa para reducir la dosis de esteroides en pacientes que no toleran o no responden a azatioprina
- No puedan tratarse adecuadamente con corticoesteroides o azatioprina
- Pacientes NO respondedores: sin cambios o con empeoramiento (empeoramiento de más del 60% en la escala) en la escala numérica de la fuerza y la resistencia muscular para la evaluación clínica de la MG. Escala con cuatro niveles de discapacidad: ocular, generalizada, bulbar y respiratoria. Se compararán las puntuaciones totales de la escala antes y después del tratamiento.
- No haya respuesta a los corticosteroides solos.
- Fracaso de los inhibidores de la colinesterasa en el control de la MG generalizada grave.

\*\***GRAVEDAD**<sup>5</sup> definida por la persistencia de al menos uno de los siguientes criterios a pesar del tratamiento con inhibidores de la colinesterasa y la corrección de eventuales factores agravantes: empeoramiento de la deglución, insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, déficit funcional que causa incapacidad laboral o importante disminución de la actividad cotidiana durante al menos 1 mes.

#### 5.- FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

##### Evidencia del uso de inmunosupresores en MG

Actualmente en base a la evidencia científica existente es difícil establecer conclusiones clínicas útiles

respecto al tratamiento inmunosupresor en la miastenia gravis.

La falta de conclusiones útiles es debida al pequeño número de ensayos controlados aleatorios (además se trata de ensayos con diferentes diseño, en poblaciones pequeñas y con frecuencia a corto plazo), a que no existen pruebas claras de un beneficio para ninguno de los fármacos inmunosupresores usados más comúnmente (azatioprina, mofetilmicofenolato, tacrolimus como monoterapia o en combinación con corticosteroides con o sin otras terapias).

#### Resumen de la evidencia del uso de ciclosporina en el tratamiento de la MG<sup>6-11</sup>

Para la MG generalizada, las pruebas limitadas de ECAs pequeños indican que la ciclosporina, como monoterapia o con corticosteroides, o la ciclofosfamida con corticosteroides, mejora significativamente la MG.

La mejoría clínica se obtiene aproximadamente a 1 ó 2 meses de haber iniciado el tratamiento y la máxima alrededor de 3 ó 4 meses.

Requiere control hematológico y evaluación de la función renal: nefrotoxicidad e hipertensión.

Asociado a corticoides reduce las dosis de éstos últimos.

Antes de comenzar el tratamiento, los pacientes con MG se deben clasificar en función de si hay una afectación ocular o generalizada, un inicio precoz o tardío y de la existencia de anticuerpos positivos frente al receptor de acetilcolina o positivos frente a la tirosina cinasa específica del músculo (MuSK). También se debe tener en cuenta si se trata o no de una exacerbación aguda de MG o no.

La mayoría de pacientes necesitan añadir inmunosupresores al tratamiento sintomático con anticolinesterásicos.

### CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y VISADO DE INSPECCIÓN:

#### 1.- SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

Se utiliza ciclosporina, sola o en combinación con corticoides:

- Con fracaso de los inhibidores de la colinesterasa (a dosis máximas) para el control de la MG (específicamente en la MG GENERALIZADA GRAVE y en la MG BULBAR lentamente progresiva).
- Cuando no pueda utilizarse azatioprina, presente toxicidad o la respuesta haya sido insuficiente.
- En los casos en que la dosis y la duración prolongada del tratamiento con CORTICOSTEROIDES que se necesita administrar produzca EFECTOS ADVERSOS GRAVES.
- En los casos que no responden al tratamiento únicamente con corticoides o pacientes NO RESPONDEDORES (sin cambios o con empeoramiento de más del 60% en la escala numérica de la fuerza y la resistencia muscular para la evaluación clínica de la MG; escala con cuatro niveles de discapacidad: ocular, generalizada, bulbar y respiratoria; se compararán las puntuaciones totales de la escala antes y después del tratamiento).

#### 2.- POSOLOGÍA DE CICLOSPORINA EN MIASTENIA GRAVIS:

La dosis y la duración del tratamiento variarán de acuerdo con la enfermedad, su gravedad y la respuesta clínica obtenida. Esta puede no ser evidente hasta después de algunos días e incluso semanas o meses de iniciarse el tratamiento. La dosis deberá ser administrada siempre repartida en dos dosis. Las cápsulas deberán tragarse enteras.

Dosis: 3-5 mg/kg/día dividida en dos dosis

#### 3.- DURACIÓN DEL TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO Y RETIRADA

No existe una duración del tratamiento con ciclosporina determinada a priori, por lo que la misma vendrá dada por la respuesta clínica y la posible aparición de efectos adversos.

La respuesta clínica se valorará comparativamente (antes y después de comenzar el tratamiento) con la escala numérica de la fuerza y la resistencia muscular para la evaluación clínica de la MG.

El tratamiento se retirará si aparecen efectos adversos que así lo requieran o si la respuesta clínica no es buena.

#### PRECAUCIONES

Los pacientes que están recibiendo un tratamiento inmunosupresor, tienen un elevado riesgo para desarrollar linfomas u otro tipo de tumores, principalmente cáncer de piel (melanoma y otros). También aumenta el riesgo de infecciones.

#### CONTROLES y SEGUIMIENTO A REALIZAR

Las concentraciones séricas de ciclosporina deben medirse mensualmente (el objetivo es una concentración de 200 a 300 ng/mL), así como la determinación de electrolitos séricos, magnesio y evaluación de la función renal. En general, la creatinina sérica no debe aumentar 1 a 1,5 veces el nivel previo al tratamiento.

#### **4.- DETALLES ADICIONALES EN LA SOLICITUD DEL VISADO DE INSPECCIÓN**

El control del paciente corresponde a un facultativo especialista en neurología, por lo que tanto las prescripciones iniciales como las sucesivas para poder ser autorizadas deberán cumplir dicho requisito.

El informe clínico que el facultativo prescriptor debe remitir a inspección debe documentar los siguientes datos:

- Diagnóstico (tipo de MG) y evolución clínica (anamnesis), constando posibles brotes y tratamientos previos.
- Empleo de anticolinesterásicos, tiempo y dosis de uso, resultados obtenidos de efectividad y de tolerancia.
- Si se pretende utilizar ciclosporina en monoterapia o asociados con corticoides.
- Historia farmacoterapéutica completa, descartando que el paciente toma medicamentos que potencialmente causan o agravan los cuadros miasténicos.
  - a. Antibióticos aminoglucósidos, quinolonas, ampicilina, macrólidos, colistina, tetraciclinas.
  - b. Gabapentina, fenitoína
  - c. Beta-bloqueantes, antagonistas del calcio, verapamilo
  - d. Antiarrítmicos: propafenona, procainamida.
  - e. Metocarbamol
  - f. Toxina botulínica.
  - g. Fenotiazinas, clorpromazina, litio.
  - h. Diuréticos.
  - i. Estatinas
  - j. Anticonceptivos.
  - k. Antirretrovirales.
  - l. Interferona alfa.
  - m. Oxitocina.

El diagnóstico afectado, según la CIE-9MC es:

358.0 Miastenia grave

#### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Ficha técnica Sandimmun neoral®. Disponible en:  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

2. Punga AR. Myasthenia gravis: new insights into the effect of MuSK antibodies and acetylcholinesterase inhibitors. En Huang FP. Autoimmune disorders. Current concepts and advances from bedside to mechanistic insights. Rijeka (Croatia) 2011. InTech.
3. Vincent A. Myasthenia Gravis. *Lancet* 2001;357(9274):2122-8.
4. García-Zenón T, Villalobos-Silva JA, Rodríguez-Hinojosa H. Miastenia gravis: caso clínico y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex* 2011;27(3):299-309.
5. Gilhus NE, Owe JF, Hoff JM, Romi F, Skeie GO, Aarli JA. Myasthenia gravis: a review of available treatment approaches. *Autoimmune Dis.* 2011; Article ID 847393, 6 pages. doi: 10.4061/2011/847393.
6. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Agentes inmunosupresores para la miastenia gravis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
7. A. Jani-Acsadi and R. P. Lisak, Myasthenia gravis. *Current Treatment Options in Neurology* 2010;12(3): 231–243.
8. Kumar and H. J. Kaminski. Treatment of myasthenia gravis. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2011;11:89–96.
9. B. M. Conti-Fine, M. Milani and H. J. Kaminski. Myasthenia gravis: past, present, and future. *Journal of Clinical Investigation* 2006;116(11):2843–2854.
10. Benatar M, Kaminski H. Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD005081. DOI: 10.1002/14651858.CD005081.pub3.
11. Sathasivam S. Current and emerging treatments for the management of myasthenia gravis. *Ther Clin Risk Manag.* 2011;7:313-23. doi: 10.2147/TCRM.S14015.



ANEXO: FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE. CICLOSPORINA en MG.

De acuerdo a la revisión de Gilhus y colaboradores (Gilhus 2011), antes de comenzar el tratamiento en los pacientes con MG se les debe clasificar, pues su respuesta terapéutica es diferente, en función de si hay una afectación ocular o generalizada, un inicio precoz o tardío y de si hay anticuerpos positivos frente al receptor de acetilcolina o positivos frente a la tirosina cinasa específica del músculo (MuSK). También se debe tener en cuenta si se trata o no de una exacerbación aguda de MG o no. Estos autores defienden que la mayoría de pacientes necesitan añadir al tratamiento sintomático (con anticolinesterásicos) inmunosupresores, siendo de estos los de primera línea prednisona/prednisolona con o sin azatioprina [Van Sonderen A 2013; Jani-Acsadi 2010; V. Kumar 2011; Conti-Fine 2006]<sup>5</sup>.

Un metanálisis de ciclosporina versus placebo de dos ensayos, uno como monoterapia y el otro con corticosteroides mostró mejoría en los participantes del grupo de ciclosporina en comparación con los del grupo de placebo, con una tasa relativa de mejoría de 2,44 ([IC] del 95%: 1,13 a 5,27).

Los dos ensayos de ciclosporina eran los únicos estudios con datos para el análisis de las medidas de evaluación primarias (Tindall 1987; Tindall 1993). En ambos, los resultados de la QMG a seis meses sugirieron que la ciclosporina mejora la MG significativamente comparada con el placebo. Esta conclusión fue apoyada por el metanálisis, sin embargo, no queda clara la validez de este metanálisis. Los ensayos de ciclosporina tenían diferentes diseños, ciclosporina versus placebo (Tindall 1987) y ciclosporina más prednisolona versus prednisolona más placebo (Tindall 1993). Es posible que los corticosteroides afectaran los resultados del segundo ensayo, y así alteraran el metanálisis e impidieran un análisis apropiado de la eficacia absoluta de la ciclosporina como monoterapia<sup>6</sup>.