MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrNEORAL[MD]

(cyclosporine en capsule pour microémulsion)

(cyclosporine en solution orale pour microémulsion)

Capsules, 10, 25, 50 et 100 mg et utilisation par voie orale

Solution, 100 mg/mL et utilisation par voie orale

PrSANDIMMUNE[MD] I.V.

(cyclosporine pour injection)

Concentré pour solution pour perfusion, 50 mg/mL et intraveineuse

Immunosuppresseur

Code ATC L04A D01

Novartis Pharma Canada inc.
385, boul. Bouchard
Dorval, Québec H9S 1A9
www.novartis.ca

Date de l'autorisation initiale :
NEORAL : 13 janvier 1995
SANDIMMUNE : 23 mars 1984
Date de révision : 26 août 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 262145

NEORAL et SANDIMMUNE sont des marques déposées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Sans objet

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 5

1.2 Personnes âgées 5

2 CONTRE-INDICATIONS 5

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 6

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 7

4.4 Administration 12

5 SURDOSAGE 14

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 14

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 15

7.1 Populations particulières 25

7.1.1 Femmes enceintes 25

7.1.2 Femmes qui allaitent ..... **Error! Bookmark not defined.**

7.1.3 Enfants 26

7.1.4 Personnes âgées 27

7.1.5 Insuffisance rénale 27

7.1.6 Insuffisance hépatique 28

8 EFFETS INDÉSIRABLES 28

8.1 Aperçu des effets indésirables 28

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques 30

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 35
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 36
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 36
9.4 Interactions médicament-médicament 39
9.5 Interactions médicament-aliment 42
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 42
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 43
10.1 Mode d'action 43
10.2 Pharmacodynamie 44
10.3 Pharmacocinétique 47
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 50
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 52
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 52
14 ÉTUDES CLINIQUES 53
14.1 Études cliniques par indication 53
14.1.1 Patients greffés 53
14.1.2 Patients non greffés 59
15 MICROBIOLOGIE 63
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 63
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 69

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Transplantation d'organes

Les capsules et la solution orale NEORAL et SANDIMMUNE I.V. (cyclosporine) sont indiquées dans la prévention du rejet du greffon à la suite d'une transplantation d'organe et dans le traitement du rejet chez des patients ayant déjà reçu d'autres agents immunosuppressifs.

Greffe de moelle osseuse

Les capsules et la solution orale NEORAL et SANDIMMUNE I.V. (cyclosporine) sont indiquées dans la prévention du rejet du greffon à la suite d'une greffe de moelle osseuse et dans la prévention ou le traitement de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH).

Psoriasis

Les capsules et la solution orale NEORAL (cyclosporine) sont indiquées chez les personnes atteintes de psoriasis grave, lorsque les traitements traditionnels se révèlent inefficaces ou inadéquats.

Polyarthrite rhumatoïde

Les capsules et la solution orale NEORAL (cyclosporine) sont également indiquées chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde évolutive grave, lorsque les agents antirhumatismaux à action lente se révèlent inadéquats ou inefficaces.

Syndrome néphrotique

Les capsules et la solution orale NEORAL (cyclosporine) sont indiquées chez les adultes et les enfants souffrant d'un syndrome néphrotique stéroïdodépendant ou réfractaire aux stéroïdes attribuable à une glomérulopathie, comme une néphropathie à lésions minimes, une hyalinose segmentaire et focale ou une glomérulonéphrite extramembraneuse. On peut également utiliser NEORAL pour déclencher une rémission ou en assurer le maintien. De même, NEORAL peut être employé pour maintenir une rémission consécutive à l'administration de stéroïdes, ce qui pourrait permettre le retrait de ces médicaments ou du moins une réduction des doses de ceux-ci.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de NEORAL n'ont pas été établies chez les enfants (< 18 ans) atteints de polyarthrite rhumatoïde juvénile ou de psoriasis.

NEORAL n'est pas recommandé chez les enfants pour des indications non liées à la prévention du rejet du greffon autres que le syndrome néphrotique. Les profils des effets indésirables établis chez les enfants sont comparables à ceux observés chez les adultes (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et 8 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) :

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir 7.1.4 **Personnes âgées**).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à la cyclosporine ou à l'un de ces excipients. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE** de la monographie du produit.
- NEORAL est également contre-indiqué dans le traitement du psoriasis et de la polyarthrite rhumatoïde chez les patients présentant les problèmes suivants : fonction rénale anormale, hypertension non maîtrisée, affection maligne (sauf un cancer de la peau sans mélanome), infection non jugulée, immunodéficience primaire ou secondaire, à l'exception des maladies auto-immunes.
- L'administration concomitante de cyclosporine et de bosentan est contre-indiquée.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

NEORAL et SANDIMMUNE I.V (cyclosporine) ne doivent être prescrits que par les spécialistes du traitement immunosuppressif et de la transplantation d'organes. Les patients qui reçoivent ce médicament doivent être traités dans des centres dûment pourvus de spécialistes de la transplantation d'organes et du traitement immunosuppressif et munis de laboratoires permettant la surveillance des concentrations de cyclosporine. La surveillance des concentrations plasmatiques de cyclosporine facilite le traitement du patient. Le dosage radio-immunologique a été la méthode la plus utilisée au cours des essais cliniques.

Le médecin qui assure le suivi à long terme doit recevoir du centre de transplantation tous les renseignements nécessaires sur le patient, soit la posologie recommandée de NEORAL, les concentrations minimales de cyclosporine et la fréquence de détermination de ces concentrations. Lorsqu'il désire modifier la dose, le médecin traitant doit consulter le centre de transplantation afin de s'assurer que la toxicité est réduite au minimum et que le niveau d'immunosuppression maintenu est approprié. L'immunosuppression peut mener à une prédisposition accrue aux infections et à la possibilité de formation d'un lymphome.

Psoriasis/polyarthrite rhumatoïde/syndrome néphrotique : Les patients recevant NEORAL doivent obligatoirement faire l'objet d'une étroite surveillance. Seuls les médecins qui connaissent bien NEORAL doivent le prescrire pour traiter le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde et le syndrome néphrotique.

Les patients atteints de psoriasis et ayant déjà reçu une PUVAthérapie ou, dans une moindre mesure, un traitement par le méthotrexate ou d'autres immunosuppresseurs ou encore les rayons UVB, le goudron de houille ou la radiothérapie présentent un risque accru d'affections malignes de la peau en prenant de la cyclosporine.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La posologie des capsules et de la solution orale NEORAL et de SANDIMMUNE I.V. figure ci-après à titre indicatif seulement. Le taux sanguin de cyclosporine doit être vérifié régulièrement; on peut le mesurer au moyen de la méthode de dosage radio-immunologique faisant appel à des anticorps monoclonaux.

La surveillance systématique des concentrations sanguines de cyclosporine est également nécessaire lorsqu'un patient passe d'une préparation orale de cyclosporine à une autre. Le résultat permettra de déterminer la dose nécessaire à l'obtention de la concentration voulue chez le patient.

En raison des variations intra-individuelles et interindividuelles considérables de l'absorption et de l'élimination, et de la possibilité d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques (voir 9 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**), les doses doivent être réglées individuellement en fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité.

Chez les *patients greffés,* la surveillance systématique des concentrations sanguines minimales de cyclosporine est nécessaire afin de prévenir les effets indésirables associés aux concentrations élevées ainsi que le rejet d'organe dû aux faibles concentrations (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Chez les patients *non greffés*, la surveillance des concentrations sanguines de cyclosporine est d'une utilité restreinte sauf en cas d'échec inattendu du traitement ou de rechute, situations dans lesquelles il peut être justifié d'établir la possibilité de très faibles concentrations dues à l'inobservance, à une mauvaise absorption gastro-intestinale ou à des interactions pharmacocinétiques (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Transplantation d'organe solide

On peut entreprendre le traitement par NEORAL, à une dose de 10 à 15 mg/kg fractionnée en 2 prises à 12 heures d'intervalle, au cours des 12 heures qui précèdent la transplantation. On continuera d'administrer cette dose quotidienne pendant 1 à 2 semaines après l'intervention, pour ensuite la diminuer graduellement en fonction du taux sanguin jusqu'à une dose d'entretien de 2 à 6 mg/kg, fractionnée en 2 prises. On trouve dans le tableau ci-après l'écart thérapeutique recommandé à l'état d'équilibre pour ce qui est du taux minimal de cyclosporine après 12 heures (soit le taux obtenu immédiatement avant l'administration de la dose subséquente).

Tableau 1

Taux minimums recommandés		
Méthode de dosage radio-immunologique (RIA)	**Sang ng/mL**	**Plasma / sérum ng/mL**
Anticorps monoclonaux spécifiques[1]	100-400	50-200
Anticorps polyclonaux non spécifiques[2]	150-1500	50-300

[1] Les valeurs se fondent sur les données obtenues par la méthode HPLC et sur les résultats d'une comparaison multicentrique entre le dosage radio-immunologique utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques et le dosage radio-immunologique utilisant des anticorps polyclonaux. Les valeurs plasmatiques et sériques sont établies en fonction d'une séparation à 37 °C. Ces valeurs seront inférieures si le plasma et le sérum sont séparés à la température ambiante.

[2] Les valeurs du sang entier se fondent sur un facteur de multiplication de l'ordre de 3 à 5 de la concentration obtenue au moyen des valeurs plasmatiques et sériques. Ces valeurs sont établies en fonction d'une séparation à 22 °C.

Lorsque NEORAL est administré en concomitance d'autres immunosuppresseurs (p. ex. avec des corticostéroïdes ou dans le cadre d'un protocole multimédicamenteux comprenant 3 ou 4 agents), on peut administrer des doses moins élevées (p. ex. de 3 à 6 mg/kg fractionnés en 2 prises à 12 heures d'intervalle à titre de traitement initial).

Posologie recommandée – Solution à diluer pour perfusion

Les patients qui ne peuvent prendre les capsules ou la solution orale NEORAL avant ou après l'intervention peuvent recevoir SANDIMMUNE I.V., à raison du tiers de la dose administrée par voie orale.

La dose initiale de SANDIMMUNE I.V. est de 3 à 5 mg/kg/jour. L'administration quotidienne de cette dose se poursuit durant une période d'au plus 2 semaines après l'intervention, jusqu'à ce que le patient puisse tolérer les capsules ou la solution orale NEORAL. Les patients devraient passer aux capsules ou à la solution orale NEORAL dès que possible après l'intervention. Chez les enfants, le même schéma posologique que chez l'adulte a été utilisé au tout début, puis a été modifié en fonction des concentrations sanguines cibles (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Greffe de moelle osseuse

On doit administrer la dose initiale le jour précédant la greffe. Dans la plupart des cas, il est préférable d'utiliser le concentré pour perfusion intraveineuse SANDIMMUNE (voir paragraphe précédent). Le traitement d'entretien par voie orale à l'aide de NEORAL, à raison d'une dose quotidienne d'environ 12,5 mg/kg fractionnée en 2 prises à 12 heures d'intervalle, devrait durer au moins 3 mois (mais, de préférence, 6 mois), au terme desquels on diminue graduellement la dose pour la ramener à zéro dans un délai de 1 an suivant la transplantation. Si on administre NEORAL au début du traitement, la dose quotidienne recommandée est de 12,5 à 15 mg/kg, fractionnée en 2 prises; elle sera administrée pour la première fois le jour précédant l'intervention.

Il peut s'avérer nécessaire d'augmenter la dose de NEORAL ou de recourir à un traitement i.v. en présence de troubles gastro-intestinaux nuisant à l'absorption du médicament.

Chez certains patients, une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) survient lorsque l'on cesse d'administrer la cyclosporine; toutefois, une reprise du traitement permet généralement de corriger la situation. Dans un cas semblable, une dose initiale de mise en charge de 10 à 12,5 mg/kg doit être administrée par voie orale; par la suite, on administrera quotidiennement par voie orale la dose d'entretien jugée satisfaisante avant l'interruption du traitement.

Pour traiter une réaction de GVH légère et chronique, on devrait recourir à de faibles doses de NEORAL.

Indications autres que la transplantation

Les règles générales ci-dessous s'appliquent lorsqu'on utilise NEORAL dans l'une ou l'autre de ses indications établies autres que la transplantation :

- Avant la mise en route du traitement, la créatininémie de départ doit être établie de manière fiable à l'aide d'au moins deux mesures, et la fonction rénale doit être évaluée périodiquement au cours du traitement afin de permettre les ajustements nécessaires de la posologie (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- La seule voie d'administration acceptée est la voie orale (le concentré pour perfusion intraveineuse ne doit pas être utilisé), et la dose quotidienne doit être fractionnée en deux prises.
- Sauf chez les enfants atteints du syndrome néphrotique, la dose quotidienne totale ne doit jamais dépasser 5 mg/kg.
- Pour le traitement d'entretien, la dose efficace la moins élevée qui soit bien tolérée doit être déterminée individuellement.
- Les patients qui n'obtiennent pas de réponse adéquate au traitement après un certain temps, ou chez qui la dose efficace n'est pas compatible avec les lignes directrices établies en matière d'innocuité doivent renoncer au traitement par NEORAL.

Psoriasis

La dose initiale recommandée pour le déclenchement d'une rémission s'établit à 2,5 mg/kg/jour, administrée par voie orale en deux prises à 12 heures d'intervalle.

Si aucune amélioration ne se produit au bout d'un mois, la dose quotidienne peut être augmentée progressivement par paliers mensuels de 0,5 à 1 mg/kg/jour, suivant la tolérance du patient. La dose totale ne doit pas dépasser 5 mg/kg/jour.

Arrêt du traitement

Cesser le traitement si les lésions psoriasiques ne réagissent pas suffisamment à un traitement de 6 semaines à raison de 5 mg/kg/jour, **ou si la dose efficace n'est pas compatible avec les directives d'innocuité énoncées à la rubrique Surveillance des patients psoriasiques (**voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)**.** La dose devrait être réduite par paliers mensuels de 0,5 à 1 mg/kg/jour à mesure que les lésions cutanées s'atténuent.

Objectifs à long terme du traitement

En général, le psoriasis réapparaît lorsque l'on cesse d'administrer NEORAL. Le traitement d'entretien a pour objectif d'optimiser les résultats et d'obtenir une amélioration durable. Il s'agit, en fait, de maîtriser la maladie en administrant la dose la plus faible possible de NEORAL afin d'éviter les réactions indésirables. L'élimination complète des lésions ne devrait pas toujours

être le but recherché.

Dose d'entretien

Une fois la majorité des lésions disparues, administrer au patient la dose efficace minimale à titre de traitement d'entretien. La dose d'entretien devrait être **modifiée en fonction des besoins du patient et ramenée à la quantité efficace la plus faible possible**; elle ne doit pas excéder 5 mg/kg/jour et doit tenir compte de la tolérance du patient au médicament.

Si l'état du patient s'aggrave pendant le traitement d'entretien, on peut augmenter la dose suffisamment pour maîtriser le psoriasis **tout en respectant les directives d'innocuité** (dose maximale : 5 mg/kg/jour). On tentera ensuite de ramener la dose à la quantité efficace la plus faible possible.

Les modifications posologiques doivent se faire conformément aux directives visant le déclenchement d'une rémission. Si aucune rechute ne se produit dans un délai de 6 mois, on devrait essayer de cesser le traitement par NEORAL.

Surveillance des patients psoriasiques

Comme NEORAL peut porter atteinte à la fonction rénale, il convient de mesurer la créatinine sérique toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement. Si elle est stable, elle peut par la suite être évaluée tous les 2 mois chez le patient recevant jusqu'à 2,5 mg/kg/jour et mensuellement chez celui qui prend des doses plus élevées. La dose doit être réduite de 25 à 50 % lorsque la créatinine sérique dépasse de plus de 30 % le taux de départ, et ce, même si les valeurs se situent encore dans les limites de la normale. Si la diminution posologique demeure inopérante après 1 mois, on doit cesser le traitement par NEORAL.

On recommande également de cesser d'administrer NEORAL lorsqu'un traitement adéquat ne vient pas à bout d'une hypertension qui s'est installée pendant le traitement par NEORAL.

La cyclosporine étant un agent immunosuppressif, un examen visant à déceler les tumeurs de tous genres, notamment celles de la peau, de la muqueuse buccale et des principaux ganglions lymphatiques, est de rigueur. Au début, on doit effectuer cet examen physique au moins tous les 3 mois et pratiquer une biopsie sur toutes les lésions cutanées non caractéristiques du psoriasis. En cas d'affection maligne, il faut cesser le traitement par NEORAL et traiter comme il se doit l'affection en cause.

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée pour les 6 premières semaines de traitement s'établit à 2,5 mg/kg/jour, administrée par voie orale en deux prises à 12 heures d'intervalle. Au besoin, la dose peut ensuite être augmentée graduellement jusqu'à un maximum de 5 mg/kg/jour, **suivant** la

tolérance du patient (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Il faut parfois compter jusqu'à 12 semaines avant que le traitement par NEORAL soit pleinement efficace.

On doit adapter la dose d'entretien d'après la tolérance du patient, c'est-à-dire opter pour la plus faible dose efficace.

NEORAL peut être administré en concomitance d'une faible dose de corticostéroïdes ou d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Surveillance des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde

Comme la cyclosporine peut porter atteinte à la fonction rénale, il convient de mesurer la créatinine sérique au moins deux fois avant d'entreprendre le traitement, et ce, afin d'obtenir un taux de départ exact. On doit également la mesurer toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement et, si elle est stable, toutes les 4 semaines par la suite. Une surveillance plus fréquente doit être assurée dans les cas suivants : augmentation de la dose de NEORAL, instauration d'un traitement concomitant à l'aide d'un anti-inflammatoire non stéroïdien ou augmentation de la dose de celui-ci. Les mêmes précautions s'imposent lorsque le patient doit prendre un nouveau médicament connu pour augmenter les concentrations sanguines de cyclosporine.

Adaptation de la dose d'après les taux de créatinine : Si à plus d'une reprise la créatinine sérique dépasse de plus de 30 % le taux de départ, la dose de NEORAL doit être réduite. Si la créatinine sérique dépasse de plus de 50 % le taux de départ, la dose doit obligatoirement être réduite de 50 %, et ce, même si les valeurs demeurent dans les limites de la normale. Si la diminution posologique est inopérante après 1 mois, on doit cesser le traitement par NEORAL.

Syndrome néphrotique

Adaptation de la dose pour déclencher une rémission

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la dose initiale ne doit pas dépasser 2,5 mg/kg/jour. Si, à l'exception d'une protéinurie, la fonction rénale est normale, la dose initiale recommandée, fractionnée en deux prises orales à 12 heures d'intervalle, est de :

- 3,5 mg/kg/jour chez les adultes
- 4,2 mg/kg/jour chez les enfants

La dose doit être ajustée en fonction du déclenchement d'une rémission et de la fonction rénale. L'administration concomitante de NEORAL et de faibles doses de corticostéroïdes est recommandée si l'effet de NEORAL n'est pas satisfaisant, surtout chez les patients réfractaires aux stéroïdes.

Arrêt du traitement

On doit interrompre le traitement par NEORAL si aucune amélioration n'a été constatée au bout de 3 mois.

Dose d'entretien

La dose doit être adaptée aux besoins du patient en fonction de l'efficacité (protéinurie) et de l'innocuité (principalement la créatinine sérique) mais, suivant la tolérance du patient au médicament, ne doit pas dépasser 5 mg/kg/jour chez les adultes et 6 mg/kg/jour chez les enfants.

Surveillance des patients atteints du syndrome néphrotique

Au cours du traitement d'entretien, la dose administrée doit être réduite progressivement jusqu'à la dose efficace la plus faible possible.

Étant donné que NEORAL peut altérer la fonction rénale, il est nécessaire de procéder fréquemment à une évaluation de celle-ci. Si les résultats révèlent à plus d'une reprise que la créatinine sérique dépasse de plus de 30 % les valeurs de départ, la dose de NEORAL doit être réduite de 25 à 50 %.

Chez certains patients, il peut être difficile de déceler un dysfonctionnement rénal imputable à la cyclosporine, en raison des altérations causées par le syndrome néphrotique lui-même. On doit envisager le recours à une biopsie rénale chez les patients présentant une néphropathie à lésions minimes stéroïdodépendante et traités par NEORAL depuis plus d'un an.

On recommande de surveiller périodiquement les concentrations minimales de cyclosporine.

4.4 Administration

Administration par voie orale

CAPSULES NEORAL : Une odeur caractéristique se dégage de la plaquette d'aluminium lorsqu'on l'ouvre. Cette odeur est normale et n'indique nullement que la capsule est altérée.

Les capsules NEORAL doivent être avalées entières.

La SOLUTION NEORAL doit être diluée de préférence dans du jus d'orange ou de pomme. En raison d'une interférence possible avec le système enzymatique du cytochrome P450, le jus de pamplemousse ne doit pas être employé comme diluant. On doit bien agiter la solution juste avant de s'en servir. S'il le désire, le patient peut diluer la solution dans d'autres liquides, par exemple une boisson gazeuse.

La seringue ne doit pas entrer en contact avec le diluant. Pour la nettoyer, on ne doit pas la rincer, mais plutôt l'essuyer avec une serviette en papier.

Administration par voie intraveineuse

SANDIMMUNE I.V. (solution à diluer pour perfusion dosée à 50 mg/mL) doit être dilué dans un rapport de 1:20 à 1:100 dans une solution saline normale ou une solution de glucose à 5 % immédiatement avant d'être administré en perfusion intraveineuse lente sur une période de 2 à 6 heures (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

En raison du risque d'anaphylaxie (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**), l'utilisation du concentré SANDIMMUNE I.V. pour solution pour perfusion doit être réservée aux patients greffés qui sont incapables de prendre le médicament oralement (p. ex. peu de temps après l'intervention chirurgicale) ou chez qui l'absorption des formes orales peut être compromise au cours d'épisodes de troubles gastro-intestinaux. Dans ces cas, on recommande de passer à l'administration par voie orale dès que cela peut se faire. Le traitement initial des patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse est une autre façon bien établie d'utiliser le concentré pour solution pour perfusion. Ce dernier doit être dilué dans un rapport de 1:20 à 1:100 dans une solution saline normale ou une solution de glucose à 5 % et administré en perfusion intraveineuse lente sur une période de 2 à 6 heures.

Une fois l'ampoule ouverte, le contenu doit être utilisé immédiatement. Les solutions pour perfusion diluées doivent être jetées après 24 heures.

Utiliser, si possible, des récipients de verre. Les flacons en plastique ne doivent être utilisés que s'ils sont conformes aux exigences de la pharmacopée européenne actuelle en matière de « récipients en plastique stériles pour le sang et des composants du sang humain » en ce qui a trait aux « contenants plastifiés de poly(chlorure de vinyle) (pvc) stériles vides pour le sang et des composants du sang humain », car l'huile de ricin polyoxyéthylée contenue dans le concentré peut dissoudre et amener en solution les phtalates du chlorure de polyvinyle (cpv). Les récipients et les butées devraient être exempts d'huile de silicone et de toute substance graisseuse.

5 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On possède une expérience limitée en matière de surdosage grave de la cyclosporine. L'administration par voie orale de doses de cyclosporine allant jusqu'à 10 g (environ 150 mg/kg) a été bien tolérée et a entraîné pour seules conséquences cliniques des effets relativement mineurs, dont les suivants : vomissements, étourdissements, céphalées, tachycardie, hyperesthésie des mains et des pieds, érythème facial, sensibilité et saignement des gencives et sensation d'un accroissement du volume de l'abdomen. Bien que des concentrations élevées puissent causer des toxicités hépatique et rénale transitoires, aucune séquelle résiduelle ou à long terme n'a été signalée. Toutefois, de graves symptômes d'intoxication ont été signalés à la suite d'un surdosage accidentel de cyclosporine administrée par voie parentérale à des nouveau-nés prématurés.

En cas de surdosage, on surveillera les signes de toxicité chez le patient et, au besoin, on assurera le maintien des fonctions vitales. Ni la dialyse ni l'hémoperfusion sur charbon activé n'éliminent efficacement la cyclosporine.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules; 10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg Cyclosporine en capsule pour microémulsion	Acide carminique (25 et 100 mg), chlorure d'aluminium, dioxyde de titane, DL-α-tocophérol, éthanol (9,4 % p/v) v/v 11,8 %, gélatine, glycérol, huile de maïs, huile de ricin hydrogénée, hydroxyde de sodium, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer noir (25 et 100 mg), propylène glycol
Orale	Solution orale; 100 mg/mL Cyclosporine en solution orale pour microémulsion	DL-α-tocophérol, éthanol (9,5 % p/v) v/v 12 %, huile de maïs, huile de ricin hydrogénée, propylène glycol
Solution pour injection	Intraveineuse; 50 mg/mL Concentré de cyclosporine pour solution pour perfusion	Éthanol (94 % p/p) 278 mg/mL, huile de ricin (polyoxyéthylée) 650 mg/mL

Capsules NEORAL : contiennent 10 mg, 25 mg, 50 mg ou 100 mg de cyclosporine pour microémulsion.

- 10 mg : Les boîtes de 60 capsules contiennent 6 plaquettes d'aluminium alvéolées de 10 capsules chacune.
- 25 mg, 50 mg ou 100 mg : Les boîtes de 30 capsules contiennent 6 plaquettes d'aluminium alvéolées de 5 capsules chacune.

La solution orale NEORAL est offerte en flacons de 50 mL contenant 100 mg de cyclosporine pour microémulsion par mL dissoute dans un excipient; elle est accompagnée d'une seringue graduée.

SANDIMMUNE I.V. (concentré pour solution à diluer pour perfusion) est offert en ampoules stériles de 1 mL et de 5 mL contenant 50 mg de cyclosporine par mL dans un excipient d'huile de ricin polyoxyéthylée et d'éthanol.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Généralités

Supervision médicale

Les capsules et la solution orale NEORAL et SANDIMMUNE I.V. (cyclosporine) ne doivent être prescrites que par des spécialistes du traitement immunosuppressif et de la prise en charge des greffés. Ces personnes doivent être en mesure d'assurer un suivi adéquat, notamment en procédant régulièrement aux vérifications suivantes : examen physique complet, évaluation de la tension artérielle et contrôle des paramètres de laboratoire pertinents. Les patients doivent être traités dans des centres pourvus des ressources de laboratoire et de soutien appropriées.

Pour tous les patients

La surveillance adéquate du patient et des paramètres de laboratoire est essentielle à la prévention, à la rétrocession ou à la réduction des réactions indésirables ci-après : néphrotoxicité, hypertension, apparition d'affections malignes ou de troubles lymphoprolifératifs, augmentation du risque d'infection, hépatotoxicité, anomalies des lipoprotéines et neurotoxicité.

L'absorption de la cyclosporine présente une variabilité inter-individuelle et intra-individuelle significative. Afin de maximiser l'innocuité et d'optimiser les résultats du traitement, les concentrations sanguines de cyclosporine, de même que l'efficacité et le profil d'effets indésirables de la cyclosporine, doivent faire l'objet d'une évaluation adéquate chez tous les patients, particulièrement chez les greffés de novo devant subir une modification de leur schéma thérapeutique.

Huile de ricin polyoxyéthylée dans la préparation pour administration i.v. et réactions anaphylactoïdes

La solution à diluer pour perfusion contient de l'huile de ricin polyoxyéthylée qui, selon des rapports, a causé des réactions anaphylactoïdes. Les patients recevant SANDIMMUNE I.V. doivent demeurer sous surveillance continuelle pendant au moins les 30 premières minutes de la perfusion et être surveillés à intervalles fréquents par la suite (voir aussi 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et tests de laboratoire – Prise en charge des greffés**).

Indications autres que la transplantation

Les patients qui souffrent d'insuffisance rénale (à l'exception de ceux qui sont atteints du syndrome néphrotique et qui présentent un degré admissible d'insuffisance rénale), d'insuffisance hépatique, d'hypertension non maîtrisée, d'une infection non jugulée ou d'une affection maligne, quelle qu'elle soit, ne doivent pas recevoir NEORAL. Les risques associés au traitement par la cyclosporine doivent être justifiés dans les indications autres que la transplantation.

Psoriasis

Seuls les médecins qui connaissent bien NEORAL devraient le prescrire pour traiter le psoriasis. Tous les patients psoriasiques à qui on envisage d'administrer NEORAL doivent subir un examen physique minutieux visant à établir avec précision les valeurs de départ et à faire le point sur leur état de santé; cet examen permettra d'évaluer la tension artérielle et la fonction rénale et de déceler la présence de tumeurs, surtout cutanées.

On doit biopsier les lésions cutanées non caractéristiques du psoriasis afin de s'assurer qu'elles ne sont pas imputables à un cancer, à un mycosis fongoïde ni à une autre affection précancéreuse.

Polyarthrite rhumatoïde

On recommande de cesser d'administrer NEORAL aux patients qui, en cours de traitement, présentent une hypertension ne pouvant être maîtrisée à l'aide d'un traitement antihypertensif. Il ne faut pas oublier que NEORAL, comme tous les autres traitements immunosuppressifs prolongés, accroît le risque de troubles lymphoprolifératifs.

Syndrome néphrotique

NEORAL ne doit être prescrit que par les médecins qui connaissent bien ce médicament. Tous les patients souffrant du syndrome néphrotique et à qui on envisage d'administrer NEORAL doivent subir un examen physique permettant d'évaluer la tension artérielle et la fonction rénale (voir 4 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) et de déceler la présence de tumeurs malignes.

Cancérogenèse et mutagenèse

Des affections malignes et des troubles lymphoprolifératifs se sont manifestés, mais les données sur l'incidence et la distribution sont comparables à celles qui ont été observées chez des patients recevant un traitement immunosuppressif traditionnel.

L'apparition d'affections malignes (de la peau, surtout) a été signalée chez les patients psoriasiques traités par la cyclosporine. Les patients atteints de psoriasis et ayant déjà reçu une PUVAthérapie ou, dans une moindre mesure, un traitement par le méthotrexate ou d'autres immunosuppresseurs ou encore les rayons UVB présentent un risque accru d'affections malignes en prenant NEORAL. Les lésions cutanées non caractéristiques du psoriasis et susceptibles d'être malignes ou précancéreuses devraient, avant le début du traitement par la cyclosporine, faire l'objet d'une biopsie. Si les lésions se révèlent effectivement malignes ou précancéreuses, la cyclosporine ne doit être administrée que lorsqu'elles ont été adéquatement traitées, et uniquement s'il s'agit là du seul traitement efficace contre le psoriasis chez le patient. Si une affection maligne apparaît, on doit mettre fin au traitement par la cyclosporine.

Étant donné le risque de cancer de la peau, il faut aviser les patients traités par NEORAL ou SANDIMMUNE I.V. d'éviter l'exposition excessive aux rayons ultraviolets. Étant donné le risque de cancer de la peau, il faut aviser les patients traités par NEORAL ou SANDIMMUNE I.V. d'éviter s'exposer de façon excessive au soleil sans protection. Pour cette même raison, ils ne doivent pas non plus subir de radiation aux rayons ultraviolets B ni de PUVAthérapie. Des affections malignes et des troubles lymphoprolifératifs se sont manifestés, mais les données sur l'incidence et la distribution sont comparables à celles qui ont été observées chez des patients recevant un traitement immunosuppressif traditionnel. L'apparition d'affections malignes (de la peau, surtout) a été signalée chez les patients psoriasiques traités par la cyclosporine.

Cardiovasculaire

Hypertension

Une hypertension peut s'installer chez les patients recevant de la cyclosporine, si bien que l'on doit mesurer régulièrement la tension artérielle. La prudence s'impose dans le choix du traitement antihypertensif. On choisira de préférence un antihypertenseur qui n'entrave pas la pharmacocinétique de la cyclosporine, p. ex. l'isradipine. Les diurétiques ne sont pas recommandés (voir 9 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Chez le patient psoriasique, les ß-bloquants ne sont généralement pas recommandés, car ils ont tendance à exacerber le psoriasis. Seuls les inhibiteurs calciques qui n'entravent pas la pharmacocinétique de la cyclosporine sont recommandés (voir 9 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Interactions médicamenteuses

La prudence s'impose chez les patients recevant les médicaments ci-après :

- médicaments néphrotoxiques;
- médicaments cytotoxiques;
- immunosuppresseurs ou radiothérapie (y compris la PUVAthérapie et les rayons UVB);
- médicaments modifiant le métabolisme ou l'absorption de la cyclosporine;
- Lercanidipine
- méthotrexate;
- substrats de la glycoprotéine P (P-gp), tels que l'aliskirène.

La cyclosporine peut augmenter les concentrations sanguines de certains substrats de la glycoprotéine P, un transporteur d'efflux de plusieurs médicaments, ou de protéines de transport des anions organiques (OATP), comme l'aliskirène, le dabigatran ou le bosentan, pris en concomitance. L'administration simultanée de cyclosporine et d'aliskirène n'est pas recommandée. On doit également éviter d'administrer la cyclosporine avec le dabigatran. L'administration concomitante de cyclosporine et de bosentan est contre-indiquée. Ces recommandations ont été formulées pour tenir compte du risque de répercussions cliniques de ces interactions (voir 9 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Endocrinien/métabolisme

Anomalies des lipoprotéines :

De nombreux greffés souffrent d'hyperlipidémie; or, la cyclosporine peut favoriser l'apparition de ce problème. Il est donc conseillé d'effectuer un dosage lipidique avant d'administrer le médicament, puis après le premier mois de traitement. En présence d'une élévation des lipides, on doit envisager une réduction des graisses alimentaires. (Si le rapport risques-bienfaits le justifie, on peut également envisager de diminuer la dose des capsules et de la solution orale NEORAL [cyclosporine].) La prudence est de rigueur durant l'administration de NEORAL ou de SANDIMMUNE I.V. en concomitance de la lovastatine, inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, en raison du risque de nécrose des myocytes. On doit envisager la possibilité d'interaction médicamenteuse avec d'autres médicaments de cette classe (voir 9 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et 8 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Hyperkaliémie, hyperuricémie et hypomagnésémie

La cyclosporine accroît le risque d'hyperkaliémie, surtout chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir 8 **EFFETS INDÉSIRABLES**). La prudence s'impose lorsque la cyclosporine est administrée en concomitance avec des diurétiques épargneurs de potassium, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de

l'angiotensine II et des médicaments contenant du potassium, ainsi que chez les patients suivant une diète riche en potassium (voir 9 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Dans ces cas, le contrôle des concentrations de potassium est conseillé.

On doit administrer le traitement avec prudence en présence d'hyperuricémie (voir 9 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et 8 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Puisque la cyclosporine augmente la clairance du magnésium, une hypomagnésémie symptomatique peut survenir, surtout durant la période entourant la transplantation (voir 8 **EFFETS INDÉSIRABLES**). On recommande donc de surveiller les concentrations sériques de magnésium durant cette période, particulièrement en présence de symptômes ou de signes neurologiques. Au besoin, le patient doit recevoir un supplément de magnésium.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatotoxicité :

La cyclosporine peut également provoquer une élévation de la bilirubine sérique et des enzymes hépatiques; ces modifications sont liées à la dose et réversibles (voir 8 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des cas d'hépatotoxicité et d'affections hépatiques, y compris de cholestase, d'ictère, d'hépatite et d'insuffisance hépatique, ont été signalés de façon spontanée ou à la suite d'une demande après la commercialisation de la cyclosporine. La majorité d'entre eux présentaient des affections concomitantes, des maladies sous-jacentes et d'autres facteurs confusionnels importants, notamment des complications d'infection et la prise de médicaments potentiellement hépatotoxiques en concomitance. Certains patients, principalement des greffés, en sont décédés (voir 8 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Il faut bien surveiller tous les paramètres d'évaluation de la fonction hépatique. Une réduction de la dose peut s'imposer en présence de valeurs anormales (voir 4 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et 10 **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Immunitaire

Infection et immunisation :

À l'instar des autres immunosuppresseurs, la cyclosporine prédispose les patients au développement d'une variété d'infections bactériennes, fongiques, parasitaires et virales, souvent par des germes opportunistes. L'activation d'infections latentes du virus du polyome qui peut mener à une néphropathie associée au virus du polyome, surtout à une néphropathie associée au virus BK**,** ou à une leucoencéphalopathie multifocale progressive associée au virus JC a été observée chez des patients traités par la cyclosporine. Ces états sont souvent dus à un fardeau immunodépressif élevé et devraient être considérés dans le diagnostic différentiel chez

les patients immunodéprimés avec une détérioration de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques. Des issues graves et/ou fatales ont été rapportées**.** On recommande l'instauration de mesures préventives et thérapeutiques, surtout chez les patients qui suivent un traitement immunosuppressif à long terme à l'aide de plusieurs médicaments.

La vaccination peut se révéler moins efficace. Le recours aux vaccins atténués vivants devrait être évité.

Surveillance et tests de laboratoire

Prise en charge des greffés

Paramètres cliniques

La solution à diluer pour perfusion contient de l'huile de ricin polyoxyéthylée qui, selon des rapports, a causé des réactions anaphylactoïdes. Ces réactions peuvent comprendre une rougeur du visage et de la partie supérieure du thorax, un œdème pulmonaire non cardiogène, une détresse respiratoire aiguë accompagnée de dyspnée et de respiration sifflante, des variations de la tension artérielle et de la tachycardie.

Par conséquent, la prudence s'impose chez les patients ayant déjà reçu des perfusions ou des injections par voie i.v. de préparations contenant de l'huile de ricin polyoxyéthylée ou chez les patients prédisposés aux allergies. Les patients recevant SANDIMMUNE I.V. doivent demeurer sous surveillance continuelle pendant au moins les 30 premières minutes de la perfusion et être surveillés à intervalles fréquents par la suite. Si un choc anaphylactique se produit, il faut interrompre la perfusion. On doit placer, près du lit, une solution aqueuse d'adrénaline dans un rapport de 1:1 000 et une source d'oxygène. L'administration à titre prophylactique d'un antihistaminique (récepteurs H1 + H2) avant le traitement par SANDIMMUNE I.V. s'est révélée efficace pour diminuer la gravité des réactions anaphylactoïdes et les prévenir. Les formes orales de NEORAL (cyclosporine) ne contiennent pas d'huile de ricin polyoxyéthylée.

Paramètres de laboratoire

La surveillance étroite et régulière des concentrations sanguines de cyclosporine de même que d'autres paramètres de laboratoire et paramètres cliniques est considérée comme essentielle au maintien des concentrations minimales dans la fenêtre thérapeutique relativement étroite qui sépare l'efficacité de la toxicité.

Au cours des jours qui suivent l'intervention, le taux de cyclosporine doit être évalué tous les 2 ou 3 jours.

Le mode de surveillance devrait se poursuivre jusqu'à ce que l'état clinique du patient et la posologie de NEORAL ou de SANDIMMUNE I.V. soient stables. Lorsque le patient reçoit son

congé de l'hôpital, le taux de cyclosporine est évalué à chacune de ses visites à la clinique, habituellement 2 fois par semaine durant les 2 premiers mois, 1 fois par semaine jusqu'au 4e mois, puis 1 fois par mois jusqu'à la fin de la 1re année.

Le taux de cyclosporine thérapeutique minimal dans le sang entier après 12 heures qui semble réduire au minimum les effets secondaires et les crises de rejet s'établit entre 100 et 400 ng/mL, déterminé par la méthode de dosage radio-immunologique utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques (voir 4 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Il existe deux méthodes de dosage de la cyclosporine demeurée inchangée : le dosage radio-immunologique (RIA) et la chromatographie liquide à haute pression (HPLC). Une comparaison des résultats obtenus par l'analyse d'échantillons sanguins au moyen de la méthode de dosage radio-immunologique (utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques) et de la méthode HPLC a permis d'établir que l'anticorps spécifique donne une mesure sélective de la cyclosporine inchangée sans qu'il n'y ait interférence notable des métabolites du médicament. Par conséquent, le taux minimal de cyclosporine demeurée inchangée après 12 heures devrait être évalué régulièrement au moyen d'une trousse de dosage radio-immunologique de la cyclosporine utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques.

Comme la fixation de la cyclosporine aux érythrocytes varie selon la température et le temps, la teneur en cyclosporine du plasma séparé à la température ambiante et à 37 °C diffère substantiellement, étant plus élevée dans le dernier cas. Voilà pourquoi on ne recommande pas de mesurer la concentration à partir du plasma ou du sérum seuls. Cependant, si on utilise ces derniers, on doit suivre un protocole de séparation normalisé (prenant en considération le temps et la température).

Le meilleur choix est le sang entier. On doit recueillir les échantillons dans des éprouvettes contenant l'anticoagulant acide édétique (EDTA). L'héparine n'est pas recommandée, car des caillots ont tendance à se former lors de la conservation. Les échantillons non destinés à une analyse immédiate devraient être gardés au réfrigérateur (4 °C) et utilisés en l'espace de 7 jours; si on veut les conserver plus longtemps, on peut les surgeler (-20 °C) durant une période ne dépassant pas 6 mois.

Traitement du patient atteint de psoriasis, de polyarthrite rhumatoïde ou du syndrome néphrotique

Avant le début du traitement par NEORAL

Paramètres cliniques

Avant le traitement, il faut faire le point sur les antécédents du patient et lui faire subir un examen physique ainsi que les épreuves nécessaires. On doit mesurer la tension artérielle au moins deux fois en 2 semaines pour établir les valeurs de départ. NEORAL étant un agent

immunosuppressif, un examen visant à déceler les tumeurs de tous genres, celles de la peau notamment, est de rigueur. Les lésions cutanées persistantes jamais diagnostiquées auparavant devraient faire l'objet d'une biopsie avant le début du traitement. Chez la femme, on doit effectuer un examen du col de l'utérus dans les 6 premiers mois du traitement et périodiquement par la suite afin de s'assurer qu'aucune affection maligne ne s'est installée.

Paramètres de laboratoire

La créatinine sérique après un jeûne de 12 heures devrait être mesurée au moins trois fois en 2 semaines, et ce, afin d'obtenir un taux de départ exact. Avant d'entreprendre le traitement, il convient également d'évaluer, si possible, la clairance de la créatinine.

Il est recommandé d'effectuer les épreuves suivantes initialement : analyse d'urine, hémogramme, épreuves fonctionnelles hépatiques, acide urique et potassium sérique.

Surveillance pendant le traitement par NEORAL

Paramètres cliniques

Le patient recevant NEORAL doit se soumettre régulièrement à des examens cliniques. La tension artérielle devrait être mesurée toutes les 2 semaines au cours des 3 premiers mois, puis mensuellement par la suite.

Si une hypertension se manifeste, elle peut être maîtrisée chez la majorité des patients, grâce à une réduction de la dose. Si, toutefois, un traitement antihypertensif est nécessaire, les diurétiques ne sont pas recommandés. En outre, chez le patient psoriasique, les ß-bloquants ne sont généralement pas recommandés non plus, car ils ont tendance à exacerber le psoriasis. Seuls les inhibiteurs calciques qui n'entravent pas la pharmacocinétique de NEORAL sont recommandés (voir 9 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Si le traitement antihypertensif n'a pas raison de l'hypertension, on doit cesser d'administrer NEORAL. La tension revient à la normale dans un délai de 3 mois suivant l'arrêt du traitement par NEORAL. On a signalé l'apparition d'affections malignes chez des personnes traitées par la cyclosporine. Chez les patients souffrant d'un syndrome néphrotique traité à l'aide d'immunosuppresseurs (y compris la cyclosporine), l'apparition d'affections malignes (notamment la maladie de Hodgkin) a été signalée à l'occasion. Aussi un examen physique minutieux doit-il être effectué afin de déceler la présence d'affections malignes, notamment de la peau, de la muqueuse buccale et des principaux ganglions lymphatiques. Le patient psoriasique devrait éviter les expositions directes au soleil, car elles augmentent le risque de cancer de la peau.

Paramètres de laboratoire

b) Psoriasis et polyarthrite rhumatoïde

Les épreuves suivantes doivent être effectuées périodiquement pendant un traitement par NEORAL : hémogramme, formule leucocytaire, numération des plaquettes, épreuves fonctionnelles hépatiques, analyse d'urine, potassium sérique et acide urique. Il convient de mesurer la créatinine sérique toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois de traitement (voir 4 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Si elle est stable, elle peut par la suite être évaluée tous les 2 mois chez le patient ne recevant pas plus de 2,5 mg/kg/jour de cyclosporine et toutes les 4 semaines chez le patient prenant des doses plus élevées. Si la créatininémie augmente par rapport au taux de départ, on doit envisager de réduire la dose ou de mettre fin au traitement.

Une surveillance plus fréquente doit être assurée dans les cas suivants : augmentation de la dose de NEORAL, instauration d'un traitement concomitant à l'aide d'un anti-inflammatoire non stéroïdien ou augmentation de la dose de celui-ci. Les mêmes précautions s'imposent lorsque le patient doit prendre un nouveau médicament connu pour augmenter les concentrations sanguines de cyclosporine.

Il n'est pas nécessaire de mesurer régulièrement les concentrations sanguines de cyclosporine, car leur valeur prévisionnelle est négligeable; cela dit, cette évaluation peut se révéler utile si l'on soupçonne une interaction médicamenteuse ou une modification de la biodisponibilité.

b) Syndrome néphrotique

Étant donné que la cyclosporine peut altérer la fonction rénale, il est nécessaire de procéder fréquemment à une évaluation de celle-ci. Si les résultats révèlent à plus d'une reprise que la créatinine sérique dépasse de plus de 30 % les valeurs de départ, la dose de NEORAL doit être réduite de 25 à 50 %. S'il survient une augmentation de plus de 30 % de la créatininémie, on doit envisager de réduire davantage la dose ou de mettre fin au traitement.

Chez certains patients, il peut être difficile de déceler un dysfonctionnement rénal imputable à la cyclosporine, en raison des altérations causées par le syndrome néphrotique lui-même. C'est ce qui explique en partie pourquoi, dans de rares cas, des altérations rénales structurales liées à la cyclosporine ont été observées sans variation de la créatinine sérique. Par conséquent, on doit envisager le recours à une biopsie rénale chez les patients présentant une néphropathie à lésions minimes stéroïdodépendante et traités par la cyclosporine depuis plus d'un an.

Il est recommandé de surveiller périodiquement les concentrations minimales de cyclosporine.

Neurologique

La cyclosporine est neurotoxique et peut provoquer des tremblements, des convulsions et des paresthésies chez les receveurs de greffe. Des anomalies neurologiques plus complexes, notamment un syndrome moteur de la moelle épinière, et un syndrome cérébelleux et une encéphalopathie, ont été signalées chez des greffés. Dans de nombreux cas, des changements de la matière blanche du cerveau ont été détectés. On doit envisager de réduire la dose ou de mettre fin au traitement chez les patients qui présentent une neurotoxicité grave associée à la cyclosporine.

Rénal

La cyclosporine peut, même aux doses recommandées, augmenter les taux sériques de créatinine et d'urée en raison de la diminution de la filtration glomérulaire. Le mécanisme à l'origine de ces hausses n'est pas complètement élucidé. Liées à la dose et réversibles, ces modifications disparaissent généralement à la suite d'une réduction posologique. Le rein peut, quoique moins fréquemment, subir des modifications structurales (p. ex. une hyalinose artériolaire, une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle) lors d'un traitement à long terme. Bien qu'elles soient plus rares, ces modifications rénales peuvent se révéler irréversibles. On doit donc envisager de réduire la dose ou de mettre fin au traitement chez ces patients.

Chez le receveur d'une greffe rénale, il faut prendre garde de ne pas confondre modifications rénales structurales et rejet du greffon.

Il faut bien surveiller tous les paramètres d'évaluation de la fonction rénale. Une réduction de la dose peut s'imposer en présence de valeurs anormales.

Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, une surveillance plus étroite de la fonction rénale s'impose. Le vieillissement entraîne des modifications structurales et fonctionnelles des reins, lesquelles se traduisent par une diminution naturelle de la fonction rénale. Les concentrations totales de la cyclosporine doivent être surveillées de près chez ces personnes, afin d'optimiser l'innocuité et l'issue du traitement.

Dans les indications autres que la transplantation, le risque de modification structurale du rein liée à la cyclosporine s'accroît lorsque la créatinine sérique dépasse de plus de 30 % le taux de départ. La créatinine sérique doit donc être mesurée régulièrement (voir aussi 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** – **Surveillance et tests de laboratoire – Traitement du patient atteint de psoriasis, de polyarthrite rhumatoïde ou du syndrome néphrotique**).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Aucune recommandation particulière ne s'applique aux femmes aptes à procréer.

Fertilité

On possède des données limitées sur l'effet de NEORAL sur la fertilité chez l'être humain. Aucune altération de la fertilité n'a été démontrée au cours des études menées chez des rats mâles et femelles (voir 16 **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Excipients particuliers : éthanol

Le contenu en éthanol du médicament (voir 6 **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**) doit être pris en compte lorsqu'on l'administre à une femme enceinte ou qui allaite, à des enfants, à des patients atteints d'hépatopathie ou d'épilepsie ou à des patients qui ont une dépendance à l'alcool.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Femmes enceintes :

Les études menées chez l'animal ont révélé une toxicité relative à la reproduction chez le rat et le lapin (voir 16 **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

La cyclosporine n'est pas tératogène chez l'animal, mais on a démontré qu'elle exerce des effets toxiques chez les embryons et les fœtus de rats et de lapins, à des doses de 2 à 5 fois supérieures à celles qui sont recommandées chez l'être humain.

À l'heure actuelle, on a reçu des données sur 514 grossesses au cours desquelles la mère a été exposée à SANDIMMUNE. Dans la plupart des cas, la cyclosporine était administrée à la suite d'une transplantation d'organes.

Les femmes enceintes qui reçoivent un traitement immunosuppresseur après une transplantation d'organes, notamment de la cyclosporine et des schémas thérapeutiques qui contiennent de la cyclosporine, sont exposées à un risque d'accouchement prématuré (à moins de 37 semaines de grossesse).

La plupart des patientes ont continué de prendre de la cyclosporine pendant leur grossesse, généralement en concomitance d'autres médicaments, notamment des immunosuppresseurs.

La proportion des patientes ayant perdu leur fœtus s'élève à 9,1 %, soit un pourcentage comparable à celui qui est observé dans la population générale. On a interrompu 4,9 % des grossesses pour des raisons médicales ou à la demande de la mère.

Dans de nombreux cas, la grossesse a été compliquée par des troubles propres à la femme enceinte, en particulier chez les greffées rénales, ou par des problèmes liés à la maladie sous-

jacente. Une forte proportion des patientes ont accouché prématurément. Aussi les problèmes néonatals étaient-ils, pour la plupart, liés à la prématurité de l'enfant; les paramètres les plus significatifs sont ici la courte durée médiane de la grossesse (35,7 semaines pour les 439 grossesses menées à terme) et le faible poids médian à la naissance (2 291 g chez les 446 nouveau-nés, dont 10 jumeaux).

Il semble que les accouchements avant terme et la petite taille des nouveau-nés soient plus fréquents chez les greffées rénales.

Sur 102 bébés nés de mères traitées par SANDIMMUNE, 5 présentaient des malformations. On n'a pu déterminer avec certitude quel rôle a joué la cyclosporine dans l'apparition des complications.

Les hommes traités par la cyclosporine ont conçu des enfants normaux.

Chez les greffées enceintes recevant un traitement par des immunosuppresseurs, les risques d'accouchement prématuré sont accrus.

On dispose d'observations limitées chez les enfants âgés jusqu'à 7 ans qui ont été exposés in utero à la cyclosporine. La fonction rénale et la tension artérielle de ces patients étaient normales.

Cependant, comme on ne dispose pas de données adéquates sur les femmes enceintes, NEORAL et SANDIMMUNE I.V. ne doivent être employés chez la femme enceinte que si les bienfaits attendus du traitement pour la mère pèsent davantage que le risque pour le fœtus. Chez les femmes enceintes, par ailleurs, le contenu en éthanol du médicament doit être pris en compte (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

7.1.2 Femmes qui allaitent

La cyclosporine passe dans le lait maternel. Les femmes traitées par NEORAL ou par SANDIMMUNE I.V. ne doivent pas allaiter. Par ailleurs, le contenu en éthanol de NEORAL doit être pris en compte (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Étant donné le risque que NEORAL cause des réactions indésirables graves chez les nouveau-nés/nourrissons allaités, on doit choisir de mettre fin à l'allaitement ou de cesser l'emploi du médicament en tenant compte de l'importance de ce dernier pour la mère.

7.1.3 Enfants

L'emploi de NEORAL n'est pas recommandé chez l'enfant dans des indications autres que la transplantation, mis à part le syndrome néphrotique. Le tableau des effets indésirables chez l'enfant est semblable à celui chez l'adulte (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, 1.1 **Enfants** et 8 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Les études cliniques menées chez des patients atteints du syndrome néphrotique comprenaient des enfants âgés de 1 an ou plus, qui recevaient des doses standard de cyclosporine. Dans plusieurs études, les enfants ont eu besoin de doses de cyclosporine (par kg de poids corporel) supérieures à celles qui sont administrées aux adultes.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) :

Bien que l'on ne dispose que d'une expérience limitée chez les personnes âgées, aucun problème particulier n'a été signalé lors de l'administration du médicament à la dose recommandée. Toutefois, en raison de manifestations parfois associées au vieillissement, notamment l'insuffisance rénale, une étroite surveillance s'impose et une modification de la dose peut être nécessaire.

Dans le cadre des essais cliniques portant sur l'emploi de la cyclosporine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, 17,5 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Ces patients étaient plus susceptibles de présenter une hypertension systolique au cours du traitement ainsi qu'une hausse du taux de créatine de ≥ 50 % par rapport aux valeurs de départ après de 3 à 4 mois de traitement**.**

Les études cliniques portant sur l'emploi de NEORAL chez des greffés ou patients atteints de psoriasis n'ont pas regroupé suffisamment de sujets âgés 65 ans ou plus pour établir si ces derniers peuvent répondre au traitement différemment des sujets plus jeunes. Aucune autre donnée tirée de l'expérience clinique n'a mis au jour quelque différence que ce soit entre les patients âgés et les autres. En général, la dose doit être déterminée avec prudence chez un patient âgé, le traitement devant habituellement être amorcé à la dose minimale prévue, compte tenu de la diminution des fonctions hépatique, rénale et cardiaque, de la présence de maladies concomitantes et du recours à d'autres traitements médicamenteux, qui sont plus fréquents chez ces patients (voir 1.2 **Personnes âgées**).

7.1.5 Insuffisance rénale

Toutes les indications

L'excrétion rénale constitue une voie d'élimination mineure de la cyclosporine, si bien que la pharmacocinétique de cette dernière n'est pas modifiée en présence d'une insuffisance rénale (voir 10 **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Toutefois, en raison de son potentiel néphrotoxique (voir 8 **EFFETS INDÉSIRABLES**), on recommande de surveiller de près la fonction rénale (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Pour tous les patients).

Indications autres que la transplantation

Les patients dont la fonction rénale est altérée, à l'exception des patients atteints du syndrome néphrotique, ne doivent pas recevoir de cyclosporine (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Indications autres que la transplantation**). Chez les patients atteints du syndrome néphrotique dont la fonction rénale est altérée, la dose initiale ne doit pas dépasser 2,5 mg/kg par jour.

7.1.6 Insuffisance hépatique

La cyclosporine subit un métabolisme important dans le foie. La demi-vie terminale s'est établie entre 6,3 heures chez les volontaires en santé et 20,4 heures chez les patients atteints d'une hépatopathie grave (voir 10 **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Il peut être nécessaire de réduire la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave afin de maintenir les concentrations sanguines dans la plage cible recommandée (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et 10 **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables du médicament survenus lors des essais cliniques sont catégorisés d'après MedDRA, par système, appareil ou organe touché. Les effets indésirables de chaque catégorie sont classés en fonction de leur fréquence, les plus courants apparaissant en premier. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets sont énumérés par ordre de gravité décroissante. De plus, on précise pour chaque effet indésirable la catégorie de fréquence à laquelle il appartient, d'après la convention suivante (CIOMS III) : très fréquents (≥ 1/10); fréquents (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquents (≥ 1/1000, < 1/100); rares (≥ 1/10 000, < 1/1000); très rares (< 1/10 000), incluant les rapports isolés.

8.1 Aperçu des effets indésirables

En dépit de l'augmentation de la C_{max} et de l'ASC constatée chez les patients traités par les capsules et la solution orale NEORAL (cyclosporine), on a observé un profil d'innocuité semblable à celui de la formule de cyclosporine traditionnelle (capsules et solution orale SANDIMMUNE). Les études n'ont révélé aucune différence significative entre les deux formules en ce qui touche l'innocuité rénale, le risque de réactions indésirables et les paramètres de laboratoire (p. ex. tension artérielle, clairance de la créatinine, taux sérique d'urée, de créatinine, de potassium, de cholestérol et des triglycérides). De plus, rien n'indique qu'il existe une corrélation entre la concentration maximale de cyclosporine (C_{max}) et les modifications de la fonction rénale.

Les réactions indésirables ci-après ont été observées lors de l'administration de SANDIMMUNE et sont également susceptibles de survenir au cours du traitement par NEORAL.

De nombreux effets indésirables associés au traitement par la cyclosporine sont liés à la dose et répondent à une réduction de celle-ci. Le tableau global des effets indésirables est pratiquement

le même dans toutes les indications. Cela dit, on constate des différences au chapitre de la fréquence de ces effets et de leur gravité. Puisque la transplantation exige l'administration de doses initiales plus élevées et un traitement d'entretien plus long, les effets indésirables sont plus fréquents et généralement plus graves chez les greffés que chez les patients traités pour d'autres indications.

Des réactions anaphylactoïdes ont été observées après l'administration par voie intraveineuse (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)**.**

Infections et infestations

Les patients qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, y compris de la cyclosporine et des schémas thérapeutiques qui contiennent de la cyclosporine, sont exposés à un risque accru d'infections (virales, bactériennes, fongiques ou parasitaires) (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Ces infections peuvent être locales ou généralisées. Les infections préexistantes peuvent également être aggravées et une réactivation d'infections du virus du polyome peut mener à une néphropathie associée au virus du polyome ou à une leucoencéphalopathie multifocale progressive associée au virus JC. Des issues sérieuses et/ou fatales ont été signalées**.**

Néoplasmes bénins, malins et non précisés (incluant kystes et polypes)

Les patients qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, y compris de la cyclosporine et des schémas thérapeutiques qui contiennent de la cyclosporine, risquent davantage d'être atteints de lymphomes ou des troubles lymphoprolifératifs et d'autres affections malignes touchant surtout la peau. La fréquence des affections malignes augmente en fonction de l'intensité et de la durée du traitement (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique : Fréquents : leucopénie. Peu fréquents : anémie (chez 1 patient seulement, < 1 %), thrombocytopénie (chez 5 patients, 2 %), purpura thrombocytopénique thrombotique signalé comme un purpura (chez 2 patients, < 1 %) dans les données regroupées des essais dans la greffe de moelle osseuse et la réaction du greffon contre l'hôte.

Troubles cardiovasculaires : Très fréquents : hypertension (surtout chez les greffés du cœur); fréquents : bouffées vasomotrices.

Troubles digestifs : Très fréquents : nausées, vomissements, inconfort abdominal, diarrhée, hyperplasie gingivale; fréquents : ulcère gastroduodénal; rares : *pancréatite* aiguë (chez 1 patient *seulement,* < 1 %).

Troubles généraux et touchant le point d'administration : Fréquents : pyrexie, œdème; peu fréquents : gain pondéral (chez 1 patient seulement, < 1 %).

Troubles hépatobiliaires : Peu fréquents : hépatotoxicité (chez 3 patients seulement, < 1 %).

Troubles métaboliques et nutritionnels : Très fréquents : anorexie**;** hyperglycémie.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : Peu fréquents : crampes musculaires (chez 1 patient seulement, < 1 %), myalgie (signalée comme une douleur musculaire, chez 2 patients < 1 %).

Troubles du système nerveux :

Très fréquents : tremblements, céphalées

Fréquents : convulsions, paresthésies

Troubles rénaux et urinaires : Très fréquents : insuffisance rénale (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles de l'appareil reproducteur et des glandes mammaires : Rares : troubles menstruels; peu fréquents : gynécomastie signalée lors des études américaines sur la cyclosporine A dans la transplantation de foie (2 patients) et la transplantation de rein (4 patients).

Troubles cutanés et sous-cutanés : Très fréquents : hirsutisme; fréquents : acné.

On a signalé, notamment chez des greffés hépatiques, des signes d'encéphalopathie, des perturbations de la vision et des mouvements ainsi que des troubles de la conscience. On ne saurait dire, à l'heure actuelle, si ces altérations sont provoquées par la cyclosporine, par la maladie sous-jacente ou par d'autres affections.

On a observé, dans de rares cas, une thrombocytopénie; chez certains patients, elle était associée à une anémie hémolytique microangiopathique et à une insuffisance rénale (syndrome hémolytique et urémique).

Des affections malignes et des troubles lymphoprolifératifs se sont manifestés, mais les données sur l'incidence et la distribution sont comparables à celles qui ont été observées chez des patients recevant un traitement immunosuppressif traditionnel.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais

cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Transplantation

Les manifestations ci-après sont survenues chez les sujets de 2 essais cliniques portant sur NEORAL. Les données de la première colonne ont trait à des greffés rénaux stables ayant fait l'objet d'une transition à NEORAL et celles de la deuxième, à des greffés rénaux de novo traités au moyen de NEORAL.

Tableau 3

Effets indésirables	1. Greffés rénaux stables (n = 372)	2. Greffés rénaux de novo (n = 45)
Hyperplasie gingivale	29 (7,8 %)	3 (6,7 %)
Hypertrichose	24 (6,5 %)	17 (37,8 %)
Œdème	32 (8,6 %)	14 (31,1 %)
Tremblements	31 (8,3 %)	19 (42,2 %)
Affaiblissement musculaire	3 (0,8 %)	8 (17,8 %)
Modifications des fonctions végétatives	24 (6,5 %)	8 (17,8 %)
Nausées, vomissements, douleurs épigastriques	30 (8,1 %)	7 (15,6 %)
Céphalées	37 (10 %)	10 (22,2 %)
Paresthésies	16 (4,3 %)	5 (11,1 %)
Sensations de chaleur	28 (7,5 %)	5 (11,1 %)
Autres	62 (16,7 %)	11 (27,5 %)

Psoriasis

Dans les essais cliniques, les effets secondaires s'étant manifestés le plus fréquemment lors de l'emploi de la cyclosporine dans le psoriasis sont les suivants : dysfonctionnement rénal, hypertension, troubles gastro-intestinaux, hypertrichose, paresthésies, céphalées, symptômes pseudogrippaux, infection des voies respiratoires supérieures, hyperplasie gingivale, fatigue, hyperuricémie, hypomagnésémie et accroissement des liquides plasmatiques.

Les manifestations suivantes (à l'exclusion du dysfonctionnement rénal, de l'hypertension et des affections malignes) se sont produites chez au moins 3 % des 631 personnes psoriasiques ayant participé à des essais cliniques.

Tableau 4

Effets indésirables	%
<u>Peau et annexes cutanées</u> Hypertrichose	 14,6
<u>Système nerveux central et périphérique</u> Paresthésies Céphalées	 11,4 9,4
<u>Tractus gastro-intestinal</u> Nausées Hypertrophie gingivale Troubles gastro-intestinaux	 4,8 4,6 3,3
<u>Troubles généraux</u> Fatigue	 4,0
<u>O.R.L. et voies respiratoires</u> Symptômes pseudogrippaux Infection des voies respiratoires supérieures	 5,5 4,6

Chez 1439 patients psoriasiques traités par SANDIMMUNE, les réactions suivantes ont été signalées : 21 cas de cancer cutané, 17 cas de tumeurs solides malignes et 6 cas de troubles lymphoprolifératifs (2 lymphomes).

Le patient atteint de psoriasis est plus exposé aux affections malignes, notamment au cancer de la peau, surtout s'il a déjà reçu d'autres traitements carcinogènes, telle la PUVAthérapie.

<u>Polyarthrite rhumatoïde</u>

Dans les essais cliniques, les effets secondaires le plus fréquemment associés à l'utilisation de la cyclosporine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde ont été les suivants : hypertrichose, hypertension, nausées, douleurs abdominales, paresthésies, céphalées et affections gingivales.

Tableau 5

Effets indésirables	Patients traités par SANDIMMUNE Dose initiale < 6 mg/kg/j (n = 378) (%)	Patients traités par un placebo (n = 176) (%)
Peau et annexes cutanées		
Alopécie	3,4	2,3
Hypertrichose	33,9	5,1
Éruptions cutanées	3,4	6,3
Système nerveux central et périphérique		
Crampes	4,0	0,6
Étourdissements	4,5	4,5
Céphalées	15,6	9,7
Paresthésies	15,9	6,3
Tremblements	13,5	3,4
Système nerveux autonome		
Bouffées vasomotrices	5,0	1,7
Tube digestif		
Douleurs abdominales	18,8	10,2
Diarrhée	6,1	6,3
Dyspepsie	9,5	5,7
Affections gingivales	11,6	0,6
Nausées	27,2	13,6
Vomissements	8,2	2,3
Troubles généraux		
Fatigue	4,2	4,0
Fièvre	3,2	2,3
Œdème	4,8	2,8
Modification de la résistance		
Pharyngite	3,2	2,3

Syndrome néphrotique

Au cours des essais cliniques, les effets secondaires le plus fréquemment associés à l'utilisation de la cyclosporine dans le traitement du syndrome néphrotique ont été : dysfonctionnement rénal, hypertrichose, hyperplasie gingivale, hypertension, tremblements et paresthésies, et symptômes gastro-intestinaux.

Les manifestations ci-après se sont produites chez 3 % ou plus des sujets atteints du syndrome

néphrotique qui participaient aux essais cliniques.

Tableau 6

Effets indésirables	Patients traités par SANDIMMUNE (n = 270) (%)
Peau et annexes cutanées	
Hypertrichose	31,5 %
Hypotrichose	3,0 %
Appareil locomoteur	
Contractions musculaires	4,1 %
Système nerveux central et périphérique	
Paresthésies	12,2 %
Céphalées	5,6 %
Tremblements	5,6 %
Troubles psychiatriques	
Faiblesse	4,8 %
Tube digestif	
Hyperplasie gingivale	27,0 %
Nausées	4,4 %
Douleurs gastriques	3,7 %
Diarrhée	3,3 %
Douleurs abdominales	3,1 %
Foie et système biliaire	
Augmentation des enzymes hépatiques	3,3 %
Métabolisme et alimentation	
Hypomagnésémie	5,2 %
Appareil cardiovasculaire	
Hypertension	13,7 %
Appareil urinaire	
Dysfonctionnement rénal	7,0 %

Chez 660 patients atteints du syndrome néphrotique et traités par SANDIMMUNE, 5 d'entre eux ont présenté des affections malignes (3 carcinomes et 2 maladies de Hodgkin).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants sont issus de l'expérience acquise avec NEORAL ou SANDIMMUNE après leur commercialisation et ont été signalés spontanément ou rapportés dans la littérature. Cela dit, il est impossible d'évaluer avec précision la fréquence de ces effets indésirables parce qu'ils ont été signalés volontairement par une population de taille inconnue. Ils sont donc considérés comme étant de fréquence inconnue. Ces effets indésirables sont classés ci-dessous par système organique selon la terminologie MedDRA, et présentés par ordre décroissant de gravité à l'intérieur de chacune des classes.

Troubles sanguins et troubles du système lymphatique : microangiopathie thrombotique, syndrome de Gasser.

Troubles métaboliques et nutritionnels : hyperlipidémie, hyperuricémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie.

Troubles du système nerveux : encéphalopathie, y compris syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, signes et symptômes tels que convulsions, confusion, désorientation, diminution de la réactivité, agitation, insomnie, perturbations visuelles, cécité corticale, coma, paralysie générale, ataxie cérébelleuse, œdème de la papille optique, y compris œdème papillaire pouvant être accompagné d'une atteinte visuelle secondaire à une hypertension intracrânienne bénigne, neuropathie périphérique, migraine.

Troubles hépatobiliaires : affections hépatiques incluant cholestase, ictère, hépatite et insuffisance hépatique ayant eu une issue fatale dans certains cas (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Troubles cutanés et sous-cutanés : hypertrichose.

Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif : myopathie, faiblesse musculaire, de même que douleur musculaire, myosite et rhabdomyolyse, associés à l'administration de cyclosporine en concomitance avec de la lovastatine, de la simvastatine, de l'atorvastatine, de la pravastatine et, dans de rares cas, de la fluvastatine (voir 9.4 **Interactions médicament-médicament**), douleur dans les membres inférieurs (y compris celle associée au syndrome douloureux induit par un inhibiteur de la calcineurine, tel qu'il est décrit dans la littérature médicale).

Troubles d'ordre général et troubles touchant le point d'administration : fatigue.

Description de certains effets indésirables

Hépatotoxicité et affections hépatiques

Des cas d'hépatotoxicité et d'affections hépatiques, y compris de cholestase, d'ictère, d'hépatite et d'insuffisance hépatique, ont été signalés de façon spontanée ou à la suite d'une demande après la commercialisation de la cyclosporine. La majorité d'entre eux présentaient des affections concomitantes, des maladies sous-jacentes et d'autres facteurs confusionnels importants, notamment des complications d'infection et la prise de médicaments potentiellement hépatotoxiques en concomitance. Certains patients, principalement des greffés, en sont décédés (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Néphrotoxicité aiguë et chronique

Les patients qui reçoivent un traitement faisant appel aux inhibiteurs de la calcineurine, y compris la cyclosporine et les schémas thérapeutiques contenant de la cyclosporine, sont davantage exposés au risque de néphrotoxicité aiguë ou chronique. Des cas associés à l'emploi de NEORAL ont été signalés dans le cadre des essais cliniques et de la pharmacovigilance. Les rapports de néphrotoxicité aiguë ont fait état de troubles de l'homéostasie ionique tels que l'hyperkaliémie, l'hypomagnésémie et l'hyperuricémie qui sont apparus, dans la majorité des cas, au cours du premier mois de traitement. Les rapports ont également fait mention de changements morphologiques chroniques, y compris l'hyalinose artériolaire, l'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Parmi les nombreux médicaments connus pour interagir avec la cyclosporine, ceux pour lesquels les interactions ont été adéquatement démontrées et jugées pertinentes sur le plan clinique sont énumérés ci-dessous.

Divers agents ont pour effet d'augmenter ou de diminuer les concentrations de cyclosporine dans le plasma ou le sang entier, et ce, par inhibition ou induction des enzymes qui participent à la biotransformation de la cyclosporine, notamment l'isoenzyme CYP3A4.

Si l'administration concomitante de médicaments connus pour interagir avec la cyclosporine ne peut être évitée, les recommandations de base ci-dessous doivent être suivies :

- Patients greffés : On doit procéder à des mesures fréquentes des concentrations de cyclosporine et, s'il y a lieu, ajuster la posologie de la cyclosporine au besoin, particulièrement au moment d'entreprendre ou de cesser l'administration du médicament pris en concomitance.

- Patients non greffés : L'utilité de la surveillance des concentrations sanguines de cyclosporine est douteuse, la relation entre les concentrations sanguines et les effets cliniques étant moins bien établie. En cas d'administration concomitante de médicaments connus pour faire augmenter les concentrations de cyclosporine, l'évaluation fréquente de la fonction rénale et la surveillance étroite des effets indésirables liés à la cyclosporine peuvent être plus appropriées que la détermination des concentrations sanguines.

La cyclosporine est aussi un inhibiteur de la CYP3A4 et de la P-glycoprotéine, un transporteur d'efflux de plusieurs médicaments, et elle peut avoir pour effet d'augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments pris en concomitance qui sont des substrats de cette enzyme et/ou de ce transporteur.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Dans la mesure du possible, on doit cesser l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. Comme ces agents peuvent nuire à la fonction rénale, on doit surveiller cette dernière très étroitement lorsqu'on les administre ou qu'on en augmente la dose chez un patient traité par NEORAL ou par SANDIMMUNE I.V.

Infection et immunisation

Durant le traitement par la cyclosporine, la vaccination peut se révéler moins efficace. Le recours aux vaccins vivants atténués devrait être évité.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

Chez des greffés recevant de la lovastatine, inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, en concomitance de cyclosporine et d'autres immunosuppresseurs, on a observé une rhabdomyolyse grave ayant entraîné une insuffisance rénale aiguë. On doit tenir compte de la possibilité d'une interaction entre NEORAL ou SANDIMMUNE I.V. et les agents de cette classe.

La cyclosporine peut réduire la clairance de la digoxine*, de la colchicine*, de la prednisolone*, des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), de l'étoposide, de l'aliskirène, du bosentan ou du dabigatran.

Des cas graves d'intoxication digitalique ont été observés dans les jours suivant l'instauration d'un traitement par la cyclosporine chez plusieurs patients prenant de la digoxine. On signale également que la cyclosporine aurait le potentiel d'accroître les effets toxiques de la colchicine, tels que la myopathie et la neuropathie, particulièrement chez les patients atteints d'insuffisance rénale. L'emploi de digoxine ou de colchicine en concomitance avec la cyclosporine doit faire l'objet d'une surveillance clinique étroite afin de permettre la détection rapide de toute manifestation toxique associée à la digoxine ou à la colchicine; le cas échéant, on devra par la

suite réduire la dose du médicament ou mettre fin au traitement.

La littérature médicale et la pharmacovigilance font état de cas de myotoxicité, y compris douleur et faiblesse musculaires, myosite et rhabdomyolyse, associés à l'administration de cyclosporine en concomitance avec de la lovastatine, de la simvastatine, de l'atorvastatine, de la pravastatine et, dans de rares cas, de la fluvastatine. On doit réduire la dose de ces statines lorsqu'elles sont administrées en concomitance avec la cyclosporine, tel qu'il est recommandé dans la monographie. On doit interrompre temporairement ou mettre fin au traitement par une statine chez les patients qui présentent des signes et des symptômes de myopathie ou des facteurs qui les prédisposent à de graves lésions rénales, notamment l'insuffisance rénale consécutive à la rhabdomyolyse.

L'emploi de digoxine, de colchicine ou d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) en concomitance avec la cyclosporine doit faire l'objet d'une surveillance clinique étroite afin de permettre la détection rapide de toute manifestation toxique associée au médicament en question; le cas échéant, on devra par la suite réduire la dose du médicament ou mettre fin au traitement.

Des hausses du taux sérique de créatinine ont été observées au cours d'études portant sur le sirolimus en association avec des doses complètes de cyclosporine pour microémulsion. Cet effet est souvent réversible après la réduction de la dose de cyclosporine. Le sirolimus n'a eu qu'une influence minime sur la pharmacocinétique de la cyclosporine. L'administration concomitante de cyclosporine accroît de façon significative les concentrations sanguines de sirolimus.

L'emploi de ces médicaments en concomitance des capsules ou de la solution orale NEORAL ou de SANDIMMUNE I.V. (cyclosporine) commande de la prudence.

Chez les greffés, on a signalé des cas isolés d'insuffisance rénale marquée (hausse correspondante du taux sérique de créatinine), bien que réversible, à la suite de l'administration concomitante de dérivés de l'acide fibrique (bezafibrate, fénofibrate, etc.). Par conséquent, on doit assurer une surveillance étroite de la fonction rénale chez ces patients. En présence d'insuffisance rénale importante, on doit cesser l'administration du médicament concomitant.

<u>Prednisolone et méthylprednisolone</u>

On a constaté que la cyclosporine diminue la clairance de la prednisolone et que la méthylprednisolone peut, à de fortes doses, accroître le taux sanguin de cyclosporine.

<u>Médicaments épargneurs de potassium et médicaments contenant du potassium</u>

La prudence s'impose lorsque la cyclosporine est administrée en concomitance avec des médicaments épargneurs de potassium (p. ex. diurétiques épargneurs de potassium, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) ou

des médicaments contenant du potassium, vu la possibilité d'une hausse significative de la kaliémie (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La cyclosporine peut avoir pour effet d'augmenter les concentrations plasmatiques de repaglinide et ainsi accroître le risque d'hypoglycémie.

L'administration concomitante de bosentan et de cyclosporine à des volontaires en santé a eu pour effet d'augmenter de 2 fois environ l'exposition au bosentan et de diminuer de 35 % l'exposition à la cyclosporine (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

À la suite de l'administration concomitante de cyclosporine et d'aliskirène, la Cmax et l'ASC de l'aliskirène ont augmenté d'environ 2,5 fois et 5 fois, respectivement. Le comportement pharmacocinétique de la cyclosporine n'a toutefois pas été modifié de façon significative (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

L'administration concomitante de dabigatran et de cyclosporine se traduit par une hausse des concentrations plasmatiques du dabigatran provoquée par l'activité inhibitrice de la cyclosporine sur la P-gp (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Comme le dabigatran est doté d'un indice thérapeutique étroit, l'augmentation de ses concentrations plasmatiques pourrait accroître le risque de saignements.

L'administration de doses multiples d'ambrisentan et de cyclosporine à des volontaires en santé a eu pour effet d'augmenter de 2 fois environ l'exposition à l'ambrisentan et d'augmenter de façon marginale (d'environ 10 %) l'exposition à la cyclosporine.

Une augmentation significative de l'exposition aux antibiotiques anthracyclines (p. ex. doxorubicine, mitoxanthrone, daunorubicine) a été observée chez des patients traités en oncologie ayant reçu en concomitance, par voie intraveineuse, des antibiotiques anthracyclines et des doses très élevées de cyclosporine.

Lercanidipine

Par suite de l'administration concomitante de cyclosporine et de lercanidipine, l'ASC de la lercanidipine a triplé, et celle de la cyclosporine a augmenté de 21 %. Il faut donc user de prudence lorsqu'on administre la cyclosporine et la lercanidipine de façon simultanée (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans le tableau suivant ont été retenus soit en raison d'interactions déclarées ou observées lors d'études, soit en raison du risque d'interaction grave.

En cas d'administration concomitante d'un médicament présentant une synergie néphrotoxique,

un contrôle régulier de la fonction rénale (en particulier la créatinine sérique) doit être effectué. Si une détérioration significative de la fonction rénale survient, la dose du médicament coadministré doit être réduite ou un traitement de rechange doit être envisagé.

Tableau 7 – Résumé des interactions médicamenteuses

	Médicaments augmentant les concentrations sériques de cyclosporine	**Médicaments diminuant les concentrations sériques de cyclosporine**	**Médicaments causant un effet néphrotoxique additif**
Interactions documentées	Allopurinol Amiodarone Inhibiteurs calciques – Diltiazem – Vérapamil – Nicardipine Colchicine Acide cholique et dérivés Corticostéroïdes Danazol Fluconazole Imatinib Imipénem Itraconazole Kétoconazole Antibiotiques macrolides (érythromycine, azithromycine et clarithromycine) Lercanidipine Métoclopramide Méthylprednisolone Noréthistérone ou danazol Contraceptifs oraux Inhibiteurs de protéase Voriconazole Néfazodone	Barbituriques Bosentan Carbamazépine Métamizole Nafcilline Octréotide Orlistat Oxcarbazépine Phénytoïne ou phénobarbitone Probucol Rifampicine i.v. Sulfadimine i.v. et triméthoprime i.v. Sulfinpyrazone Terbinafine Ticlopidine	Aminosides (y compris la gentamycine et la tobramycine) Amphotéricine □ Ciprofloxacine Colchicine Cotrimoxazole ou triméthoprime (+ sulfaméthoxazole)Melphalan Méthotrexate* Vancomycine

	Médicaments augmentant les concentrations sériques de cyclosporine	Médicaments diminuant les concentrations sériques de cyclosporine	Médicaments causant un effet néphrotoxique additif
Interactions soupçonnées ou possibles	Acyclovir Stéroïdes androgéniques Céphalosporines Furosémide Inhibiteurs des récepteurs H2 Diurétiques thiazidiques Warfarine	Anticonvulsivants	Antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine (cimétidine, ranitidine, etc.) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (p. ex. diclofénac, naproxen, sulindac) Tacrolimus

* Il faut user de prudence lorsqu'on utilise en concomitance de la cyclosporine et du méthotrexate chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en raison du risque de synergie néphrotoxique (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

On doit éviter l'emploi concomitant de tacrolimus, en raison du risque accru de néphrotoxicité.

Il a été découvert que l'emploi concomitant de diclofénac et de cyclosporine avait pour résultat d'augmenter de façon significative la biodisponibilité du diclofénac, ce qui peut entraîner une insuffisance rénale, laquelle s'est révélée réversible après le retrait des deux médicaments au cours d'une étude de 24 semaines. L'augmentation de la biodisponibilité du diclofénac est probablement attribuable à une réduction de son effet de premier passage élevé. Si des anti-inflammatoires non stéroïdiens ayant un faible effet de premier passage (p. ex. l'acide acétylsalicylique) sont administrés en concomitance avec la cyclosporine, on ne s'attend pas à ce que leur biodisponibilité augmente. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens dont on sait qu'ils subissent un métabolisme de premier passage important (p. ex. le diclofénac) doivent être administrés à des doses moins élevées que celles qui conviendraient à des patients ne recevant pas de cyclosporine.

Chez les greffés, on a signalé des cas isolés d'insuffisance rénale marquée (hausse correspondante du taux sérique de créatinine), bien que réversible, à la suite de l'administration concomitante de dérivés de l'acide fibrique (bezafibrate, fénofibrate, etc.). Par conséquent, on doit assurer une surveillance étroite de la fonction rénale chez ces patients. En présence d'insuffisance rénale importante, on doit cesser l'administration du médicament concomitant.

Lorsque l'administration concomitante est inévitable, surveiller attentivement le taux sanguin de cyclosporine et modifier la dose de NEORAL ou de SANDIMMUNE I.V. de façon appropriée.

Caspofungine : Au cours de deux études cliniques, la cyclosporine (1 dose de 4 mg/kg ou 2 doses de 3 mg/kg) a augmenté l'ASC de la caspofungine d'environ 35 %. L'administration de

caspofungine n'a pas augmenté les concentrations sanguines de la cyclosporine. On a observé des hausses transitoires du taux des enzymes hépatiques ALAT et ASAT lors de l'administration concomitante de caspofungine et de cyclosporine. Ces deux médicaments ne doivent être administrés en même temps que dans les cas où les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. Advenant l'obtention de résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique lors de la prise simultanée de caspofungine et de cyclosporine, il faut surveiller l'état du patient, puis évaluer les risques et les bienfaits de la poursuite du traitement.

Tableau 8 – Interactions diverses

Altération de l'effet immunosuppressif	Interaction avec l'alcool contenu	Autres
Étoposide Propranolol Vérapamil	Chlorpropamide Disulfiram Métronidazole	Aliskirène (la cyclosporine peut augmenter la concentration sanguine de certains substrats de la glycoprotéine P [P-gp]) Caspofungine Captopril Colchicine Digoxine Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase Nifédipine* Prednisolone Anatoxines ou vaccins Diurétiques épargneurs de potassium

* L'administration concomitante de nifédipine et de cyclosporine peut accroître le taux d'hyperplasie gingivale, par rapport à celui qu'on observe lorsque la cyclosporine est administrée seule. On doit éviter l'administration concomitante de nifédipine chez les patients qui présentent une hyperplasie gingivale causée par la prise de cyclosporine.

9.5 Interactions médicament-aliment

On doit éviter de prendre du jus de pamplemousse étant donné le risque d'interférence avec le système enzymatique du cytochrome P450 qui s'est révélée augmenter la biodisponibilité de NEORAL.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

De graves interactions, telles qu'une diminution de la concentration de cyclosporine, peuvent se produire si la cyclosporine est administrée en concomitance avec *Hypericum perforatum* (le millepertuis).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La cyclosporine est un agent immunosuppressif puissant doté d'une fenêtre thérapeutique étroite, qui s'est révélé efficace chez l'être humain pour prolonger la survie des allogreffes.

Les capsules et la solution orale NEORAL contiennent de la cyclosporine sous forme de microémulsion. NEORAL offre un profil d'absorption plus complet et plus constant et est moins influencé par la consommation concomitante d'aliments et le rythme diurne que la préparation traditionnelle de cyclosporine commercialisée antérieurement (capsules et solution orale SANDIMMUNE). Ces propriétés se traduisent par une moins grande variabilité intra-individuelle, et parfois interindividuelle, de la pharmacocinétique de la cyclosporine de même que par une corrélation plus forte entre la concentration minimale et l'exposition totale au médicament (ASC_{β}); ce faisant, elles permettent d'obtenir plus précisément le degré d'immunosuppression recherché.

En raison des propriétés précitées, il n'y a pas lieu de tenir compte de l'horaire des repas lorsqu'on administre NEORAL. Par surcroît, comme l'exposition à la cyclosporine est plus constante — tant pendant une seule journée que d'un jour à l'autre — lors d'un traitement d'entretien par NEORAL, cela peut contribuer à éviter les périodes d'immunosuppression insuffisante ou, au contraire, d'exposition excessive au médicament.

La distribution de la cyclosporine s'effectue surtout à l'extérieur du volume sanguin. Elle est répartie comme suit dans les constituants sanguins : de 33 à 47 % dans le plasma, de 4 à 9 % dans les lymphocytes et de 41 à 58 % dans les érythrocytes. Dans le plasma, environ 90 % de la cyclosporine est liée aux protéines, surtout aux lipoprotéines.

Par suite d'une importante biotransformation, la cyclosporine produit environ 15 métabolites. Il n'existe pas de voie métabolique dominante. L'élimination est principalement biliaire, seulement 6 % de la dose orale se retrouvant dans l'urine; 0,1 % seulement de la dose est excrétée dans l'urine à l'état inchangé. La distribution de la cyclosporine semble correspondre à un modèle multicompartimental dans lequel l'administration continue peut entraîner la saturation du compartiment périphérique.

La demi-vie de la cyclosporine est d'environ 18 heures (de 7,7 à 26,9). Cependant, les données sur la demi-vie d'élimination de la cyclosporine varient notablement selon la méthode de dosage utilisée et la population cible. Par exemple, elle est allée de 6,3 heures chez des volontaires sains à 20,4 heures chez des personnes souffrant d'une hépatopathie grave.

Pour obtenir les concentrations minimales de cyclosporine (C_0) dans le sang entier après 12 heures qui semblent réduire au minimum les effets secondaires et les crises de rejet, l'éventail thérapeutique recommandé s'établit entre 100 et 400 ng/mL, tel qu'il a été déterminé par la méthode de dosage radio-immunologique utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques

(voir 4 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Il a cependant été signalé que la surveillance de l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps durant les 4 premières heures (ASC_{0-4}) suivant l'administration du médicament pourrait être un indicateur plus précis de l'immunosuppression optimale produite par NEORAL que la surveillance des concentrations minimales de cyclosporine (C_0) et qu'elle pourrait donc réduire au minimum le risque de rejet, de néphrotoxicité, de neurotoxicité, d'hépatotoxicité et d'abaissement des taux de créatinine sérique.

Dans la littérature médicale, on signale en outre que le recours à un prélèvement unique, soit 2 heures après l'administration de la dose (C_2), permet d'établir une meilleure corrélation avec l'ASC_{0-4} et fournit une évaluation plus précise de l'absorption et de l'immunosuppression associées à NEORAL chez les greffés. Par comparaison à la surveillance des concentrations minimales de cyclosporine (C_0), la surveillance des concentrations 2 heures après l'administration du médicament (C_2) de NEORAL a permis d'obtenir de plus faibles taux de rejet et de toxicité chez des greffés hépatiques et rénaux ayant atteint les niveaux C_2 cibles.

10.2 Pharmacodynamie

NEORAL et SANDIMMUNE I.V. (cyclosporine) inhibent fortement les réactions immunitaires à médiation cellulaire et sont, par conséquent, très efficaces pour prévenir le rejet de l'allogreffe. Cependant, le blocage de l'activation des lymphocytes T auxiliaires et effecteurs par la suppression de la libération d'IL-2 n'est peut-être qu'un des mécanismes contribuant à la production d'un effet immunosuppressif.

Hématopoïèse

Toutes les données expérimentales qu'on peut trouver indiquent que, contrairement à l'immunosuppression par des agents cytostatiques, l'immunosuppression par la cyclosporine ne modifie ni le nombre ni la prolifération des cellules souches hématopoïétiques, pas plus qu'elle n'affecte l'activité des leucocytes non lymphocytaires.

Hypersensibilité

Lors d'expériences effectuées sur des rats Lewis, la cyclosporine n'a pas eu d'effet sur les réactions d'hypersensibilité immédiate, dont les intermédiaires sont les mastocytes, ni sur les réactions cutanées de type Arthus caractérisées par la formation d'un complexe immun et l'infiltration par des granulocytes. La cyclosporine a cependant inhibé les réactions d'hypersensibilité retardée (médiation par les cellules T) en entraînant une diminution marquée de l'infiltration des cellules mononucléaires. Une telle suppression de l'hypersensibilité retardée est liée à la dose et s'effectue par l'intermédiaire de l'inhibition de la libération du facteur chimiotactique des lymphocytes (LDCT), du facteur inhibiteur de migration des macrophages (MIF), du facteur d'activation des macrophages (MAF) et de l'interféron gamma (IFN γ).

Immunité humorale

En général, la cyclosporine semble supprimer la réaction des anticorps (IgM, IgG) aux antigènes thymodépendants et la prolifération des cultures de lymphocytes B face aux mitogènes thymodépendants tels que le mitogène du Pokeweed (PWM). Il est possible que l'inhibition de ces réactions se produise par l'inhibition de la fonction des cellules T auxiliaires, bien que l'inhibition par la cyclosporine de la réaction des lymphocytes B amygdaliens humains face au PWM résiste à l'introduction exogène de facteurs de croissance (IL-1, IL-2, BCGF) seuls ou en concomitance.

Par contre, la cyclosporine semble n'avoir que peu ou n'avoir pas d'effet sur l'immunité humorale ou sur la prolifération cellulaire face aux antigènes ou aux mitogènes thymo-indépendants. Par exemple, la prolifération des cultures de lymphocytes B humains ou murins face aux lipopolysaccharides (LPS), activateurs thymo-indépendants, ou à la souche B95-8 du virus Epstein-Barr n'est pas affectée par l'exposition préalable à la cyclosporine. Cependant, il peut y avoir à la fois dans les modèles murins et humains un élément sensible à la cyclosporine dans la réaction des cultures de lymphocytes B en présence de certains activateurs thymo-indépendants. L'activation des lymphocytes B murins par l'anticorps anti-Ig anti-μ, qui, croit-on, imite les étapes initiales de la stimulation antigénique des cellules B, est fortement susceptible d'être inhibée par la cyclosporine. De la même façon, bien que l'activateur thymo-indépendant anti-μ n'ait pas une action mitogène sur les lymphocytes des souris de souche CBA/N ou sur les lymphocytes B humains, la combinaison d'anti-μ et de LPS (pour les lymphocytes murins de souche CBA/N) ou d'anti-μ et de BCGF (pour les lymphocytes humains) entraîne une forte prolifération, totalement inhibée par l'adjonction précoce de cyclosporine. Par conséquent, la cyclosporine peut, dans certains cas, inhiber une étape primaire précoce thymo-indépendante durant laquelle les lymphocytes B sont activés pour entrer dans la phase G1 du cycle cellulaire.

Immunité à médiation cellulaire

Inhibition de l'activation des lymphocytes T

La cyclosporine supprime complètement la réaction lymphoproliférative des cultures de lymphocytes T murins, humains et de cochons d'Inde faisant suite à une stimulation mitogène avec la concanavaline A (ConA) et la phytohémagglutinine (PHA). Bien que la concentration entraînant une inhibition de 50 % puisse varier entre 2 et 200 ng/mL, selon le mitogène et la source de lymphocytes utilisés, on doit toujours ajouter de la cyclosporine au début de la culture ou peu après, afin que son action inhibitrice se manifeste. La cyclosporine inhibe aussi la réaction proliférative et l'activation des lymphocytes T cytotoxiques (CTL) dans le cadre de la réaction lymphocytaire mixte (MLR) allogénique ou isogénique chez les espèces murines, chez les cochons d'Inde et chez les humains. Les doses de cyclosporine nécessaires pour produire une inhibition se comparent aux taux obtenus in vivo (≥ 100 ng/mL) lorsque des schémas posologiques pour l'immunosuppression clinique sont utilisés.

Pratiquement toutes les études portant sur la prolifération des cellules T faisant suite à une stimulation mitogène et sur l'activation des CTL dans le cadre d'une MLR primaire montrent que la cyclosporine possède un effet inhibiteur marqué sur la production d'IL-2. Une production réduite d'IL-2 se produit aussi dans le cadre de réactions secondaires avec des lymphocytes préalablement sensibilisés. L'incapacité de l'IL-2 exogène de rétablir, d'une part, l'activité des CTL inhibée par la cyclosporine dans le cadre d'une MLR allogénique humaine ou, d'autre part, la réaction proliférative primaire des cellules T inhibée par la cyclosporine dans le cadre de la MLR allogénique chez le cochon d'Inde porte à croire que, dans ces cas du moins, la cyclosporine pourrait empêcher le précurseur des CTL (pCTL) d'acquérir une capacité de réaction fonctionnelle à l'IL-2. Bien qu'elle n'inhibe pas l'expression du récepteur IL-2 (antigène TAC) sur les lymphocytes humains stimulés à l'aide de la ConA ou de la PHA, la cyclosporine inhibe en fait l'expression de l'antigène TAC dans des cultures de lymphocytes MLR allogéniques humains et sur des lymphocytes murins stimulés à l'aide de la ConA.

La cyclosporine inhibe aussi la production de plusieurs cytokines autres que la lymphokine IL-2. Elle inhibe la production de la cytokine IL-1 dérivée des monocytes par une action indirecte apparente sur les lymphocytes T auxiliaires OKT4+. Des traitements par la cyclosporine effectués chez des rats ayant fait l'objet de transplantations cardiaques allogéniques inhibent l'IL-1 et la lymphokine IL-3. La cyclosporine altère le processus de génération du facteur chimiotactique des lymphocytes (LDCF) et des médiateurs solubles stimulant l'activité pro-coagulatrice effectuée par les macrophages, processus qui est entraîné par les cellules spléniques murines et les lymphocytes de cochons d'Inde activés par les antigènes ou les mitogènes. La cyclosporine inhibe aussi la production du facteur inhibiteur de migration (MIF) par les lymphocytes humains stimulés avec de la ConA et avec l'interféron gamma (IFN γ), et par les lymphocytes humains ou murins stimulés à l'aide d'un mitogène ou d'un isoantigène.

L'expression de plusieurs antigènes activateurs de la surface des lymphocytes T, y compris les antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité, les antigènes détectés par les anticorps monoclonaux OKT9 et OKT10, ainsi que les récepteurs de transfert, semble aussi inhibée, jusqu'à un certain point, par la cyclosporine.

Par opposition aux cellules T auxiliaires effectrices cytotoxiques, les cellules T auxiliaires facilitatrices et suppressives sont peut-être très résistantes à l'action de la cyclosporine. Cette différence quant à l'effet produit sur les cellules T suppressives et sur les cellules T cytotoxiques facilite peut-être l'établissement ou le rétablissement d'un état spécifique d'incapacité de réaction immunitaire, comme on l'a démontré avec certains modèles expérimentaux.

<u>Sites de liaison et effets moléculaires</u>

Bien que certaines données indiquent que la cyclosporine pourrait bloquer les signaux d'activation initiale de la membrane, des études récentes utilisant de la cyclosporine conjuguée à de la fluorescéine, à du DANS ou marquée avec des radio-isotopes n'ont montré aucune liaison compétitive sur les récepteurs membranaires pour les mitogènes tels que la PHA, la ConA,

l'anticorps monoclonal OKT3, les récepteurs HLA-DR ou le récepteur IL-2. La cyclosporine inhibe cependant de façon compétitive la liaison de la prolactine, régulateur immunitaire, aux récepteurs de sa surface cellulaire.

La liaison réversible et spécifique de la cyclosporine à la calmoduline, protéine du cytosol, qui est responsable de l'effet activateur du Ca++ sur le métabolisme intracellulaire, est conforme à l'observation selon laquelle la cyclosporine n'inhibe pas la dégradation du phospho-inositide, survenant dans la membrane cellulaire et produite par les mitogènes, ni l'élévation consécutive du taux de Ca++ intracellulaire ni l'activation des kinases protéiniques; elle bloque toutefois de manière sélective l'activation des lymphocytes normaux par des mobilisateurs du Ca++, à savoir les ligands qui relient entre eux les récepteurs des antigènes, ou les ionophores du Ca++. Par contre, les réactions aux activateurs polyclonaux qui ne provoquent pas le flux des ions Ca++ (phorbol, esters, lipopolysaccharides, facteurs de croissance) résistent à la cyclosporine, sauf peut-être dans les cellules tumorales.

La cyclosporine inhibe aussi l'activation de l'ornithine-décarboxylase (l'étape enzymatique de ralentissement de la production des polyamines requises pour la synthèse de l'ADN et de l'ARNm). L'addition de cyclosporine aux lignées cellulaires humaines et murines cultivées en présence de phorbol-12-myristyl-13-acétate provoque une réduction de l'ARNm de l'IL-2. Une nouvelle stimulation par les mitogènes, en présence de cyclosporine, d'une culture de lymphoblastes vieille de 3 jours et stimulée par la ConA, provoque aussi une diminution marquée de la synthèse de l'ARNm des lymphokines IFN γ, du facteur de croissance des lymphocytes B et du facteur de différenciation cytotoxique.

10.3 Pharmacocinétique

Bioéquivalence des capsules et de la solution orale

Une étude portant sur 24 volontaires sains de sexe masculin a démontré la bioéquivalence des capsules NEORAL et de la solution orale NEORAL.

Absorption :

Par comparaison à SANDIMMUNE, NEORAL offre une plus grande linéarité de la dose en ce qui touche l'exposition à la cyclosporine (ASC_{β}) ainsi qu'un profil d'absorption plus constant. En outre, l'apport alimentaire concomitant et le rythme diurne ont moins d'effet sur NEORAL que sur SANDIMMUNE. Ces propriétés se traduisent par une moins grande variabilité intra-individuelle dans la pharmacocinétique de la cyclosporine de même que par une corrélation plus forte entre la concentration minimale et l'exposition totale au médicament (ASC). En raison de ces avantages, il n'y a pas lieu de tenir compte de l'horaire des repas lorsqu'on administre NEORAL. De surcroît, l'exposition à la cyclosporine est plus uniforme - tant pendant une seule journée que d'un jour à l'autre - lors d'un traitement d'entretien par NEORAL.

Par rapport aux formes orales de SANDIMMUNE, les capsules et la solution orale NEORAL sont absorbées plus rapidement (réduction de 1 heure du T_{max} moyen et augmentation de 59 % de la C_{max} moyenne) et offrent une biodisponibilité de 29 % plus élevée en moyenne.

Distribution :

Administré par voie intraveineuse (i.v.), SANDIMMUNE se distribue selon un modèle pharmacocinétique multicompartimental. Sa demi-vie de distribution initiale rapide est de 0,10 heure, et elle est suivie d'une deuxième demi-vie de distribution plus lente de 1,1 heure. L'administration continue de cyclosporine entraîne une saturation du compartiment périphérique. Du point de vue clinique, ce phénomène se traduit à long terme par une diminution des doses nécessaires pour maintenir un taux constant de cyclosporine.

Dans le sang, la cyclosporine est fortement liée aux érythrocytes et aux lipoprotéines plasmatiques. Aucun des métabolites de la cyclosporine n'est toutefois aussi fortement lié aux lipoprotéines plasmatiques que la cyclosporine elle-même. La distribution relative de la cyclosporine dans le sang s'effectue en fonction de la concentration du médicament, de l'hématocrite, de la température et de la concentration des lipoprotéines. En concentration sanguine de 500 mg/mL, 58 % du médicament est associé aux hématies, 4 % aux granulocytes, 5 % aux lymphocytes et les 33 % restants sont distribués dans le plasma. La concentration plasmatique de cyclosporine augmente de façon linéaire jusqu'à l'obtention de concentrations dans le sang entier pouvant atteindre 1 000 ng/mL. À des concentrations supérieures, la cyclosporine ne se distribue plus d'une façon linéaire dans le sang et dans le plasma. Les cellules sanguines semblent saturées de cyclosporine à des concentrations supérieures à 500 ng/mL. À des concentrations excédant 500 ng/mL, on constate une diminution prononcée de la fraction de cyclosporine absorbée par les hématies et une augmentation correspondante de la fraction plasmatique du médicament.

Chez les sujets ayant fait l'objet d'une transplantation, un hématocrite faible (imputable à une maladie chronique ou à une perte de sang survenue au cours d'une intervention chirurgicale) modifie la distribution de la cyclosporine entre le sang et le plasma, ce qui entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament. Cet effet est lié à la température.

Dans le plasma, plus de 80 % de la cyclosporine est liée aux lipoprotéines, surtout aux lipoprotéines de densité élevée (HDL) et à celles de faible densité (LDL), qui lient plus de 80 % de la cyclosporine dans le plasma. La liaison de la cyclosporine aux protéines plasmatiques ne dépend pas de sa concentration lorsque cette dernière se situe entre 20 ng/mL et 20×10^3 ng/mL. La liaison est toutefois fortement fonction de la température : à 4 °C, environ 70 % du médicament se retrouve sous forme liée; à 20 °C, ce pourcentage s'élève à 93 %, et à 37 °C, il s'établit à 98 %.

Lorsque la température passe de 37 °C à 21 °C, environ 50 % de la cyclosporine se déplace du

plasma aux hématies, où elle se lie à l'hémoglobine; ce processus est réversible lorsqu'on rétablit la température à 37 °C durant 2 heures.

La cyclosporine étant lipophile, on retrouve la concentration la plus élevée dans les tissus adipeux. Le médicament s'accumule aussi dans le foie, le pancréas, les poumons, les reins, les glandes surrénales, la rate et les ganglions lymphatiques. On en trouve très peu dans les tissus cérébraux et dans le liquide céphalorachidien, ce qui laisse croire que la cyclosporine ne traverse pas facilement la barrière hématoencéphalique. La grande distribution tissulaire du médicament correspond au grand volume apparent de distribution (de 3,5 à 9 L/kg) et résulte du caractère liposoluble marqué de la substance ainsi que de sa capacité de pénétrer facilement les membranes biologiques.

Métabolisme :

La cyclosporine est essentiellement métabolisée par les multiples formes du cytochrome P450 de la mono-oxygénase hépatique. Le médicament sous sa forme inchangée ainsi que ses métabolites sont excrétés dans la bile. On n'a isolé et identifié que 9 des 17 métabolites de la cyclosporine dont on soupçonne l'existence. Tous les métabolites identifiés possèdent la structure cyclique intacte d'oligopeptides du médicament principal. Les modifications structurales qui se produisent au cours du métabolisme consistent en la monohydroxylation et la dihydroxylation, ainsi que la N-déméthylation, principalement des N-méthyl-leucines. La clairance et la demi-vie de la cyclosporine varient toutes les deux considérablement selon les sujets et semblent être influencées par le type de greffe effectuée, l'âge du sujet, le stade de la maladie et l'administration concomitante d'un autre médicament.

Comme la cyclosporine est principalement éliminée par métabolisme hépatique, sa clairance est altérée chez les patients souffrant d'une hépatopathie et chez ceux ayant fait l'objet d'une transplantation hépatique, tôt après l'intervention. En se basant sur le poids corporel, les enfants semblent éliminer le médicament plus rapidement que les adultes. Par conséquent, l'enfant aura peut-être besoin de doses plus fréquentes et plus fortes de cyclosporine pour que le taux sanguin thérapeutique soit atteint. Le métabolisme de la cyclosporine subit aussi l'influence considérable des modifications de l'activité du métabolisme hépatique; par exemple, l'activation du système enzymatique du cytochrome P450 par les barbituriques, la phénytoïne et la rifampicine a considérablement accéléré l'élimination de la cyclosporine, pouvant causer une immunosuppression inadéquate et un épisode de rejet aigu. Par contre, le kétoconazole accroît le taux de cyclosporine en inhibant le métabolisme de cette dernière ou son transport actif dans la bile, ou les deux. On observe une interaction similaire avec l'érythromycine.

L'administration de fortes doses de méthylprednisolone (pour les cas de rejet aigu) et le traitement à long terme par des stéroïdes peuvent aussi affecter la pharmacocinétique de la cyclosporine.

Élimination :

La cyclosporine est principalement éliminée par la bile. Moins de 1 % de la dose administrée se retrouve dans la bile sous forme du médicament inchangé. Comme l'indique le dosage radio-immunologique, plus de 44 % de la dose se retrouve dans la bile sous forme de métabolites.

La deuxième circulation entéro-hépatique du médicament inchangé est par conséquent très faible. L'altération de la fonction hépatique peut réduire la clairance totale de ce dernier ou de ses métabolites. L'excrétion rénale constitue une voie d'élimination mineure, 6 % de la dose administrée par voie orale se retrouvant dans l'urine; seulement 0,1 % de la dose est excrétée sous forme de principe actif inchangé.

Populations et états pathologiques particuliers :

Insuffisance rénale

Au cours d'une étude réalisée chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale, des pics plasmatiques moyens de 1800 ng/mL (plage de 1536 à 2331 ng/mL) ont été mesurés après une perfusion intraveineuse dosée à 3,5 mg/kg administrée sur une période de 4 heures. Le volume de distribution (Vdss) moyen s'est établi à 3,49 L/kg, tandis que la clairance systémique était de 0,369 L/h/kg, soit environ les deux tiers de la clairance systémique moyenne (0,56 L/h/kg) observée chez les patients dont les reins fonctionnent normalement.

Insuffisance hépatique

Au cours d'une étude réalisée chez des patients atteints d'une maladie du foie grave accompagnée d'une cirrhose confirmée par biopsie, la demi-vie terminale s'est établie à 20,4 heures (plage de 10,8 à 48,0 heures), comparativement à une valeur s'inscrivant entre 7,4 et 11,0 heures chez les sujets en santé.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Capsules NEORAL

Les capsules NEORAL doivent être gardées à une température de 15 à 25 °C et doivent rester dans leur emballage d'origine jusqu'au moment de leur emploi. Des augmentations de température jusqu'à 30 °C sur une période maximale de 3 mois au total n'altèrent pas la qualité du produit.

Solution orale NEORAL

Une fois le contenant ouvert, la solution doit être utilisée au cours des 2 mois qui suivent.

La solution orale NEORAL doit être conservée et distribuée dans son contenant d'origine. On doit la conserver à une température de 15 à 30 °C, et ne pas la garder à une température inférieure à 20 °C pendant plus de 1 mois, car les ingrédients huileux d'origine naturelle qu'elle renferme ont tendance à se solidifier à de faibles températures. Ne pas conserver la solution au réfrigérateur, et la garder à l'abri du gel.

Une gelée peut se former si la solution est conservée à moins de 20 °C, mais elle disparaît à une température plus élevée, soit d'au plus 30 °C. Toutefois, la solution peut ensuite contenir de petits flocons ou résidus. Ce phénomène n'altère en rien l'efficacité et l'innocuité du produit, et la mesure de la dose au moyen de la seringue demeure exacte.

SANDIMMUNE I.V. (solution à diluer pour perfusion)

Reconstitution :

La solution à diluer pour perfusion doit être reconstituée dans un rapport de 1:20 à 1:100 dans une solution saline normale ou une solution de glucose à 5 % juste avant son utilisation (voir 4.4 **ADMINISTRATION**).

Entreposage :

Conserver le concentré à l'abri de la lumière, à une température de 15 à 30 °C. Ne pas le conserver au réfrigérateur, et le garder à l'abri du gel.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

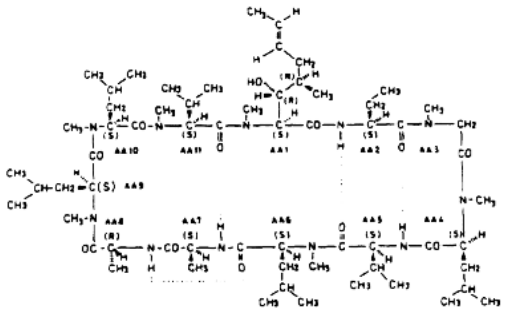
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Cyclosporine (USAN) Cyclosporine (DCI) (cyclosporine A)
Nom chimique :	(R-[R*, R*-(E)]]-Cyclic (L-alanyl-D-alanyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-leucyl-N-méthyl-L-valyl-3-hydroxy-N,4-diméthyl-L-2-amino-6-octénoyl-L-α-aminobutyryl-N-méthylglycyl-N-méthyl-L-leucyl-L-valyl-N-méthyl-L-leucyl).

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{62}H_{111}N_{11}O_{12}$ et 1 202,64

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :	La cyclosporine est un métabolite isolé à partir de bouillons de culture de Tolypocladium inflatum. Elle se présente sous la forme d'une fine poudre cristalline blanche ou blanchâtre et a une légère odeur caractéristique.
Solubilité :	Eau 0,04 mg/g Éther de diisopropyle > 20 mg/g Acétone > 50 mg/g Acétate d'éthyle > 100 mg/g Chloroforme > 100 mg/g Cyclohexane 17 mg/g

Acétonitrile > 100 mg/g n-hexane 5,5 mg/g

Benzène > 100 mg/g Alcool isopropylique > 100 mg/g

Méthanol > 100 mg/g Éthanol > 100 mg/g

Point de fusion : 148-151

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Patients greffés

Transplantation d'organe solide

L'efficacité de NEORAL a été démontrée au cours de 13 études mondiales visant à évaluer le taux de réussite des transplantations lorsque la cyclosporine était utilisée par comparaison à d'autres immunosuppresseurs. Les essais cliniques ont été menés dans diverses régions (Europe, Australie et Amérique du Nord). Certains de ces essais comportaient une évaluation de la transplantation allogène de différents organes solides, notamment le rein, le foie, le cœur, le cœur-poumon, le poumon ou le pancréas. Durant les essais cliniques, la dose de cyclosporine utilisée chez les patients greffés se situait entre 10 et 25 mg/kg par jour pour le traitement initial, et entre 6 et 8 mg/kg par jour pour le traitement d'entretien (voir 4 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les essais cliniques sont présentés dans les tableaux 9 à 13 ci-dessous.

Transplantation de rein et de pancréas

Le tableau 9 comprend les études cliniques qui portaient essentiellement sur des patients greffés du rein, tandis que le tableau 10 présente les études cliniques réalisées uniquement chez des patients ayant subi une greffe de rein. Des patients greffés du pancréas figurent également au tableau 9. Les études décrites dans ces deux tableaux confirment que la cyclosporine, utilisée en association avec des corticostéroïdes, constitue un traitement efficace dans la transplantation rénale. La survie à 1 an du greffon était significativement améliorée chez les patients traités par la cyclosporine comparativement au traitement témoin.

Tableau 9 – Transplantation d'organe solide – études cliniques européennes et étude clinique australienne

No d'étude/Pays	Caractéristiques de l'étude	Organe (N)	Survie à 1 an du greffon CsA/témoin (%)	Survie à 1 an du patient CsA/témoin
Étude 1 Cambridge, R.-U.	Unicentrique CsA vs Groupe témoin historique AZA+CS	Rein (63) Foie (7) Pancréas (10) *Incluant* *Rein/pancréas (7)* *Rein/foie (1)* *Pancréas/foie (1)*	70/55 %	77/n.r.
Étude 2 Australie	Unicentrique, avec répartition aléatoire CsA vs AZA+CS+ALG	Rein (29 au total; 14 sous cyclosporine)	78/73	78/92
Étude 3 Essai multicentrique européen	Multicentrique, avec répartition aléatoire CsA vs AZA+Pred	Rein (232 au total; 117 sous cyclosporine)	73-53	98/94
Étude 4 Suède	Unicentrique CsA (4 patients) CsA + Pred (16) vs Groupe témoin historique	Rein (20)	55-49	68/72
Étude 5 Finlande	Multicentrique CsA vs AZA+MP vs CsA IV+ MP	Rein (9) (32) (32)	67 (CsA)- 77(CsA+MP)/73	90(dans les 2 groupes) /87

R.-U. : Royaume-Uni; CsA : cyclosporine; AZA : azathioprine; CS : corticostéroïdes; ALG : globulines antilymphocytaires; Pred : prednisone; MP : méthylprednisolone; IV : intraveineuse; N : nombre de patients

n.r. : données non récupérables

Tableau 10 – Transplantation d'organe solide – études cliniques nord-américaines

No d'étude/Pays	Caractéristiques de l'étude	Organe (N)	Survie à 1 an du greffon CsA/témoin (%)	Survie à 1 an du patient CsA/témoin
Étude 2 États-Unis	Groupe I : CsA[a]+ DCT Groupe II : CsA[b] Groupe III : CsA[c] Tous les patients ont reçu des CS	Rein Groupe I : 12 Groupe II : 20 Groupe III : 34	76/53	86/83
Étude 5 États-Unis	CsA + Pred faible dose vs AZA+ ATG	Rein (98 au total; 47 sous CsA)	86/82	94/100
Étude 7 États-Unis	CsA + CS+ diurétiques vs AZA+ CS+ diurétiques	Rein (27 au total; 14 sous CsA)	71/66*	100/93
Étude 15 États-Unis	Ouverte, avec répartition aléatoire CsA + Pred vs AZA + Pred	Rein (41 au total; 21 sous CsA)	90/53	100/100
Étude canadienne multicentrique	Répartition aléatoire, CsA vs AZA + CS	Rein (209; 103 sous CsA)	80/64	87/86*

*** Statistiquement significatif**

DCT : drainage du canal thoracique; CsA : cyclosporine; CS : corticostéroïdes; Pred : prednisone; ATG : globulines antilymphocytaires; AZA : azathioprine; [a] CsA administré en une seule dose le jour de la transplantation et par la suite. [b] CsA administré de 2 à 30 jours avant la transplantation, sans DCT. [c] CsA administré en une seule dose le jour de la transplantation et par la suite, sans DCT

En plus des études cliniques ci-dessus menées chez des patients ayant subi une greffe de rein, deux études ont été réalisées dans le but d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité de la préparation NEORAL. Ces deux études (tableau 11) dans lesquelles SANDIMMUNE a été converti à NEORAL en vertu de protocoles 1:1 ont démontré, à partir d'une concentration minimale à l'équilibre stable, que l'administration de doses de NEORAL comparables à celles de SANDIMMUNE produisait des valeurs de la C_{max} et de l'ASC plus élevées que celles obtenues avec SANDIMMUNE.

Tableau 11 – Études sur l'innocuité et la tolérabilité dans la transplantation rénale

No d'étude	Titre, plan d'étude	Nombre de patients
OLM 102	Étude multicentrique comparative à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles sur l'innocuité et la tolérabilité de SIM NEORAL chez des receveurs de greffe rénale ayant un état STABLE après le passage de SIM à SIM NEORAL dans un rapport 1:1, comparativement aux patients demeurés sous SIM. Profil pharmacocinétique	Total : 466 patients (dont 373 sont passés à SIM NEORAL) 45 patients
OLM 103	Étude comparative à double insu avec répartition aléatoire sur l'innocuité et la tolérabilité de SIM NEORAL dans la transplantation rénale DE NOVO	Total : 86 patients (dont 45 sont passés à SIM NEORAL)

SIM : SANDIMMUNE; SIM NEORAL : SANDIMMUNE NEORAL

Transplantation de foie

Les études cliniques menées dans la transplantation de foie (voir le tableau 12) ont démontré que le taux de survie à 1 an des patients était plus élevé dans le groupe cyclosporine que dans le groupe témoin historique, dans lequel les sujets avaient reçu les anciens schémas immunosuppresseurs.

Parmi les 13 décès survenus, la plupart étaient attribuables à des complications chirurgicales, à des infections aiguës (se manifestant habituellement durant la période qui suit immédiatement la transplantation et pouvant possiblement être causées par la procédure de prélèvement et de préservation de l'organe) ou à une récurrence de la maladie initiale.

Les épisodes de rejet aigu étaient généralement maîtrisés par l'administration d'une dose accrue de corticostéroïdes, tandis que plusieurs épisodes de néphrotoxicité ont été notés et se sont résolus à la suite d'une diminution de la dose de cyclosporine. Les études cliniques ont démontré que le traitement associant la cyclosporine et les corticostéroïdes offrait des avantages considérables par rapport au traitement standard faisant appel à l'azithromycine et aux corticostéroïdes.

Tableau 12 – Études sur la transplantation d'organe solide – foie

No d'étude Pays	Plan d'étude	Organe (N)	Survie du patient/ du greffon
Étude 4 États-Unis	Un seul groupe de traitement CsA + CS vs Groupe témoin historique Avec DCT	Foie (14)	71 % (CsA) 32 % (groupe témoin historique)
Étude 14 États-Unis	Un seul groupe de traitement CsA + CS vs Groupe témoin historique	Foie 26 (17 adultes, 9 enfants)	64 % vs 32 % (groupe témoin historique)

CsA : cyclosporine; CS : corticostéroïdes; DCT : drainage du canal thoracique

Transplantation de cœur et de cœur-poumon

Les études cliniques menées dans la transplantation de cœur ont démontré que le taux de survie à 1 an et à 18 mois des patients était significativement plus élevé dans le groupe cyclosporine que dans le groupe témoin. Dix des 28 patients admis à l'étude sur la transplantation de cœur n'ont pas subi d'épisode de rejet après la transplantation.

Dans la transplantation cœur-poumon, le taux de survie à 1 an était de 67 % chez les patients traités par la cyclosporine.

Dans la transplantation de cœur et de cœur-poumon, les épisodes d'hépatotoxicité et de néphrotoxicité soupçonnés ont été maîtrisés par une diminution de la dose de cyclosporine. Des infections pulmonaires graves ont été observées, et la majorité d'entre elles ont été traitées avec succès.

Les résultats des essais cliniques réalisés chez des patients ayant subi une transplantation de cœur et de cœur-poumon sont résumés au tableau 13 ci-dessous.

Tableau 13 – Études dans la transplantation d'organe solide – cœur et cœur-poumon

No d'étude Pays	Plan d'étude	Organe (N)	Survie du patient à 1 an (%)
Étude 9 États-Unis	CsA + Pred + ATG vs Groupe témoin historique (AZA + CS + ATG)	Cœur (28) Cœur-poumon (6)	76 % vs 62 % 67 %
Étude 99 États-Unis	Pilote CsA + Pred	Cœur (12)	67 %

CsA : cyclosporine; Pred : prednisone; ATG : globulines antilymphocytaires; AZA : azathioprine

Transplantation de moelle osseuse

L'efficacité de SANDIMMUNE a été démontrée chez des patients ayant reçu une transplantation de moelle osseuse dans le cadre de huit études menées en Europe et aux États-Unis chez 227 patients au total. Sept études portaient sur la prévention de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH), tandis qu'une étude était consacrée au traitement de la GVH aiguë. Cinq centres européens (EU 1-5) et un centre américain (US 6) ont réalisé des essais « ouverts » sans répartition aléatoire dans la prévention de la GVH. Un essai avec répartition aléatoire (US 3) a été mené dans la prévention de la GVH, et un autre essai avec répartition aléatoire (US 11) a porté sur le traitement de la GVH aiguë. Six sujets de l'étude US 6 ont reçu de la cyclosporine dans le but d'inverser une GVH aiguë avérée et grave (grade III-IV). Ces sujets n'avaient pas été traités auparavant par la cyclosporine, et la GVH était résistante aux autres traitements. Les résultats de ces études ont été comparés à ceux obtenus lors des essais sur l'utilisation du méthotrexate (MTX) en prévention de la GVH (témoins historiques dans les essais ouverts) et sur l'utilisation de la corticothérapie dans le traitement de la GVH. Ces études regroupaient 227 patients : 204 patients ayant subi une transplantation de moelle osseuse recevaient un traitement prophylactique de la GVH, et 23 patients étaient traités pour une GVH avérée. Il y avait au total 20 patients présentant une incompatibilité HLA dans ces études.

La dose de cyclosporine variait d'une étude à une autre. Dans la prévention de la GVH, la dose habituelle était de 12,5 mg/kg/jour. Toutefois, plusieurs centres européens ont opté pour une dose plus élevée (de 20 à 25 mg/kg/jour) les premiers jours, puis l'ont réduite graduellement à 12,5 mg/kg/jour. Dans la majorité des centres, la dose était constante et a été réduite graduellement après plusieurs mois, le traitement prenant fin habituellement après 4 à 6 mois. La dose de cyclosporine utilisée dans le traitement de la GVH était d'environ 15 mg/kg/jour. Celle-ci a été réduite graduellement au fil du temps, le traitement prenant fin au bout de 6 mois environ. La cyclosporine était administrée une ou deux fois par jour, dans la plupart des cas, mais un centre a opté pour une administration trois fois par jour. Dans la majorité des études, lorsque la préparation de cyclosporine pour administration intraveineuse était utilisée, la dose administrée était environ le tiers de la dose orale.

Les résultats obtenus à la suite de l'utilisation de la CsA dans la transplantation de moelle osseuse après une néoplasie hématopoïétique démontrent que la CsA semble efficace pour diminuer la gravité et peut-être aussi la fréquence de la GVH en comparaison du traitement standard utilisé au moment où se sont déroulées les études. La survie à 1 an pour l'ensemble des patients traités par la CsA ayant reçu un greffon compatible était près de 70 %. Chez les patients leucémiques greffés en première rémission, la survie à 1 an s'est établie à 76 % comparativement à 52 % chez les patients traités par le méthotrexate. En présence de greffons compatibles, le nombre de décès associés à la GVH était de 8 %, en comparaison de la proportion de 25 % signalée antérieurement chez les patients traités par le MTX.

Patients non greffés

Syndrome néphrotique

L'efficacité de SANDIMMUNE a été démontrée dans le cadre de quatre essais comparatifs avec répartition aléatoire et de cinq études non comparatives. Les résultats cliniques de ces neuf études ont été analysés à partir des données regroupées de l'ensemble des études (comparatives et non comparatives).

Les adultes et les enfants ayant pris part aux études étaient principalement des patients qui présentaient une résistance ou une dépendance aux corticostéroïdes, ou des patients manifestant des signes de toxicité stéroïdienne qui avaient besoin d'un traitement de rechange.

Les études comparatives réunissaient 47 patients, dont 43 enfants (âgés de 16 ans ou moins). Ces patients présentaient une hyalinose segmentaire et focale (HSF), une néphropathie à lésions glomérulaires minimes (NLGM) et une glomérulonéphrite extramembraneuse (GE), ainsi qu'une dépendance ou une résistance aux corticostéroïdes. De plus, 24 patients adultes atteints de néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA (entité pathologique pouvant accompagner le syndrome néphrotique, le plus souvent chez les patients d'origine asiatique) ont été étudiés. Dans le cadre de ces études, on a comparé la cyclosporine au cyclophosphamide (OL9511), au chlorambucil (OL9505), à un placebo (OL9509) ou à « l'absence de traitement » ou aux soins palliatifs (OL9510).

Les essais non comparatifs regroupaient 361 adultes et 178 enfants (de 1 à 17 ans) atteints d'un syndrome néphrotique avec HSF, NLGM et GE, et présentant une dépendance ou une résistance aux corticostéroïdes (391 patients étaient des sujets de l'étude rétrospective OL 03). De plus, 9 adultes et 27 enfants présentant un syndrome néphrotique avec récurrences fréquentes d'HSF et de NLGM ont été étudiés.

Dans sept des neuf études décrites dans ce document, des enfants âgés de 1 à 17 ans faisaient partie des sujets à l'étude. Une étude comparative (OL9505) et une étude non comparative (OL9504) portaient exclusivement sur des enfants. Au total, 398 enfants (dont 319 étaient traités par la cyclosporine) ont pris part à ces études.

Les résultats sur l'efficacité et l'innocuité provenant des études auxquelles ont participé des enfants étaient semblables à ceux obtenus auprès d'une population adulte. La majorité des patients ayant une dépendance aux corticostéroïdes ont obtenu une rémission complète. L'âge des patients influe sur l'élimination de la cyclosporine. La clairance s'effectue plus rapidement chez les enfants que chez les adultes compte tenu du poids corporel. Par conséquent, des doses plus élevées de cyclosporine par kilogramme de poids corporel doivent être administrées aux enfants pour atteindre des concentrations sanguines de cyclosporine semblables à celles observées chez les adultes (voir 4 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Dans la néphropathie à lésions glomérulaires minimes, de 54 à 76 % des patients ont obtenu une rémission complète, tandis que de 8 à 21 % ont bénéficié d'une rémission partielle. Dans l'hyalinose segmentaire et focale, la proportion de rémission complète s'est établie entre 0 et 29 %, et celle de rémission partielle, entre 0 et 37 %. Il est à noter que les études ayant affiché un taux de rémission de 0 % incluaient des patients atteints d'un syndrome néphrotique avec résistance ou dépendance aux corticostéroïdes. Dans la glomérulonéphrite extramembraneuse, 21 % des patients ont obtenu une rémission complète, et 28 %, une rémission partielle.

Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité de NEORAL dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) grave a été évaluée dans le cadre de cinq études cliniques auxquelles ont pris part au total 728 patients traités par la cyclosporine et 273 patients sous placebo.

Un résumé des résultats est présenté pour les taux de « répondeurs » par groupe de traitement, le répondeur ayant été défini comme un patient ayant obtenu à la fin de l'essai une amélioration de 20 % du nombre d'articulations sensibles et enflées ainsi qu'une amélioration de 20 % dans deux de quatre domaines (évaluation globale par l'investigateur, évaluation globale par le patient, incapacité et vitesse de sédimentation globulaire) dans les études 651 et 652, et dans trois de cinq domaines (évaluation globale par l'investigateur, évaluation globale par le patient, incapacité, douleur sur l'échelle visuelle analogique et vitesse de sédimentation globulaire) pour les études 2008, 654 et 302 (Figure 1).

L'étude 651 portait sur 264 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde impliquant au moins 20 articulations, chez qui au moins un traitement par un médicament majeur contre la PR avait échoué, qui ont été répartis au hasard selon un rapport 3:3:2 dans l'un des trois groupes suivants : (1) cyclosporine dosée à 2,5 à 5 mg/kg/jour, (2) méthotrexate dosé à 7,5 à 15 mg/semaine, ou (3) placebo. La durée du traitement était de 24 semaines. La dose moyenne de cyclosporine utilisée à la dernière visite était de 3,1 mg/kg/jour (Figure 1).

Pour l'étude 652, on a recruté 250 patients atteints de PR évolutive impliquant plus de six articulations actives douloureuses ou sensibles, chez qui au moins un traitement par un médicament majeur contre la PR avait échoué. Les patients ont été répartis au hasard selon un rapport 3:3:2 dans l'un des trois groupes suivants : (1) cyclosporine dosée à 1,5 à 5 mg/kg/jour,

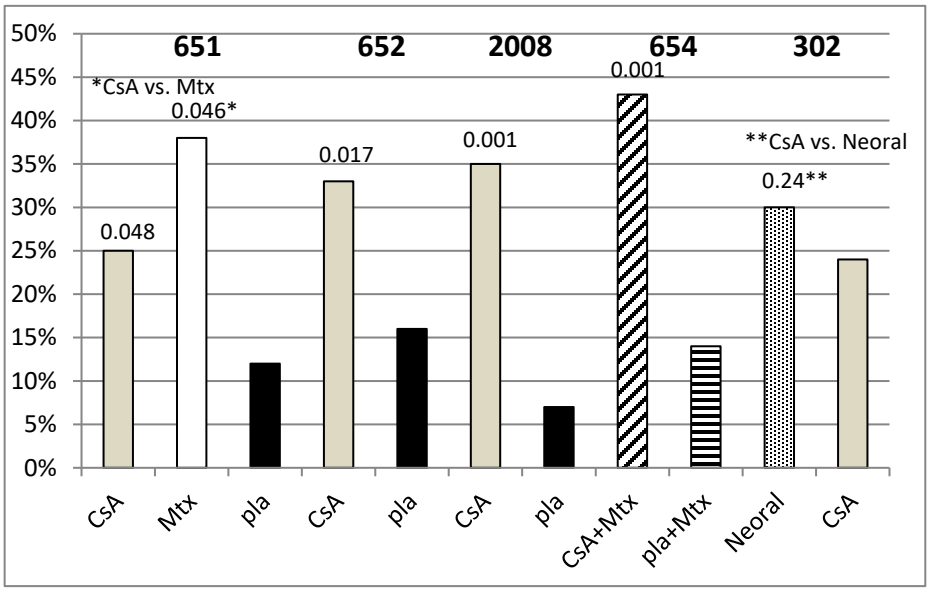
(2) cyclosporine dosée à 2,5 à 5 mg/kg/jour, et (3) placebo. La durée du traitement était de 16 semaines. La dose moyenne de cyclosporine utilisée dans le groupe 2 à la dernière visite était de 2,92 mg/kg/jour (Figure 1).

L'étude 2008 réunissait 144 patients atteints de PR évolutive impliquant plus de six articulations actives, chez qui des traitements par l'aspirine et les sels d'or ou la pénicillamine avaient échoué. Les patients ont été répartis au hasard dans l'un des deux groupes de traitement suivants : (1) cyclosporine dosée à 2,5 à 5 mg/kg/jour avec ajustement de la posologie après le premier mois pour atteindre une concentration minimale cible, et (2) placebo. La durée du traitement était de 24 semaines. La dose moyenne de cyclosporine utilisée à la dernière visite était de 3,63 mg/kg/jour (Figure 1).

L'étude 654 a été menée auprès de 148 patients dont le nombre d'articulations actives continuait de s'établir à six ou plus malgré un traitement faisant appel à des doses maximales tolérées de méthotrexate d'une durée d'au moins 3 mois. Les patients ont continué de prendre le méthotrexate à la dose qu'ils utilisaient à ce moment, et ont fait l'objet d'une répartition aléatoire à l'issue de laquelle ils ont reçu, en plus du méthotrexate, l'un des médicaments suivants : (1) cyclosporine dosée à 2,5 mg/kg/jour et augmentée de 0,5 mg/kg/jour à la 2e et à la 4e semaine s'il n'y avait aucun signe de toxicité, puis encore augmentée de 0,5 mg/kg/jour les 8e et 16e semaines si le nombre d'articulations actives avait diminué de moins de 30 % et s'il n'y avait aucun signe de toxicité importante; la dose pouvait être réduite à n'importe quel moment en cas de toxicité; ou (2) placebo. La durée du traitement était de 24 semaines. La dose moyenne de cyclosporine utilisée à la dernière visite était de 2,8 mg/kg/jour (extrêmes de 1,3 et 4,1 mg/kg/jour) (Figure 1).

L'étude 302 portait sur 299 patients atteints de PR évolutive grave, parmi lesquels 99 % n'avaient pas répondu ou avaient manifesté une intolérance à au moins un traitement par un médicament majeur contre la PR. Les patients ont été répartis au hasard dans l'un des deux groupes de traitement suivants : (1) NEORAL et (2) cyclosporine, tous deux administrés au départ à 2,5 mg/kg/jour; par la suite, la dose était augmentée après 4 semaines en cas d'inefficacité par paliers de 0,5 mg/kg/jour jusqu'à concurrence de 5 mg/kg/jour, et pouvait être diminuée à n'importe quel moment en cas de toxicité. La durée du traitement était de 24 semaines. La dose moyenne de cyclosporine utilisée à la dernière visite était de 2,91 mg/kg/jour (extrêmes de 0,72 et 5,17 mg/kg/jour) pour NEORAL et de 3,27 mg/kg/jour (extrêmes de 0,73 et 5,68 mg/kg/jour) pour la cyclosporine (Figure 1).

Figure 1 Efficacité de la cyclosporine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde grave dans cinq études cliniques (651, 652, 2008, 654 et 302)



*CsA : cyclosporine, Mtx : méthotrexate, pla : placebo

Psoriasis

L'efficacité de la cyclosporine a été démontrée chez 1270 patients atteints de psoriasis grave ayant pris part à l'une de 13 études cliniques. Trois principaux essais comparatifs avec placebo ont été menés à double insu auprès de 296 patients au total, dont 199 ont été traités par la cyclosporine et 97 ont reçu le placebo, au cours d'une période de traitement allant de 12 à 16 semaines (études US299, US501 et US502); des études comparatives avec placebo de plus petite envergure, menées auprès de 105 patients au total, dont 53 ont été traités par la cyclosporine et 52 ont reçu le placebo (études OL8002, OL8003, OL8006 et CyA40) ont appuyé l'utilisation de courte durée. Deux plus vastes études (études OL8013 et OL8014) réunissant au total 405 patients, dont 192 ont été traités par la cyclosporine et 38, par l'étrétinate, ont fourni de l'information sur l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de longue durée de différentes doses de cyclosporine. Les deux préparations de cyclosporine ont fait l'objet d'une comparaison directe dans le cadre d'une étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire réunissant 309 patients (étude OLP302), laquelle a été appuyée par une étude pharmacocinétique portant sur 39 patients (étude N101) et par une étude expérimentale (étude OL8095) dans laquelle la préparation en microémulsion a été administrée de façon intermittente à 41 patients.

Les patients traités dans le cadre du programme d'essais cliniques étaient des adultes atteints de psoriasis grave chez qui le traitement classique était inefficace ou inapproprié. Différents paramètres principaux d'évaluation de l'efficacité ont été utilisés dans les études cliniques, c.-à-d. les scores d'évaluation générale et globale attribués par les investigateurs, le temps écoulé avant une rechute, l'évaluation de la surface corporelle, l'évaluation de la surface touchée par le psoriasis et l'indice de gravité (score PASI).

Les résultats d'une analyse des données regroupées provenant des trois principaux essais comparatifs avec placebo menés à double insu (étude US299, US501 et US502) ont révélé une réduction d'au moins 75 % du score PASI dans une proportion allant de 76 % chez les patients traités à l'aide d'une dose initiale de 3 mg/kg/jour à 100 % chez ceux ayant reçu une dose initiale de 7,5 mg/kg/jour, et chez 83 % des patients traités à 5 mg/kg/jour. La proportion la plus élevée de patients ayant atteint ce résultat dans le groupe placebo était de 4 %. Les résultats d'une analyse des données regroupées issues d'autres essais cliniques (études 8002, 8003, 8006, CyA-40, 8013 et 8014) ont fait état d'une réduction d'au moins 75 % du score PASI dans une proportion allant de 55 % chez les patients traités à l'aide d'une dose initiale de 2,5 mg/kg/jour à 87 % chez ceux ayant reçu une dose initiale de 5 mg/kg/jour. Une réduction d'au moins 75 % du score PASI a été observée chez 72 % des 152 patients traités par NEORAL et chez 62 % des 156 patients traités par SANDIMMUNE (étude OLP302); la dose initiale était de 2,5 mg/kg/jour dans les deux groupes de traitement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la cyclosporine a été étudiée chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe après administration par voie orale ou intraveineuse. Les animaux ont été observés jusqu'à leur mort ou pendant une période de 14 jours suivant l'administration.

Tableau 14 – TOXICITÉ AIGUË

ESPÈCES	Dose mg/kg	Voie d'administration	Nombre de jours	DL^{50} (CL 95 %) mg/kg/jour	Observations
Souris	-	i.v. i.v. p.o.	14 14 14	107 148 2 329 (1 848-3 020)	Dyspnée, tachypnée, mouvements évoquant les crampes, stupeur, horripilation. Décès dans les 3 heures (i.v.) ou dans les 9 jours (p.o.)
Rat	-	i.v.	14	25,8 104 1 480 (1 105-1 997)	Guérison complète des survivants
Lapin		i.v. i.v. p.o.	14 14 14	 $\geq$ 10 46 $\geq$ 1 000	
Chien	1,5	i.v.	1	-	Aucun effet indésirable
Singe	10-13	i.v.	10	-	Aucun effet indésirable

La capacité hémolytique a été étudiée in vitro à l'aide d'érythrocytes humains, et in vivo jusqu'à concurrence de 1,5 mg/kg en perfusion intraveineuse chez le chien. Aucune hémolyse significative n'a été observée.

Tableau 15 – <u>TOXICITÉ SUBAIGUË</u> chez le rat :

Cyclosporine administrée dans les rations alimentaires pendant 13 semaines

Dose (mg/kg/jour)	Observations
14	Aucune manifestation clinique défavorable. Légère diminution des lymphocytes circulants après 3 semaines. Présence occasionnelle d'érythrocytes dans le sédiment urinaire. Déchaussement, divergence ou hypercroissance des incisives chez plusieurs rats. Légère atrophie lymphoïde et légères modifications d'adaptation des reins et du foie chez les mâles.
45-90	Décès de 6 rats sur 20 à doses moyennes et de 18 rats sur 20 à doses élevées, par suite de toxicité hépatique et rénale. Six semaines après l'interruption du médicament, l'azote uréique du sang et la transaminase glutamique pyruvique sérique des survivants sont redevenus normaux. Déchaussement des incisives et pilosité réduite.

Seuil d'innocuité : 14 mg/kg/jour

Tableau 16 – <u>TOXICITÉ SUBAIGUË</u> chez le singe :

Administration quotidienne par voie orale (capsules) pendant 13 semaines

Dose (mg/kg/jour)	Observations
20	Aucun effet indésirable
60	Diminution passagère de la numération leucocytaire - retour à la normale à la 13e semaine.
200-300[1]	Accroissement pondéral légèrement retardé. Moelle osseuse normale. Atrophie des tissus lymphatiques. Légère irritation du tractus gastro-intestinal. Modifications rénale et hépatique. Réactions mitogéniques réduites.

[1] 300 mg/kg/jour au cours des 4 dernières semaines.

Seuil d'innocuité : 60 mg/kg/jour

Tableau 17 – <u>TOXICITÉ CHRONIQUE</u> chez la souris :

Cyclosporine administrée dans la ration alimentaire pendant 78 semaines :

Dose (mg/kg/jour)	Effets toxiques	Carcinogénicité
1	néant	néant
4	Anémie légère ou modérée chez 2 souris, aucune avec réticulocytose	néant
16	Taux de mortalité accru, surtout chez les mâles. Anémie modérée (4/20). Leucocytose lymphocytaire et lymphocytes atypiques (1/20). Réduction des thrombocytes (3/20).	Aucune augmentation des lésions néoplasiques ou autres

Tableau 18 – <u>TOXICITÉ CHRONIQUE</u> chez le rat :

Cyclosporine administrée dans la ration alimentaire pendant 2 ans

Dose (mg/kg/jour)	Effets toxiques	Carcinogénicité
0,52	Divergence des incisives (2/50)	
2,1	Léger retard de l'accroissement pondéral et mortalité accrue chez les femelles. Légère anémie, leucopénie passagère, légère toxicité rénale chez les mâles.	
8	Net retard de l'accroissement pondéral. Apport alimentaire réduit et mortalité accrue. Divergence des incisives (7/100). Anémie légère ou modérée. Légère toxicité hépatique et rénale chez les mâles. Numération leucocytaire réduite de façon passagère.	Aucune différence par rapport aux animaux témoins

Seuil d'innocuité : 0,52 à 2,1 mg/kg/jour

Tableau 19 – <u>TOXICITÉ CHRONIQUE</u> chez le chien beagle :

Administration par voie orale dans de l'huile d'olive pendant 52 semaines

Dose (mg/kg/jour)	Effets toxiques	Carcinogénicité
5	Vomissements (1/8); légère réduction du taux de sédimentation et de la concentration sérique d'albumine	-
15	Comme ci-dessus; en outre, parodontite et gingivite (1 chien). Infiltration de cellules mononucléaires dans les régions portales hépatiques (1 chien)*. Réduction des éosinophiles, légère leucopénie (1 chien). Légère altération de la chimie du sang (2/8).	Fibrome sur le haut de la cuisse gauche (1 chien)*
45	Comme ci-dessus; en outre, sédation transitoire, légère alopécie*, légère conjonctivite*, numération leucocytaire réduite et anémie (2/8). Atrophie générale des organes lymphoïdes. Légère dégénérescence de l'épithélium des tubules rénaux (3/8). Papillomatose réversible dans certains cas.	Comme ci-dessus. Nodules kystiques sur le péricarde et le diaphragme (2/8)*

Se produit spontanément chez cette espèce (beagle) et n'est pas nécessairement associé à la cyclosporine*.

Seuil d'innocuité : 15 mg/kg/jour

<u>Tératologie et reproduction</u> :

La cyclosporine a été administrée chez des rats et des lapins, à des doses de 10 à 300 mg/kg/jour (gélatine 2 %) du 6^{e} au 15^{e} jour ou du 6^{e} au 18^{e} jour postcoïtal. Les femelles et les fœtus ont été sacrifiés à terme. Chez les rats, la mortalité prénatale et la toxicité maternelle se sont manifestées à compter de 30 mg/kg/jour.

Chez le lapin, les doses de 100 et 300 mg/kg/jour ont eu des effets de plus en plus toxiques pour l'embryon et le fœtus. Aux doses bien tolérées par les femelles, la cyclosporine n'a eu aucun effet tératogène ni létal pour l'embryon chez les deux espèces.

Des études périnatales et postnatales chez le rat n'ont permis de découvrir aucun effet indésirable à des doses de 5 à 15 mg/kg/jour (voie orale) administrées à partir du 15^{e} jour

postcoïtal jusqu'au 21e jour post-partum. À 45 mg/kg/jour, la cyclosporine s'est révélée toxique pour les femelles et leur progéniture.

Des rats des deux sexes ont reçu des doses de 1,5, 5 ou 15 mg/kg/jour (voie orale) de cyclosporine à partir de la 9e semaine (mâles) ou de la 2e semaine (femelles) avant l'accouplement, jusqu'à l'autopsie. Chez les mâles F0, les doses de 5 et de 15 mg/kg/jour ont eu des effets toxiques non constatés lors de l'administration prolongée de 1,5 mg/kg/jour. Toutes les femelles F0, à l'exception de deux, ont toléré la dose maximale.

La capacité reproductrice des animaux F0 a été normale, à l'exception d'une mortalité périnatale accrue et de troubles possibles de développement postnatal chez les animaux F1 nés de portées uniques, à des doses de 15 mg/kg/jour. La fécondité des animaux F1 choisis au hasard et le développement de leur progéniture étaient normaux.

Dans le cadre de 2 études dont les résultats ont été publiés, des lapins exposés à la cyclosporine in utero (10 mg/kg/jour par voie sous-cutanée) ont présenté un nombre réduit de néphrons, une hypertrophie rénale, une hypertension généralisée et une insuffisance rénale évolutive jusqu'à l'âge de 35 semaines.

On a observé une incidence accrue de communication interventriculaire chez les fœtus des rattes gravides ayant reçu de la cyclosporine par voie intraveineuse à raison de 12 mg/kg/jour (soit le double de la dose intraveineuse recommandée chez l'humain).

Ces résultats n'ont été démontrés chez aucune autre espèce, et on ignore leur pertinence chez l'humain.

<u>Études de mutagénicité</u>

La cyclosporine ne s'est pas révélée mutagène au cours des épreuves suivantes : épreuve d'Ames (*Salmonella typhimurium*), épreuve du micronucléus chez la souris, analyse des chromosomes (hamsters chinois adultes) et épreuve létale dominante (souris mâles).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrNEORALMD

cyclosporine en capsules pour microémulsion, cyclosporine en solution orale pour microémulsion

PrSANDIMMUNEMD I.V.

cyclosporine pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **NEORALMD ou SANDIMMUNEMD I.V.** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NEORAL** ou de **SANDIMMUNE I.V.**

Mises en garde et précautions importantes

- **Patients ayant subi une greffe :**
    - **NEORAL ou SANDIMMUNE I.V. vous sera prescrit par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'utilisation des immunosuppresseurs et la prise en charge de patients ayant subi une greffe d'organe.**
    - **Votre professionnel de la santé sera en contact direct avec votre centre de greffe.**
    - **Vous devez vous faire traiter dans un centre médical où travaillent des professionnels de la santé qualifiés et où l'on peut surveiller vos taux sanguins de cyclosporine.**
- **Patients atteints de psoriasis, de polyarthrite rhumatoïde ou du syndrome néphrotique :**
    - **NEORAL vous sera prescrit par un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'utilisation de ce médicament. On vous suivra de près pendant votre traitement.**
    - **Si vous prenez NEORAL pour traiter un psoriasis et que vous avez déjà reçu une PUVAthérapie, un traitement par le méthotrexate ou d'autres immunosuppresseurs, les rayons UVB, le goudron de houille ou la radiothérapie, vous présentez un risque accru de cancer de la peau.**

Pour quoi utilise-t-on NEORAL et SANDIMMUNE I.V.?

NEORAL et SANDIMMUNE I.V. sont indiqués :

- Transplantation d'organes : pour prévenir le rejet du greffon à la suite d'une transplantation d'organe. Ces médicaments sont également utilisés pour traiter le rejet du greffon chez des patients ayant déjà reçu d'autres immunosuppresseurs.
- Greffe de moelle osseuse : pour prévenir le rejet du greffon à la suite d'une greffe de moelle osseuse ainsi que pour prévenir ou traiter la réaction du greffon contre l'hôte (GVH).

NEORAL est également indiqué :

- Psoriasis : pour traiter le psoriasis grave chez les patients qui ne peuvent pas utiliser les traitements habituels ou qui n'ont pas répondu à ces traitements.
- Polyarthrite rhumatoïde : pour traiter la polyarthrite rhumatoïde grave chez les patients qui ne peuvent pas utiliser les traitements habituels ou qui n'ont pas répondu à ces traitements.
- Syndrome néphrotique : pour traiter les problèmes de reins également traités par des stéroïdes ou qui sont résistants à ces médicaments.

Comment NEORAL et SANDIMMUNE I.V. agissent-ils?

NEORAL et SANDIMMUNE I.V. contiennent un ingrédient médicinal appelé « cyclosporine ». Ils appartiennent à la famille de médicaments appelés « immunosuppresseurs ». Ces médicaments agissent en supprimant ou réduisant la réponse immunitaire de l'organisme. Normalement, votre système immunitaire vous protège contre les infections et les corps étrangers. Si vous recevez une greffe, il ne reconnaîtra pas votre nouvel organe et tentera par conséquent de le rejeter. NEORAL et SANDIMMUNE I.V. atténuent cette réaction afin d'aider votre organisme à accepter votre nouvel organe.

NEORAL et SANDIMMUNE I.V. ne suppriment pas complètement vos défenses immunitaires : votre organisme conservera donc un certain pouvoir de lutte contre les infections.

NEORAL et SANDIMMUNE I.V. peuvent être administrés seuls, mais on les prescrit souvent avec d'autres médicaments capables de freiner votre système immunitaire. Ensemble, ces médicaments aident à prolonger la vie de l'organe greffé ou à supprimer certaines fonctions de votre système immunitaire afin de traiter le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde ou le syndrome néphrotique.

Quels sont les ingrédients de NEORAL et SANDIMMUNE I.V.?

Ingrédient médicinal : cyclosporine

Ingrédients non médicinaux :

- NEORAL en capsules : acide carminique (capsules à 25 et à 100 mg), chlorure d'aluminium, dioxyde de titane, DL-α-tocophérol, éthanol (9,4 % p/v), gélatine, glycérol, huile de maïs, huile de ricin hydrogénée, hydroxyde de sodium, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer noir (capsules à 25 et à 100 mg), propylène glycol.
- NEORAL en solution orale : DL-α-tocophérol, éthanol (9,5 % p/v), huile de maïs, huile de ricin hydrogénée, propylène glycol.
- SANDIMMUNE I.V. : éthanol (278 mL), huile de ricin.

NEORAL et SANDIMMUNE I.V. sont disponibles sous les formes posologiques suivantes :

NEORAL :
capsules : 10 mg, 25 mg, 50 mg ou 100 mg

solution orale : 100 mg/mL

SANDIMMUNE I.V. :
solution pour injection : 50 mg/mL

Ne pas utiliser NEORAL et SANDIMMUNE I.V. si :

- vous avez déjà présenté une réaction allergique, grave ou inhabituelle associée à la cyclosporine ou à l'un des ingrédients non médicinaux de NEORAL ou de SANDIMMUNE I.V. **(voir « Quels sont les ingrédients de NEORAL et SANDIMMUNE I.V.? »)**;
- vous recevez un traitement contre le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde ou le syndrome néphrotique et présentez l'une des affections suivantes :
    - problèmes de reins (sauf dans le cas du syndrome néphrotique);
    - tension artérielle non maîtrisée;
    - tout type de cancer (à l'exception d'un cancer de la peau autre qu'un mélanome);
    - infection non maîtrisée (non traitée ou non guérie);
    - déficience immunitaire héréditaire ou acquise;
- vous prenez du bosentan, un médicament utilisé pour traiter l'hypertension pulmonaire (« haute pression » dans les poumons).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NEORAL et SANDIMMUNE I.V., afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si l'une des situations suivantes s'applique à vous, en raison du contenu en alcool de NEORAL et SANDIMMUNE I.V. :
    - vous avez ou avez déjà eu des problèmes liés à l'alcool;
    - vous êtes épileptique;
    - vous avez des problèmes de foie, quels qu'ils soient;
    - vous êtes enceinte;
    - vous allaitez votre enfant;
    - le médicament est destiné à un enfant;
- si vous devez recevoir un vaccin : NEORAL et SANDIMMUNE I.V. peuvent diminuer l'efficacité des vaccins ou accroître le risque de contracter une maladie après l'administration d'un vaccin vivant;
- si vous avez un taux élevé de potassium dans votre sang;
- si vous souffrez de la goutte.

Autres mises en garde :

Dites à <u>tous</u> les professionnels de la santé que vous consultez (médecins, dentistes, membres du personnel infirmier, pharmaciens) que vous prenez NEORAL ou SANDIMMUNE I.V. Le port d'un bracelet Medic-Alert est également recommandé.

Effets sur le système immunitaire :

- Comme NEORAL et SANDIMMUNE I.V. suppriment certaines fonctions de votre système immunitaire, vous serez plus exposé aux infections bactériennes, fongiques ou virales. Afin de réduire le plus possible les complications découlant de ces infections, consultez sans délai votre professionnel de la santé en cas de rhume ou de symptômes pseudogrippaux (comme une fièvre ou un mal de gorge), de furoncles (clous) sur la peau ou de douleurs lorsque vous urinez.
- L'affaiblissement de vos défenses immunitaires peut également accroître votre risque de cancer. Des cancers des globules blancs (lymphomes) et d'autres types de cancers sont apparus, quoique très rarement, chez des personnes traitées par la cyclosporine. Afin que votre professionnel de la santé puisse déceler le plus tôt possible un éventuel cancer, consultez-le sans tarder si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants :
    - changement de vos habitudes d'élimination (selles ou urines);
    - plaie qui ne guérit pas;
    - saignements ou écoulements inhabituels;
    - apparition d'une masse quelconque dans un sein ou toute autre partie du corps;
    - problèmes de digestion inexpliqués ou difficulté à avaler;
    - modification évidente d'une verrue ou d'un grain de beauté;

- toux ou enrouement persistants;
- sueurs nocturnes.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive : NEORAL et SANDIMMUNE I.V. peuvent causer une grave infection du cerveau appelée « leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ». Contactez votre professionnel de la santé sans tarder si vous éprouvez des changements de vision, une perte de coordination, de la maladresse, une perte de mémoire, de la difficulté à parler ou à comprendre ce que les autres disent, et une faiblesse musculaire, car ceux-ci peuvent être des signes d'une LEMP.

Grossesse et allaitement :

- Ne prenez pas NEORAL ou SANDIMMUNE I.V. si vous êtes enceinte. Les femmes enceintes prenant de la cyclosporine risquent davantage (proportion pouvant atteindre 25 % des grossesses) de connaître une grossesse difficile. Ces grossesses difficiles se sont traduites par des risques plus élevés pour le bébé au cours de l'accouchement et immédiatement après la naissance. De plus, certains enfants présentaient des anomalies à la naissance.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception sûre au cours de votre traitement par NEORAL ou SANDIMMUNE I.V et durant les 2 mois suivant l'arrêt du traitement.
- Si vous devenez enceinte ou croyez être enceinte pendant votre traitement par NEORAL ou SANDIMMUNE I.V., informez-en votre professionnel de la santé sans délai. Vous devrez discuter des bienfaits éventuels et des risques associés à la poursuite de votre traitement.
- Si vous prenez NEORAL ou SANDIMMUNE I.V., n'allaitez pas. Ces médicaments passent dans le lait maternel et peuvent nuire à votre enfant. Discutez avec votre professionnel de la santé d'autres façons de nourrir votre enfant.

Analyses sanguines et surveillance : Présentez-vous à tous vos rendez-vous à la clinique. On profitera parfois de ces visites pour mesurer le taux de cyclosporine dans votre sang. Si vous avez subi une greffe, un taux de cyclosporine trop faible peut entraîner le rejet de l'organe transplanté, alors qu'un taux trop élevé peut causer des lésions à d'autres organes. Il est donc très important de vous soumettre à toutes les analyses et à tous les examens demandés par votre professionnel de la santé. Le fonctionnement de votre foie et de vos reins ainsi que votre taux de lipides sanguins (cholestérol) doivent être vérifiés périodiquement. Votre professionnel de santé mesurera également votre tension artérielle avant le début du traitement et régulièrement par la suite.

Emploi chez les personnes âgées (65 ans et plus) : L'expérience acquise avec l'emploi de NEORAL ou de SANDIMMUNE I.V. chez les personnes âgées est limitée. Votre professionnel de la santé surveillera de près le fonctionnement de vos reins. Si vous avez plus de 65 ans et êtes atteint de psoriasis, vous ne devriez être traité qu'en cas de maladie invalidante.

Patients ayant subi une greffe : Votre professionnel de la santé pourrait vous donner des suppléments de magnésium, car NEORAL et SANDIMMUNE I.V. peuvent réduire la quantité de magnésium présente dans votre corps.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec NEORAL et SANDIMMUNE I.V. :

- les médicaments pouvant modifier votre taux de potassium, p. ex. les médicaments contenant du potassium ou les médicaments épargneurs de potassium (p. ex. diurétiques épargneurs de potassium, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II);
- certains médicaments utilisés pour abaisser la tension artérielle appelés « inhibiteurs calciques »;
- le méthotrexate, un médicament utilisé pour traiter le cancer, le psoriasis grave et la polyarthrite rhumatoïde grave;
- les médicaments pouvant augmenter ou diminuer les concentrations sanguines de NEORAL ou de SANDIMMUNE I.V. :

    - médicaments pouvant diminuer les concentrations sanguines de NEORAL : barbituriques (médicaments utilisés pour aider à dormir); certains anticonvulsivants, utilisés pour prévenir les crises épileptiques (p. ex. carbamazépine, phénytoïne, oxcarbazépine); octréotide, un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose; orlistat (utilisé pour aider à perdre du poids); médicaments à base d'herbe médicinale contenant du millepertuis (utilisé pour traiter la dépression); ticlopidine (utilisée après un accident vasculaire cérébral); certains médicaments servant à abaisser la tension artérielle (bosentan); antifongique utilisé pour traiter les infections d'orteils et d'ongles (terbinafine);
    - médicaments pouvant augmenter les concentrations sanguines de NEORAL : antibiotiques de type macrolides (p. ex. érythromycine, azythromycine), antifongiques de type azoles (p. ex. voriconazole, itraconazole), médicaments utilisés pour traiter les problèmes de cœur ou l'hypertension artérielle (p. ex. diltiazem, nicardipine, vérapamil, amiodarone), métoclopramide (utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements), contraceptifs oraux, danazol (utilisé pour traiter les troubles menstruels), médicaments utilisés pour traiter la goutte (p. ex. allopurinol, colchicines), acide cholique et ses dérivés (utilisés pour traiter les calculs biliaires), inhibiteurs de la protéase (utilisés pour traiter l'infection à VIH), imatinib (utilisé pour traiter la leucémie ou les tumeurs), néfazodone (utilisée pour traiter la dépression);
    - autres médicaments pouvant avoir des effets sur les reins, tels les antibiotiques (p. ex. gentamycine, tobramycine, ciprofloxacine), les antifongiques contenant de l'amphotéricine B, les antibiotiques contenant de la ciprofloxacine, les médicaments utilisés pour traiter l'infection des voies urinaires contenant du triméthoprime, les médicaments contre le cancer contenant du melphalan, les médicaments utilisés pour réduire la quantité d'acide dans l'estomac (inhibiteurs de la sécrétion d'acide de type antagonistes des récepteurs H2), d'autres immunosuppresseurs appelés « inhibiteurs de

la calcineurine » (p. ex. tacrolimus), les médicaments contre la douleur (anti-inflammatoires non stéroïdiens tel le diclofénac), les dérivés de l'acide fibrique (p. ex. bezafibrate, fénofibrate) utilisés pour réduire le taux de graisses dans le sang;
- nifédipine (utilisée pour traiter l'hypertension et les douleurs au cœur);
- médicaments dont les concentrations peuvent augmenter lorsqu'ils sont pris en même temps que NEORAL, notamment la lercanidipine (utilisée pour abaisser la tension artérielle), l'aliskirène (utilisé pour traiter l'hypertension artérielle), la digoxine (utilisée pour traiter les problèmes de cœur), les médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, également appelés « statines »), la prednisolone (stéroïde utilisé pour traiter l'inflammation), l'étoposide (utilisé pour traiter le cancer), le dabigatran (médicament oral qui éclaircit le sang utilisé pour prévenir les accidents vasculaires cérébraux), le répaglinide (médicament oral pour traiter le diabète), les immunosuppresseurs (p. ex. évérolimus, sirolimus), l'ambrisentan et les médicaments anticancéreux spécifiques appelés « anthracyclines » (p. ex. doxorubicine);
- caspofongine, utilisée pour traiter les infections fongiques.

Ne prenez pas NEORAL ou SANDIMMUNE I.V. avec du jus de pamplemousse.

Comment prendre NEORAL et SANDIMMUNE I.V. :

- Vous devez toujours prendre NEORAL ou SANDIMMUNE I.V. exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.
- NEORAL est un médicament à prendre par voie orale (par la bouche), sous forme de capsule ou de solution liquide.
- SANDIMMUNE I.V. est un médicament qui vous sera administré par votre professionnel de la santé directement dans une veine (par voie intraveineuse), généralement pendant votre séjour à l'hôpital.
- **N'arrêtez pas de prendre NEORAL ou SANDIMMUNE I.V. de votre propre initiative, même si vous recevez ce médicament depuis plusieurs années. Patients ayant subi une greffe :** il se peut que les symptômes de rejet ne se manifestent qu'au bout de plusieurs semaines, mais si vous omettez de prendre ne serait-ce que quelques doses de NEORAL ou de SANDIMMUNE I.V., votre organisme risque de rejeter votre greffe.
- Ne modifiez pas vous-même la dose, peu importe comment vous vous sentez. Pour déterminer la dose de NEORAL ou de SANDIMMUNE I.V. qui vous convient, votre professionnel de la santé se fie entre autres sur l'analyse de votre sang. Il pourra, à l'occasion, modifier votre dose en fonction de vos résultats sanguins et de votre réponse au médicament.
- Échelonnez vos doses quotidiennes de NEORAL le plus également possible. Par exemple, si vous prenez votre médicament 2 fois par jour, espacez vos doses d'environ 12 heures.
- Dans la mesure du possible, prenez votre (vos) dose(s) à la même heure. Ainsi, la quantité de médicament contenue dans votre organisme sera plus constante, et vous risquez moins

d'oublier une dose. Vous pouvez prendre NEORAL avec ou sans aliments. Mais il est préférable d'être constant : si vous décidez de prendre votre médicament avec des aliments, prenez-le toujours ainsi.
- Ne prenez jamais NEORAL ou SANDIMMUNE I.V avec du jus de pamplemousse.
- Laissez la capsule NEORAL dans sa plaquette d'aluminium jusqu'au moment de son emploi. Pour prendre votre médicament, retirez de l'emballage le nombre de capsules nécessaires pour constituer la dose prescrite par votre professionnel de la santé. Les capsules NEORAL dégagent une odeur particulière lorsqu'on ouvre la plaquette d'aluminium. Cette odeur est normale.
- Avalez les capsules NEORAL entières. Vous pouvez choisir n'importe quelle boisson, à l'exception du jus de pamplemousse.
- Consultez votre professionnel de la santé si vous souffrez de diarrhée ou de vomissements, car ceux-ci peuvent empêcher votre corps d'absorber la quantité adéquate de NEORAL.
- Si vous preniez auparavant une autre préparation orale de cyclosporine, votre professionnel de la santé vous surveillera de près durant une courte période après le passage d'une préparation orale à une autre. Il s'assurera que vos concentrations sanguines de cyclosporine sont dans une fourchette appropriée. N'ajustez jamais la dose vous-même, à moins que le professionnel de la santé vous l'ait indiqué.

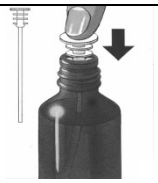
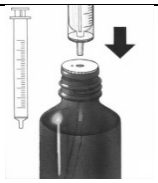
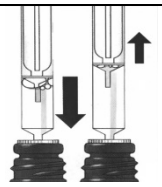
Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient en fonction de votre poids corporel et de l'affection à traiter. Si vous avez subi une greffe, il tiendra également compte de vos concentrations sanguines de cyclosporine pour déterminer la dose appropriée pour vous.

<u>NEORAL en solution orale</u>

Ouverture d'un flacon neuf

1.	Soulever le bouchon en plastique et le replier vers l'arrière.	
2.	Arracher complètement la capsule métallique.	

3.	Enlever le bouchon gris et le jeter.	
4.	Enfoncer le tube dans le goulot du flacon jusqu'au bouchon blanc.	
5.	Insérer l'embout de la seringue dans le bouchon blanc.	
6.	Aspirer le volume de solution prescrit (positionner la partie inférieure de l'anneau du piston vis-à-vis de la ligne graduée correspondant au volume prescrit).	
7.	Éliminer les grosses bulles d'air qui peuvent se former en enfonçant le piston à plusieurs reprises avant de retirer la seringue contenant la dose prescrite. La présence de quelques petites bulles n'a aucune importance et ne modifie pas la dose.	
8.	Expulser le contenu de la seringue dans un petit verre contenant la boisson de son choix. La seringue ne doit pas toucher au liquide se trouvant dans le verre. <u>Ne pas diluer le médicament dans du jus de pamplemousse. La plupart des autres boissons, par exemple jus de pomme, jus d'orange ou boisson gazeuse, peuvent être utilisées. Cependant, la boisson choisie doit toujours demeurer la même.</u> Mélanger et boire immédiatement. La boisson doit être à la température ambiante.	
9.	Après utilisation, sécher l'extérieur de la seringue à l'aide d'une serviette en papier, puis la ranger dans son étui. Ne pas rincer la seringue avec de l'eau, de l'alcool ni d'autre liquide. Le bouchon blanc et le tube doivent rester dans le flacon. Boucher le flacon à l'aide du capuchon prévu à cette fin.	

Une fois le flacon ouvert, suivre les directives à partir du numéro 5.

- Chaque dose de solution orale NEORAL doit être mesurée avec précision. Si vous vous

demandez comment mesurer la solution, consultez votre professionnel de la santé.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de NEORAL ou de SANDIMMUNE I.V., contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous constatez votre oubli, à moins qu'il soit presque l'heure de prendre la dose suivante. Dans ce cas, sautez la dose oubliée et poursuivez votre traitement de la manière habituelle. Vous pouvez même demander tout de suite à votre professionnel de la santé quoi faire si vous oubliez une dose.

- Si vous avez subi une greffe et que vous oubliez de prendre ne serait-ce que quelques doses de NEORAL ou de SANDIMMUNE I.V., votre organisme risque de rejeter votre nouvel organe. Voilà pourquoi vous devez absolument prendre toutes les doses prescrites par votre professionnel de la santé.
- Si vous avez tendance à oublier des doses ou si vous vous posez des questions sur la façon de les prendre, parlez-en à votre professionnel de la santé. N'hésitez pas non plus à lui faire part de vos préoccupations relativement à la prise du médicament tel qu'il vous a été prescrit. Votre professionnel de la santé peut souvent vous aider à surmonter ce genre de difficultés.
- Vous devez toujours avoir une provision de médicaments suffisante sous la main. Faites renouveler votre ordonnance environ 1 semaine à l'avance : de cette manière, vous ne risquerez pas de vous trouver à court de médicaments un jour où la pharmacie est fermée ou a épuisé ses stocks. De même, assurez-vous d'apporter une quantité suffisante de médicaments lorsque vous partez en vacances.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NEORAL et à SANDIMMUNE I.V.?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez NEORAL ou SANDIMMUNE I.V. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles sont les suivants :

- maux de tête (y compris la migraine s'accompagnant de vomissements et de sensibilité à la lumière)
- perte d'appétit, nausées, vomissements, constipation ou diarrhée
- gain de poids

- acné ou peau grasse
- légers tremblements des mains
- croissance accrue des poils fins du corps
- douleurs musculaires ou articulaires, ou crampes
- spasmes musculaires
- douleur dans les jambes et les pieds
- faiblesse, anxiété
- picotements dans les doigts, les orteils ou la bouche
- sueurs nocturnes
- perte d'audition
- sensibilité ou enflure des gencives
- bouffées de chaleur
- éruption cutanée
- augmentation du volume des seins chez l'homme

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
TRÈS COURANT			
Tension artérielle élevée : maux de tête, douleurs dans la poitrine, troubles de la vision, tintement d'oreilles			✓
Problèmes de reins : diminution des mictions, nausées, vomissements, enflure des membres, fatigue			✓
Hausse du taux de sucre dans le sang : mictions fréquentes, soif, faim		✓	
COURANT			
Faible taux de globules blancs : infections bactériennes, fongiques ou virales, fatigue, fièvre, mal de gorge, courbatures et douleurs, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, furoncles (clous) sur la peau, douleur au moment d'uriner			✓
Ulcères : douleur à l'estomac pendant ou après l'ingestion de nourriture, sensation de brûlure ou douleur sourde, sensation de satiété (d'être toujours « plein »), ballonnements		✓	
Convulsions : crises convulsives ou épileptiques, avec ou sans perte de conscience			✓
PEU COURANT			

Faibles taux de globules rouges ou de plaquettes : teint pâle, fatigue, essoufflement, urines foncées (signe de dégradation des globules rouges), ecchymoses (bleus) ou saignements survenant sans raison évidente, confusion, désorientation, baisse de la vigilance et problèmes de reins			✓
Problèmes de foie : jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux, urines foncées, selles pâles, douleur à l'abdomen, vomissements et nausées, perte d'appétit			✓
Réactions allergiques : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
RARE			
Cycle menstruel anormal		✓	
Inflammation du pancréas : douleur intense à l'abdomen qui persiste ou s'aggrave en position allongée, nausées, vomissements			✓
TRÈS RARE			
Cancer : changement des habitudes d'élimination (selles ou urines), plaie qui ne guérit pas, saignements ou écoulements inhabituels, apparition d'une masse quelconque dans un sein ou toute autre partie du corps, problèmes de digestion inexpliqués ou difficulté à avaler, modification évidente d'une verrue ou d'un grain de beauté, toux ou enrouement persistants, sueurs nocturnes		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Hypertension intracrânienne bénigne (augmentation de la pression dans la tête) : enflure derrière les yeux pouvant être associée à une vision trouble et diminution possible de l'acuité visuelle			✓
Taux élevé de potassium dans le sang : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire, sensation générale de malaise			✓
Faible taux de magnésium dans le sang : perte d'appétit, nausées et vomissements, fatigue, faiblesse, tremblements, engourdissements et picotements, spasmes musculaires		✓	
Troubles cérébraux : crises d'épilepsie, confusion, désorientation, baisse de la réactivité, changement de la personnalité, agitation, insomnie, troubles visuels, cécité, coma, paralysie d'une partie du corps ou du corps entier, raideur de la nuque, perte de coordination avec ou sans anomalie de l'élocution et mouvements oculaires			✓

Taux élevé d'acide urique dans le sang : douleurs intenses aux articulations, raideur, rougeur et gonflement des articulations		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Garder NEORAL et SANDIMMUNE I.V. hors de la portée et de la vue des enfants.

- L'ingestion accidentelle de ce médicament peut faire beaucoup de tort à un enfant. Si vous avez de jeunes enfants, gardez le médicament sous clé, dans un tiroir ou une armoire.
- Conservez les capsules NEORAL dans un endroit sec, à une température de 15 à 25 °C. Souvenez-vous que vous devez laisser la capsule dans son emballage d'origine jusqu'au moment de son emploi.
- Conservez la solution orale NEORAL à la température ambiante (de 15 à 30 °C), mais ne la gardez pas trop longtemps à une température inférieure à 20 °C. Ne la conservez pas au réfrigérateur, et gardez-la à l'abri du gel. Une fois le flacon ouvert, la solution doit être utilisée dans un délai de 2 mois. Conservez le médicament dans le flacon d'origine.
- Une gelée peut se former si la solution orale est conservée à moins de 20 °C, mais elle devrait disparaître à une température plus élevée (d'au plus 30 °C). Toutefois, la solution peut ensuite contenir de petits flocons ou résidus. Ce phénomène n'altère en rien l'efficacité et la sûreté du produit, et la mesure de la dose au moyen de la seringue demeure exacte.

Pour en savoir plus sur NEORAL et SANDIMMUNE I.V. :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.novartis.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 26 août 2022

NEORAL et SANDIMMUNE sont des marques déposées.