1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Neoral-Sandimmun 10 mg capsules molles
Neoral-Sandimmun 25 mg capsules molles
Neoral-Sandimmun 50 mg capsules molles
Neoral-Sandimmun 100 mg capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule contient 10 mg de ciclosporine.

Excipients à effet notoire:
Ethanol: 10 mg/capsule. Neoral-Sandimmun capsules molles contient 11,8% v/v d'éthanol (9,4% m/v).
Propylène glycol: 20,84 mg/capsule.
Hydroxystéarate de macrogolglycérol/Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40: 40,5 mg/capsule.

Chaque capsule contient 25 mg de ciclosporine.

Excipients à effet notoire:
Ethanol: 25 mg/capsule. Neoral-Sandimmun capsules molles contient 11,8% v/v d'éthanol (9,4% m/v).
Propylène glycol: 46,42 mg/capsule.
Hydroxystéarate de macrogolglycérol/Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40: 101,25 mg/capsule.

Chaque capsule contient 50 mg de ciclosporine.

Excipients à effet notoire:
Ethanol: 50 mg/capsule. Neoral-Sandimmun capsules molles contient 11,8% v/v d'éthanol (9,4% m/v).
Propylène glycol: 90,36 mg/capsule.
Hydroxystéarate de macrogolglycérol/Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40: 202,5 mg/capsule.

Chaque capsule contient 100 mg de ciclosporine.

Excipients à effet notoire:
Ethanol: 100 mg/capsule. Neoral-Sandimmun capsules molles contient 11,8% v/v d'éthanol (9,4% m/v).
Propylène glycol: 148,31 mg/capsule.
Hydroxystéarate de macrogolglycérol/Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40: 405,0 mg/capsule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle

Capsules molles de gélatine, ovales, de couleur jaune-blanc, portant l'inscription "NVR 10" imprimée en rouge.
Capsules molles de gélatine, ovales, de couleur bleu-gris, portant l'inscription "NVR 25mg" imprimée en rouge.
Capsules molles de gélatine, oblongues, de couleur jaune-blanc, portant l'inscription "NVR 50mg" imprimée en rouge.
Capsules molles de gélatine, oblongues, de couleur bleu-gris, portant l'inscription "NVR 100mg" imprimée en rouge.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Indications dans la greffe
Greffes d'organes solides
Prévention du rejet du greffon après transplantation d'organes solides.

Traitement du rejet cellulaire chez des patients précédemment traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs.

Greffes de moelle osseuse
Prévention du rejet après allogreffe de moelle osseuse et greffes de cellules souches.

Traitement préventif ou curatif de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD).

Indications « hors greffes »
Uvéite endogène
Traitement des uvéites intermédiaires ou postérieures non infectieuses, menaçant la vision, en cas d'échec du traitement conventionnel ou d'effets indésirables inacceptables de ce traitement.

Traitement de l'uvéite de Behçet avec accès inflammatoires répétées impliquant la rétine chez des patients ne présentant pas de manifestations neurologiques.

Syndromes néphrotiques
Syndromes néphrotiques corticodépendants et corticorésistants dus à des glomérulopathies primitives telles que des lésions glomérulaires minimes, des hyalinoses segmentaires et focales ou une glomérulonéphrite membraneuse.

Neoral-Sandimmun peut être prescrit pour induire et maintenir une rémission. Il peut également être prescrit pour maintenir une rémission induite par les corticoïdes, permettant le sevrage des corticoïdes.

Polyarthrite rhumatoïde
Traitement des formes actives et sévères de polyarthrite rhumatoïde.

Psoriasis
Traitement des formes sévères de psoriasis, chez les patients pour lesquels le traitement conventionnel est inapproprié ou inefficace.

Dermatite atopique
Neoral-Sandimmun est indiqué chez les patients atteints de dermatite atopique sévère nécessitant un traitement systémique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Les intervalles posologiques pour l'administration orale sont donnés à titre de recommandation uniquement.

La dose quotidienne de Neoral-Sandimmun doit être administrée en deux prises distinctes équitablement réparties dans la journée. Il est recommandé d'administrer Neoral-Sandimmun de manière régulière selon le moment de la journée et la correspondance avec les repas.

Neoral-Sandimmun ne doit être prescrit que par des médecins ayant l'expérience des traitements immunosuppresseurs et/ou des transplantations d'organes ou par des médecins travaillant en étroite collaboration avec ceux-ci.

Indications dans la greffe

Greffes d'organes solides
Le traitement par Neoral-Sandimmun doit être débuté au cours des 12 heures précédant l'intervention chirurgicale, à une dose comprise entre 10 et 15 mg/kg, administrée en 2 prises séparées. Cette dose quotidienne doit être maintenue pendant 1 à 2 semaines après l'intervention puis doit être progressivement réduite en fonction des taux sanguins selon les protocoles d'immunosuppressions en vigueur localement jusqu'à atteindre une dose d'entretien recommandée d'environ 2 à 6 mg/kg administrée en 2 prises séparées.

Lorsque Neoral-Sandimmun est administré avec d'autres immunosuppresseurs (par exemple avec des corticoïdes ou dans le cadre d'une trithérapie ou d'une quadrithérapie), des doses plus faibles peuvent être utilisées (par exemple une dose comprise entre 3 et 6 mg/kg, administrée en 2 prises séparées pour l'initiation du traitement).

Greffes de moelle osseuse
La dose initiale doit être administrée la veille de la greffe. Dans la plupart des cas, on préfèrera utiliser Sandimmun solution à diluer pour perfusion. La dose intraveineuse recommandée est comprise entre 3 et 5 mg/kg/jour. La perfusion sera poursuivie à cette dose au cours de la période post-transplantation immédiate allant jusqu'à 2 semaines, avant la conversion à un traitement d'entretien oral par Neoral-Sandimmun à des doses quotidiennes d'environ 12,5 mg/kg administrées en 2 prises séparées.

Le traitement d'entretien doit être poursuivi pendant au moins 3 mois (et de préférence pendant 6 mois) avant que la dose ne soit progressivement diminuée jusqu'à l'arrêt du traitement 1 an après la greffe.

Si Neoral-Sandimmun est utilisé pour l'instauration du traitement, la dose quotidienne recommandée est comprise entre 12,5 et 15 mg/kg, administrée en 2 prises séparées; le traitement doit être débuté la veille de la greffe.

L'utilisation de doses plus fortes de Neoral-Sandimmun ou d'un traitement intraveineux par Sandimmun peut être nécessaire en cas de troubles digestifs susceptibles de diminuer l'absorption.

Chez certains patients, une réaction du greffon contre l'hôte se manifeste après l'arrêt du traitement par la ciclosporine, mais, en règle générale, elle répond favorablement à la réintroduction du traitement. Dans ces circonstances, une dose de charge orale initiale comprise entre 10 et 12,5 mg/kg doit être administrée, suivie de l'administration quotidienne de la dose orale d'entretien qui s'est précédemment révélée satisfaisante. Des doses faibles de Neoral-Sandimmun doivent être utilisées pour traiter une maladie du greffon contre l'hôte chronique légère.

Indications « hors greffes»
Lorsque Neoral-Sandimmun est utilisé dans l'une des indications hors greffes reconnues, les règles suivantes doivent être respectées :

Avant l'instauration du traitement, une évaluation initiale fiable de la fonction rénale doit être déterminée par au moins deux mesures. Une estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG estimé) selon la formule MDRD peut être utilisée pour évaluer la fonction rénale chez les adultes et une formule adaptée doit être utilisée pour évaluer le DFG estimé chez les patients pédiatriques. Neoral-Sandimmun pouvant altérer la fonction rénale, il est nécessaire d'évaluer fréquemment la fonction rénale. Si le DFG estimé diminue de plus de 25% par rapport à sa valeur initiale à plus d'une reprise, la dose de Neoral-Sandimmun doit être réduite de 25 à 50%. Si le DFG estimé diminue de plus 35% par rapport à la valeur initiale, une réduction plus importante de la dose de Neoral-Sandimmun doit être envisagée. Ces recommandations s'appliquent même si les valeurs du patient restent dans l'intervalle des valeurs normales du laboratoire. Si la réduction de la dose n'a pas permis d'améliorer le DFG estimé dans un délai d'un mois, le traitement par Neoral-Sandimmun doit être arrêté (voir rubrique 4.4).

Une surveillance régulière de la pression artérielle est nécessaire.

Une mesure de la bilirubine et des paramètres permettant d'évaluer la fonction hépatique doit être faite avant de débuter le traitement et un suivi régulier en cours de traitement est recommandé. Un dosage des lipides sanguins, du potassium, du magnésium et de l'acide urique est recommandé avant de débuter le traitement et régulièrement en cours de traitement.

Chez les patients non transplantés, une surveillance occasionnelle des concentrations sanguines de ciclosporine est recommandée, notamment si Neoral-Sandimmun est donné en association avec des substances qui peuvent interagir avec la pharmacocinétique de la ciclosporine, ou si une réponse clinique inhabituelle apparaît (par exemple, manque d'efficacité ou augmentation d'une intolérance au traitement comme un dysfonctionnement rénal).

La voie d'administration usuelle est la voie orale. Si la solution à diluer pour perfusion est utilisée, une attention particulière doit être portée au fait d'administrer la dose intraveineuse adéquate correspondant à la dose orale. Une consultation avec un médecin ayant l'expérience de l'utilisation de la ciclosporine est recommandée.

A l'exception des patients traités pour une uvéite endogène menaçant la vision et des enfants traités pour un syndrome néphrotique, la dose quotidienne totale ne doit jamais dépasser 5 mg/kg.

Pour le traitement d'entretien, la dose minimale efficace et bien tolérée doit être déterminée individuellement.

Les patients chez lesquels aucune réponse adéquate n'a été obtenue dans un laps de temps donné (voir les informations spécifiques ci-dessous) ou chez lesquels la dose efficace n'est pas compatible avec les exigences établies en matière de tolérance, le traitement par Neoral-Sandimmun doit être arrêté.

Uvéite endogène
Pour obtenir une rémission, il est recommandé d'administrer initialement 5 mg/kg/jour par voie orale en 2 prises séparées jusqu'à régression des phénomènes inflammatoires de l'uvée et amélioration de l'acuité visuelle. Dans les cas réfractaires, la dose peut être augmentée à 7 mg/kg/jour pendant une durée limitée.

Pour obtenir une rémission initiale ou pour neutraliser des attaques inflammatoires oculaires, si le traitement par Neoral-Sandimmun seul ne permet pas de contrôler suffisamment la pathologie, une corticothérapie systémique avec des doses quotidiennes comprises entre 0,2 et 0,6 mg/kg de prednisone ou un traitement équivalent peut être ajoutée. Après 3 mois, la dose de corticoïdes peut être réduite à la dose efficace la plus faible.

Pour le traitement d'entretien, la dose doit être réduite progressivement jusqu'à atteindre la dose minimale efficace. Au cours des phases de rémission, cette dose ne doit pas dépasser 5 mg/kg/jour.

Les causes infectieuses d'uvéite doivent être éliminées avant de pouvoir utiliser un traitement immunosuppresseur.

Syndrome néphrotique
Pour induire une rémission, la dose quotidienne recommandée est administrée en 2 prises orales séparées.

Si la fonction rénale (exception faite de la protéinurie) est normale, la dose quotidienne recommandée est la suivante :
– adultes : 5 mg/kg
– enfants : 6 mg/kg

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la dose initiale ne doit pas dépasser 2,5 mg/kg/jour.

Si l'efficacité de Neoral-Sandimmun utilisé seul est insuffisante, l'association de Neoral-Sandimmun à de faibles doses de corticoïdes par voie orale est recommandée, en particulier chez les patients cortico-résistants.

Selon le type de glomérulopathies, l'amélioration peut prendre entre 3 à 6 mois. Si aucune amélioration n'est observée après cette période, le traitement par Neoral-Sandimmun doit être arrêté.

Les doses doivent être ajustées individuellement en fonction de l'efficacité (protéinurie) et de la tolérance, mais elles ne doivent pas dépasser 5 mg/kg/jour chez l'adulte et 6 mg/kg/jour chez l'enfant.

Pour le traitement d'entretien, la dose doit être réduite progressivement jusqu'à la dose minimale efficace.

Polyarthrite rhumatoïde
Au cours des 6 premières semaines de traitement, la dose recommandée est de 3 mg/kg/jour par voie orale, administrée en 2 prises séparées. En cas d'efficacité insuffisante, la dose quotidienne peut ensuite être augmentée progressivement en fonction de la tolérance, sans dépasser 5 mg/kg. Pour atteindre une pleine efficacité, jusqu'à 12 semaines de traitement par Neoral-Sandimmun peuvent être nécessaires.

Pour le traitement d'entretien, la dose doit être ajustée individuellement en fonction de la tolérance jusqu'à la dose minimale efficace.

Neoral-Sandimmun peut être administré en association avec de faibles doses de corticoïdes et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir rubrique 4.4). Neoral-Sandimmun peut également être associé à de faibles doses hebdomadaires de méthotrexate chez les patients qui ont une réponse insuffisante au méthotrexate seul, en utilisant une dose initiale quotidienne de 2,5 mg/kg de Neoral-Sandimmun en 2 prises séparées, avec possibilité d'augmenter la dose en fonction de la tolérance.

Psoriasis
Neoral-Sandimmun ne doit être prescrit que par des médecins ayant l'expérience du diagnostic et du traitement du psoriasis. Compte tenu de la variabilité de cette affection, le traitement doit être adapté individuellement. Pour induire une rémission, la dose initiale recommandée est de 2,5 mg/kg/jour par voie orale, administrée en 2 prises séparées. En l'absence d'amélioration après 1 mois, la dose quotidienne peut être augmentée progressivement, sans dépasser 5 mg/kg. Le traitement doit être arrêté chez les patients chez qui une diminution suffisante des lésions psoriasiques n'a pu être obtenue dans un délai de 6 semaines à la dose de 5 mg/kg/jour ou chez qui la dose efficace n'est pas compatible avec les exigences établies en matière de tolérance (voir rubrique 4.4).

Une dose initiale de 5 mg/kg/jour est justifiée chez les patients dont l'état nécessite une amélioration rapide. Après l'obtention d'une réponse satisfaisante, le traitement par Neoral-Sandimmun peut être arrêté et les éventuelles rechutes ultérieures pourront être prises en charge par la réintroduction de Neoral-Sandimmun à la dose qui s'est avérée efficace auparavant. Chez certains patients, un traitement d'entretien continu peut être nécessaire.

Pour le traitement d'entretien, les doses doivent être ajustées individuellement jusqu'à la dose minimale efficace, sans dépasser 5 mg/kg/jour.

Dermatite atopique
Neoral-Sandimmun ne doit être prescrit que par des médecins ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la dermatite atopique. Compte tenu de la variabilité de cette affection, le traitement doit être adapté individuellement. La dose recommandée est comprise entre 2,5 et 5 mg/kg/jour, administrée en 2 prises orales séparées. Si une dose initiale de 2,5 mg/kg/jour n'a pas permis d'obtenir une réponse satisfaisante dans un délai de 2 semaines, la dose quotidienne pourra être augmentée rapidement jusqu'à une dose maximale de 5 mg/kg. Dans les cas très sévères, une dose initiale de 5 mg/kg/jour devrait permettre un contrôle rapide et adéquat de la maladie. Après l'obtention d'une réponse satisfaisante, la dose doit être réduite progressivement et si possible, le traitement par Neoral-Sandimmun doit être arrêté. En cas de rechute ultérieure, celle-ci pourra être prise en charge par un nouveau traitement par Neoral-Sandimmun.

Bien qu'un traitement de 8 semaines puisse être suffisant pour obtenir une guérison, un traitement pouvant aller jusqu'à 1 an s'est révélé efficace et bien toléré, à condition que les exigences en matière de surveillance soient suivies.

Conversion de Sandimmun formulations orales à Neoral-Sandimmun formulations orales
Les données disponibles indiquent qu'après conversion de Sandimmun oral à Neoral-Sandimmun oral selon un rapport de 1/1, les concentrations résiduelles de ciclosporine dans le sang total sont comparables. Toutefois chez de nombreux patients, des pics de concentration plus élevés (C_{max}) et une exposition augmentée à la substance active (ASC) peuvent être observés. Pour un faible pourcentage de patients, ces changements sont plus marqués et peuvent avoir des conséquences cliniques. De plus, l'absorption de la ciclosporine est sujette à une moindre variabilité avec Neoral-Sandimmun qu'avec Sandimmun et la corrélation entre les concentrations résiduelles de ciclosporine et l'exposition (en termes d'ASC) est plus forte avec Neoral-Sandimmun oral qu'avec Sandimmun oral.

Comme la conversion de Sandimmun oral à Neoral-Sandimmun oral peut entraîner une augmentation de l'exposition à la ciclosporine, les règles suivantes doivent être observées :

Chez les patients transplantés, le traitement par Neoral-Sandimmun oral doit être instauré à une dose quotidienne identique à celle qui était utilisée avec Sandimmun oral. Dans un premier temps, la concentration résiduelle de ciclosporine dans le sang total doit être déterminée dans les 4 à 7 jours qui suivent la conversion à Neoral-Sandimmun oral. En outre, des paramètres de tolérance clinique tels que la fonction rénale et la pression artérielle doivent être surveillés au cours des 2 premiers mois qui suivent la conversion. Si les concentrations sanguines résiduelles de ciclosporine dépassent le seuil thérapeutique et/ou si les paramètres de tolérance clinique s'altèrent, la dose devra être ajustée en conséquence.

Chez les patients traités dans des indications hors greffes, le traitement par Neoral-Sandimmun oral doit être instauré à une dose quotidienne identique à celle qui était utilisée avec Sandimmun oral. La fonction rénale et la pression artérielle doivent être contrôlées deux, quatre et huit semaines après la conversion. Si la pression artérielle dépasse de manière significative la valeur d'avant la conversion ou si le DFG estimé diminue à plus d'une reprise de plus de 25% au-dessous de la valeur d'avant le traitement par Sandimmun oral, la dose devra être réduite (voir également "Précautions d'emploi supplémentaires" à la rubrique 4.4). En cas de toxicité inattendue ou d'inefficacité de la ciclosporine, les concentrations sanguines résiduelles devront également être surveillées.

Conversion entre les formulations orales de la ciclosporine
La conversion d'une formulation orale de ciclosporine à une autre ainsi que le suivi des taux sanguins de ciclosporine doivent être effectuée sous la surveillance d'un médecin chez les patients transplantés.

Populations particulières

Patients insuffisants rénaux
Toutes les indications
La ciclosporine subit une élimination rénale minime et sa pharmacocinétique n'est pas beaucoup affectée par une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). Toutefois, compte tenu de son potentiel néphrotoxique (voir rubrique 4.8), une surveillance attentive de la fonction rénale est recommandée (voir rubrique 4.4).

Indications « hors greffes »
A l'exception des patients traités pour un syndrome néphrotique, les patients présentant une insuffisance rénale ne doivent pas recevoir de ciclosporine (voir la sous-rubrique sur les précautions d'emploi supplémentaires dans les indications hors greffes à la rubrique 4.4). Chez les patients traités pour un syndrome néphrotique et souffrant d'insuffisance rénale, la dose initiale ne doit pas dépasser 2,5 mg/kg/jour.

Patients présentant une insuffisance hépatique
La ciclosporine est métabolisée de manière importante par le foie. Une augmentation de l'exposition à la ciclosporine d'environ 2 à 3 fois peut être observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère afin de maintenir les taux sanguins dans l'intervalle cible recommandé (voir rubriques 4.4 et 5.2) et il est recommandé de surveiller les taux sanguins de ciclosporine jusqu'à ce des taux stables aient été atteints.

Population pédiatrique
Les études cliniques ont inclus des enfants âgés d'un an et plus. Dans plusieurs études, des enfants ont nécessité et ont toléré des doses de ciclosporine par kg de poids corporel plus fortes que celles utilisées chez les adultes.

L'utilisation de Neoral-Sandimmun chez l'enfant dans des indications hors greffes autres que le syndrome néphrotique ne peut pas être recommandée (voir rubrique 4.4).

Sujets âgés (65 ans et plus)
L'expérience avec Neoral-Sandimmun est limitée chez le sujet âgé.

Lors des essais cliniques avec la ciclosporine orale dans la polyarthrite rhumatoïde, les patients âgés de 65 ans et plus ont été plus sujets à développer une hypertension artérielle systolique sous traitement, et à avoir une créatininémie augmentée de ≥ 50% par rapport au taux initial après 3 à 4 mois de traitement.

L'ajustement de la dose chez les sujets âgés doit être réalisés avec prudence, en débutant habituellement par la plus faible dose de la fourchette thérapeutique, pour tenir compte de la fréquence plus élevée d'atteintes des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes et de traitements associés et de l'augmentation de la sensibilité aux infections.

Mode d'administration
Voie orale
Les capsules de Neoral-Sandimmun doivent être avalées entières.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Association à des produits contenant de l'*Hypericum perforatum* (millepertuis) (voir rubrique 4.5).

Association avec des médicaments qui sont des substrats de la glycoprotéine P (P-gp), transporteur actif multi-spécifique d'efflux ou de protéines de transport des anions organiques (OATP) et pour lesquels des élévations des concentrations plasmatiques sont associées à des évènements graves et/ou menaçant le pronostic vital, par exemple bosentan, dabigatran étexilate et aliskiren (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance médicale
Neoral-Sandimmun doit être prescrit exclusivement par des médecins ayant l'expérience des traitements immunosuppresseurs et qui peuvent assurer un suivi adapté, incluant un examen physique complet et régulier, la mesure de la pression artérielle et le contrôle des paramètres de tolérance biologiques. Les patients transplantés recevant ce médicament doivent être pris en charge dans des structures ayant des ressources permettant un suivi médical et biologique adapté. Le médecin en charge du traitement d'entretien doit recevoir toutes les informations concernant le suivi du patient.

Lymphomes et autres cancers
Comme les autres immunosuppresseurs, la ciclosporine augmente le risque de développer des lymphomes et d'autres cancers, en particulier des cancers cutanés. L'augmentation du risque semble liée au degré et à la durée de l'immunosuppression plutôt qu'à l'utilisation de substances spécifiques.

Les protocoles thérapeutiques associant plusieurs immunosuppresseurs (dont la ciclosporine) doivent donc être utilisés avec prudence car ils peuvent conduire à l'apparition de syndromes lymphoprolifératifs et de tumeurs solides, dont certains ont été rapportés d'issue fatale.

Du fait du risque potentiel de survenue de cancers cutanés, il est fortement déconseillé aux patients traités par Neoral-Sandimmun, en particulier ceux traités pour un psoriasis ou une dermatite atopique, de s'exposer de façon prolongée au soleil sans protection et d'être traités de façon concomitante par une irradiation UVB ou une PUVA-thérapie.

Infections
Comme les autres immunosuppresseurs, la ciclosporine expose les patients au risque de développer diverses infections bactériennes, fongiques, parasitaires et virales, souvent dues à des agents pathogènes opportunistes. L'activation d'infections latentes à polyomavirus qui peuvent entraîner une néphropathie à polyomavirus (PVAN), notamment une néphropathie à virus BK (BKVN), ou une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC, a été observée chez des patients traités par la ciclosporine. Ces affections sont souvent liées à une charge totale d'immunosuppression élevée et elles doivent être évoquées dans le diagnostic différentiel chez les patients immunodéprimés présentant une détérioration de la fonction rénale ou des symptômes neurologiques. Des cas graves et/ou d'issue fatale ont été rapportés. Il conviendra d'utiliser des stratégies préventives et thérapeutiques efficaces, en particulier chez les patients traités au long cours par plusieurs immunosuppresseurs.

Néphrotoxicité
Une augmentation de la créatinine et de l'urée sériques, complication fréquente et potentiellement grave, peut se produire au cours du traitement par Neoral-Sandimmun. Ces modifications fonctionnelles sont dose-dépendantes, initialement réversibles et répondent généralement à une réduction de la dose. Lors de traitements au long cours, des modifications structurelles du rein (fibrose interstitielle par exemple) peuvent apparaître chez certains patients, ce qui, chez les transplantés rénaux, doit être différencié des modifications dues à un rejet chronique. Une surveillance fréquente de la fonction rénale est par conséquent nécessaire selon les recommandations locales dans l'indication concernée (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Hépatotoxicité
Neoral-Sandimmun peut aussi entraîner des augmentations dose-dépendantes et réversibles de la bilirubinémie et des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.8). Des cas d'hépatotoxicité et de lésions hépatiques, incluant cholestase, ictère, hépatite et insuffisance hépatique, ont été rapportés chez des patients traités par la ciclosporine. La plupart des cas concernaient des patients présentant des comorbidités importantes, des affections sous-jacentes et d'autres facteurs de confusion, tels que des complications infectieuses et la prise de médicaments concomitants potentiellement hépatotoxiques. Dans certains cas, principalement chez des patients transplantés, une issue fatale a été rapportée (voir rubrique 4.8). Une surveillance étroite des paramètres d'évaluation de la fonction hépatique est nécessaire et des valeurs anormales peuvent nécessiter une réduction de la dose (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Sujets âgés (65 ans et plus)
Chez les patients âgés, la fonction rénale doit être particulièrement surveillée.

Surveillance des taux de ciclosporine (voir rubrique 4.2)
Lorsque Neoral-Sandimmun est utilisé chez des patients transplantés, la surveillance en routine des concentrations sanguines de ciclosporine constitue une mesure de sécurité importante. Pour surveiller les concentrations de ciclosporine dans le sang total, il est préférable d'utiliser un anticorps monoclonal spécifique (mesure de la substance mère); une méthode de chromatographie liquide haute performance (HPLC), qui dose aussi la substance mère, peut également être utilisée. Si l'on utilise le plasma ou le sérum, il faut suivre un protocole standard de séparation (temps et température). Pour la surveillance initiale des patients transplantés hépatiques, afin de s'assurer que la dose administrée permet une immunosuppression adéquate, on doit utiliser l'anticorps monoclonal spécifique seul, ou bien des dosages parallèles utilisant à la fois l'anticorps monoclonal spécifique et l'anticorps monoclonal non spécifique.

Chez les patients non transplantés, une surveillance occasionnelle des concentrations sanguines de ciclosporine est recommandée, notamment si Neoral-Sandimmun est donné en association avec des substances qui peuvent interagir avec la pharmacocinétique de la ciclosporine, ou si une réponse clinique inhabituelle est constatée (par exemple, manque d'efficacité ou augmentation d'une intolérance au traitement comme un dysfonctionnement rénal).

Il convient de rappeler que la concentration de ciclosporine dans le sang, le plasma ou le sérum n'est que l'un des nombreux facteurs contribuant à l'état clinique du patient. Ainsi, ces résultats ne sont que des indicateurs associés aux autres examens cliniques et biologiques pour l'ajustement posologique.

Hypertension artérielle
Une surveillance régulière de la pression artérielle est nécessaire pendant le traitement par Neoral-Sandimmun. Si une hypertension artérielle apparaît, un traitement antihypertenseur adapté doit être instauré. Il est préférable d'administrer un antihypertenseur qui n'interfère pas avec la pharmacocinétique de la ciclosporine, par exemple l'isradipine (voir rubrique 4.5).

Elévation des lipides sanguins
Il a été rapporté que Neoral-Sandimmun induit une élévation légère et réversible des lipides sanguins, il est donc conseillé de doser les lipides avant le traitement puis après le premier mois de traitement. En cas d'élévation des lipides, un régime pauvre en graisses et, si nécessaire, une réduction de la dose doivent être envisagés.

Hyperkaliémie
La ciclosporine augmente le risque d'hyperkaliémie, notamment chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal. Il convient de prendre des précautions lorsque la ciclosporine est associée à des épargneurs de potassium (par exemple diurétiques épargneurs de potassium, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II) ou à des médicaments contenant du potassium, ainsi que chez les patients suivant un régime riche en potassium. Un contrôle de la kaliémie est conseillé dans ces cas.

Hypomagnésémie
La ciclosporine augmente la clairance du magnésium. Cela peut entraîner une hypomagnésémie symptomatique, notamment dans la période post-transplantation immédiat. Un dosage du magnésium sérique est de ce fait recommandé durant cette période, particulièrement en cas de symptômes et signes neurologiques. Si nécessaire, une supplémentation en magnésium peut être administrée.

Hyperuricémie
La prudence est requise chez les patients présentant une hyperuricémie.

Vaccins vivants atténués
Au cours du traitement par la ciclosporine, la vaccination peut être moins efficace. Le recours à des vaccins vivants atténués doit être évité (voir rubrique 4.5).

Interactions
La prudence est requise lors de l'administration concomitante de la ciclosporine avec des médicaments qui augmentent ou diminuent de façon importante les concentrations plasmatiques de ciclosporine, par inhibition ou induction du CYP3A4 et/ou de la P-gp (voir rubrique 4.5).

Lors de l'initiation d'un traitement par la ciclosporine avec des substances qui augmentent les taux de ciclosporine ou avec des substances présentant une synergie néphrotoxique, la toxicité rénale doit être surveillée (voir rubrique 4.5). L'état clinique du patient doit faire l'objet d'une

surveillance étroite. La surveillance des taux sanguins de ciclosporine et l'ajustement de la dose de ciclosporine peuvent être nécessaires.

Une utilisation concomitante de la ciclosporine et du tacrolimus doit être évitée (voir rubrique 4.5).

La ciclosporine est un inhibiteur du CYP3A4, de la P-gp, transporteur actif multi-spécifiques d'efflux et des protéines de transport des anions organiques (OATP) et elle peut augmenter les taux plasmatiques des médicaments associés qui sont des substrats de cette enzyme et/ou de ces transporteurs. La prudence est requise lors de l'administration concomitante de tels médicaments et de la ciclosporine ou une utilisation concomitante doit être évitée (voir rubrique 4.5). La ciclosporine augmente l'exposition aux inhibiteurs de la HMG-CoA réducase (statines). En cas d'administration concomitante avec la ciclosporine, la dose des statines doit être réduite et une utilisation concomitante avec certaines statines doit être évitée conformément aux recommandations figurant dans leurs mentions légales. Le traitement par statines doit être interrompu temporairement ou arrêté chez les patients présentant des signes ou des symptômes de myopathie ou chez les patients présentant des facteurs de risque de lésions rénales sévères, y compris une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (voir rubrique 4.5).

Après administration concomitante de ciclosporine et de *lercanidipine*, l'ASC de la lercanidipine a triplé et l'ASC de la ciclosporine a augmenté de 21%. Aussi, l'administration concomitante de ciclosporine et de lercanidipine doit être évitée. L'administration de ciclosporine 3 heures après la lercanidipine n'entraînait pas de changement de l'ASC de la lercanidipine mais l'ASC de la ciclosporine augmentait de 27%. Cette association doit donc être donnée avec prudence, avec un intervalle d'au moins 3 heures.

Précautions d'emploi supplémentaires dans les indications hors greffe
Les patients présentant une altération de la fonction rénale (sauf ceux atteints de syndrome néphrotique présentant un degré acceptable d'insuffisance rénale), une hypertension artérielle non contrôlée, des infections non contrôlées ou toute forme de cancer ne doivent pas recevoir de ciclosporine.

Avant d'instaurer un traitement, une évaluation fiable de la fonction rénale doit être établie par au moins deux mesures du DFG estimé. La fonction rénale doit être évaluée de façon régulière au cours du traitement afin de permettre un ajustement des posologies (voir rubrique 4.2)

Précautions d'emploi supplémentaires dans l'uvéite endogène
Neoral-Sandimmun doit être administré avec prudence chez les patients présentant une maladie de Behçet avec atteinte neurologique. L'état neurologique de ces patients doit être attentivement surveillé.

L'expérience relative à l'utilisation de Neoral-Sandimmun chez des enfants souffrant d'uvéite endogène est limitée.

Précautions d'emploi supplémentaires dans les syndromes néphrotiques
Les patients ayant une fonction rénale anormale avant le début du traitement doivent commencer par une dose de 2,5 mg/kg/jour et doivent être surveillés très attentivement.

Chez certains patients, il peut être difficile de déceler un dysfonctionnement rénal induit par Neoral-Sandimmun en raison des modifications de la fonction rénale liées au syndrome néphrotique lui-même. Ceci explique pourquoi, dans de rares cas, des altérations structurelles du rein dues à Neoral-Sandimmun ont été observées en l'absence d'augmentation de la créatininémie. Une biopsie rénale doit être envisagée chez les patients présentant un syndrome néphrotique cortico-dépendant à modifications minimes chez lesquels le traitement par Neoral-Sandimmun a été administré pendant plus d'un an.

L'apparition de cancers (dont des lymphomes d'Hodgkin) a été occasionnellement rapportée chez des patients présentant un syndrome néphrotique et traités par des immunosuppresseurs (dont la ciclosporine).

Précautions d'emploi supplémentaires dans la polyarthrite rhumatoïde
Après 6 mois de traitement, la fonction rénale doit être évaluée toutes les 4 à 8 semaines en fonction de l'évolution de la maladie, des traitements concomitants et des maladies associées. Des contrôles plus fréquents sont nécessaires en cas d'augmentation de la dose de Neoral-Sandimmun ou en cas d'instauration d'un traitement concomitant par un AINS ou d'augmentation de la dose de ce dernier. L'arrêt du traitement par Neoral-Sandimmun pourra également s'avérer nécessaire si une hypertension artérielle apparue au cours du traitement ne peut être contrôlée par un traitement adéquat.

Comme avec les autres traitements immunosuppresseurs au long cours, le risque accru de développer un syndrome lymphoprolifératif doit être gardé à l'esprit. Une attention particulière est requise si Neoral-Sandimmun est utilisé en association avec le méthotrexate en raison de leurs effets néphrotoxiques synergiques.

Précautions d'emploi supplémentaires dans le psoriasis
L'arrêt du traitement par Neoral-Sandimmun est recommandé si une hypertension artérielle apparue au cours du traitement ne peut être contrôlée par un traitement adéquat.

Les patients âgés ne doivent être traités qu'en cas de forme invalidante de psoriasis et leur fonction rénale doit être surveillée attentivement.

L'expérience relative à l'utilisation de Neoral-Sandimmun chez des enfants souffrant de psoriasis est limitée.

L'apparition de cancers (en particulier de cancers cutanés) a été rapportée chez des patients traités par la ciclosporine pour un psoriasis, comme chez les patients sous traitement immunosuppresseur classique. Les lésions cutanées non typiques du psoriasis, mais suspectées d'être cancéreuses ou pré-cancéreuses, doivent être biopsiées avant l'instauration du traitement par Neoral-Sandimmun. Les patients présentant des lésions cutanées cancéreuses ou pré-cancéreuses ne doivent être traités par Neoral-Sandimmun qu'après le traitement adéquat de ces lésions et uniquement s'il n'existe aucune autre option thérapeutique efficace.

Chez un petit nombre de patients souffrant de psoriasis traités par Neoral-Sandimmun, des syndromes lymphoprolifératifs ont été observés. Ils ont répondu à un arrêt rapide du traitement.

Les patients traités par Neoral-Sandimmun ne doivent pas recevoir en même temps une irradiation par UVB ou une PUVA-thérapie.

Précautions d'emploi supplémentaires dans la dermatite atopique
L'arrêt du traitement par Neoral-Sandimmun est recommandé si une hypertension artérielle apparue au cours du traitement ne peut être contrôlée par un traitement adéquat.

L'expérience relative à l'utilisation de Neoral-Sandimmun chez des enfants souffrant de dermatite atopique est limitée.

Les patients âgés ne doivent être traités qu'en cas de forme invalidante de dermatite atopique et leur fonction rénale doit être surveillée attentivement.

Une lymphadénopathie bénigne est fréquemment associée aux poussées de dermatite atopique, elle disparaît inéluctablement soit spontanément, soit lors de l'amélioration générale de la maladie.

Une lymphadénopathie observée sous traitement par la ciclosporine doit être surveillée régulièrement.

Une lymphadénopathie qui persiste en dépit de l'amélioration de la maladie doit, par mesure de précaution, faire l'objet d'une biopsie pour s'assurer de l'absence de lymphome.

Il est souhaitable d'attendre la guérison d'une infection active à *Herpes simplex* avant l'instauration d'un traitement par Neoral-Sandimmun mais son apparition au cours du traitement ne constitue pas obligatoirement une raison d'interrompre Neoral-Sandimmun, à moins que l'infection ne soit sévère.

Les infections cutanées à *Staphylococcus aureus* ne sont pas une contre-indication absolue au traitement par Neoral-Sandimmun, mais elles devront être contrôlées par des antibiotiques appropriés. L'utilisation d'érythromycine orale, connue pour entraîner une augmentation de la concentration sanguine de la ciclosporine (voir rubrique 4.5), devra être évitée. S'il n'existe pas d'alternative, il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines de la ciclosporine, la fonction rénale et la survenue d'effets indésirables de la ciclosporine.

Les patients traités par Neoral-Sandimmun ne doivent pas recevoir en même temps une irradiation par UVB ou une PUVA-thérapie.

Utilisation pédiatrique dans des indications hors greffes
A l'exception du traitement du syndrome néphrotique, il n'y pas suffisamment d'expérience avec Neoral-Sandimmun. Son utilisation chez l'enfant de moins de 16 ans dans des indications hors greffes autres que le syndrome néphrotique ne peut pas être recommandée.

Excipients à effet notoire : Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40
Neoral-Sandimmun contient de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylenée 40, qui peut provoquer des troubles gastriques et une diarrhée.

Excipients à effet notoire : Ethanol
Neoral-Sandimmun contient 10, 25, 50, 100 mg d'alcool (éthanol) par chaque 10, 25, 50, 100 mg resp. capsule de Neoral-Sandimmun, équivalent à 11,8% v/v. Une dose de 500 mg de Neoral-Sandimmun contient 500 mg d'éthanol équivalent à près de 13 ml de bière ou 5 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce medicament n'aura pas d'effets notables.

Excipients à effet notoire : sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 10, 25, 50, 100 mg capsule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions médicamenteuses
Parmi les nombreuses substances rapportées pour interférer avec la ciclosporine, seules celles dont les interactions sont bien établies et considérées comme ayant des implications cliniques sont mentionnées ci-dessous.

Différents agents sont connus pour soit augmenter, soit diminuer les taux de ciclosporine plasmatiques ou dans le sang total, généralement par inhibition ou induction des enzymes impliquées dans le métabolisme de la ciclosporine, en particulier le CYP3A4.

La ciclosporine est également un inhibiteur du CYP3A4, de la P-gp, transporteur actif multi-spécifique d'efflux et des protéines de transport des anions organiques (OATP) et peut augmenter les taux plasmatiques des médicaments administrés de manière concomitante, lorsque ces médicaments sont des substrats de cette enzyme et/ou de ces transporteurs.

Médicaments connus pour réduire ou augmenter la biodisponibilité de la ciclosporine : chez les patients transplantés, une mesure fréquente des taux de ciclosporine et, si nécessaire, un ajustement posologique de la ciclosporine sont requis, en particulier lors de l'introduction ou de l'arrêt du médicament co-administré. Chez les patients non transplantés, la relation entre les concentrations sanguines et les effets cliniques est moins bien établie. Si l'on administre de manière concomitante des médicaments connus pour augmenter les taux de ciclosporine, une évaluation fréquente de la fonction rénale et une surveillance attentive des effets indésirables de la ciclosporine sont peut-être préférables à la mesure des concentrations sanguines.

Médicaments qui diminuent les taux de ciclosporine
Tous les inducteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp peuvent entraîner une diminution des taux de ciclosporine. Exemples de médicaments qui diminuent les taux de ciclosporine :
Barbituriques, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne ; nafcilline, sulfadimidine intraveineuse ; probucol, orlistat, Hypericum perforatum (millepertuis), ticlopidine, sulfinpyrazone, terbinafine, bosentan.

Les produits contenant de l'*Hypericum perforatum* (millepertuis) ne doivent pas être utilisés de façon concomitante à Neoral-Sandimmun du fait du risque de diminution des taux sanguins de la ciclosporine et donc d'une diminution de l'efficacité (voir rubrique 4.3).

La *rifampicine* active le métabolisme intestinal et hépatique de la ciclosporine. En cas de co-administration, il peut être nécessaire d'augmenter de 3 à 5 fois les doses de ciclosporine.

L'*octréotide* diminue l'absorption orale de la ciclosporine et il peut être nécessaire d'augmenter de 50% la dose de ciclosporine ou de changer pour une forme à administration intraveineuse.

Médicaments qui augmentent les taux de ciclosporine
Tous les inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp peuvent entraîner une augmentation des taux de ciclosporine. Exemples :
Nicardipine, métoclopramide, contraceptifs oraux, méthylprednisolone (forte dose), allopurinol, acide cholique et dérivés, inhibiteurs de protéase, imatinib, colchicine, néfazodone.

Les macrolides : L'érythromycine peut entraîner une augmentation de l'exposition de la ciclosporine de 4 à 7 fois, entraînant parfois une

néphrotoxicité. Un doublement de l'exposition à la ciclosporine a été rapporté avec la *clarithromycine*. L'*azithromycine* augmente le taux de ciclosporine d'environ 20%.

Les azolés : kétoconazole, fluconazole, itraconazole et voriconazole peuvent entraîner une augmentation d'au moins 2 fois de l'exposition de la ciclosporine.

Le *vérapamil* augmente les concentrations sanguines de la ciclosporine de 2 à 3 fois.

La co-administration du télaprévir et de la ciclosporine entraîne une augmentation d'environ 4,64 fois de l'exposition à la ciclosporine (ASC pondérée par la dose).

L'*amiodarone* augmente de façon importante les concentrations plasmatiques de ciclosporine ainsi que la créatininémie. Cette interaction peut apparaître longtemps après l'arrêt de l'amiodarone du fait de sa très longue demi-vie (environ 50 jours).

Des augmentations des concentrations sanguines de la ciclosporine d'environ 50% ont été rapportées avec le *danazol.*

Le *diltiazem* (à des doses de 90 mg/jour) peut entraîner jusqu'à 50% d'augmentation des concentrations plasmatiques de la ciclosporine.

L'*imatinib* peut entraîner une augmentation de l'exposition de la ciclosporine et de la C_{max} d'environ 20%.

Cannabidiol (inhibiteur de la P-gp): Des cas d'augmentation des taux sanguins d'un autre inhibiteur de la calcineurine ont été rapportés lors d'une utilisation concomitante avec du cannabidiol. Cette interaction peut se produire en raison de l'inhibition de l'efflux de la P-gp intestinale, entraînant une biodisponibilité accrue de l'inhibiteur de la calcineurine. La ciclosporine et le cannabidiol doivent donc être administrés de manière concomitante avec prudence, en surveillant étroitement les effets indésirables. Chez les receveurs d'une greffe, surveillez les concentrations résiduelles de ciclosporine dans le sang total et ajustez la dose de ciclosporine si nécessaire. Chez les patients n'ayant pas reçu de greffe, la surveillance des taux sanguins de ciclosporine doit être considérée, avec ajustement de la dose si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Interactions avec les aliments
La consommation concomitante de pamplemousse et de jus de pamplemousse augmente la biodisponibilité de la ciclosporine.

Associations augmentant le risque de néphrotoxicité
La prudence est requise en cas d'utilisation de la ciclosporine avec d'autres substances actives qui présentent une synergie néphrotoxique, telles que : *aminosides (dont gentamicine, tobramycine), amphotéricine B, ciprofloxacine, vancomycine, triméthoprime (+ sulfaméthoxazole) ; dérivés de l'acide fibrique (par exemple, benzafibrate, fenofibrate), AINS (dont diclofénac, naproxène, sulindac) ; melphalan, antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine (par exemple cimétidine, ranitidine) ; méthotrexate (voir rubrique 4.4).*

En cas d'administration concomitante d'un médicament pouvant présenter une synergie néphrotoxique, une surveillance étroite de la fonction rénale doit être effectuée. Si une altération significative de la fonction rénale apparaît, la posologie du médicament co-administré doit être réduite ou un traitement alternatif envisagé.

Une utilisation concomitante de la ciclosporine et du tacrolimus doit être évitée du fait du risque de néphrotoxicité et d'interaction pharmacocinétique via le CYP3A4 et/ou la glycoprotéine P (voir rubrique 4.4).

Impact du traitement par Direct Acting Antivirals (DAA) (antiviraux à effet direct)
La pharmacocinétique de la ciclosporine peut être altérée par l'évolution de la fonction hépatique pendant le traitement par DAA, en lien avec la clairance du virus VHC. Une surveillance étroite et un ajustement potentiel de la posologie de la ciclosporine sont garantis afin d'assurer une efficacité permanente.

Effets de la ciclosporine sur d'autres médicaments
La ciclosporine est un inhibiteur du CYP3A4, de la P-gp, transporteur actif multi-spécifique d'efflux et des protéines de transport des anions organiques (OATP). L'administration concomitante de médicaments substrats du CYP3A4, de la glycoprotéine P et des OATP avec de la ciclosporine peut augmenter les taux plasmatiques de ces médicaments associés qui sont des substrats de cette enzyme et/ou des transporteurs.

Des exemples sont listés ci-dessous :
La ciclosporine peut réduire la clairance de la *digoxine, de la colchicine, des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)* et de l'étoposide. Si un de ces médicaments est utilisé de façon concomitante à la ciclosporine, une surveillance clinique étroite du patient doit être assurée afin de permettre la détection précoce des manifestations toxiques de ces médicaments, suivie de la réduction de la posologie ou de l'arrêt de ce traitement. En cas d'administration concomitante avec la ciclosporine, la dose des statines doit être réduite et une utilisation concomitante avec certaines statines doit être évitée conformément aux recommandations figurant dans leurs mentions légales. Les modifications d'exposition aux statines couramment utilisées lorsqu'elles sont associées à la ciclosporine sont résumées dans le tableau 1. Le traitement par statines doit être interrompu temporairement ou arrêté chez les patients présentant des signes ou des symptômes de myopathie ou chez les patients présentant des facteurs de risque de lésions rénales sévères, y compris une insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse.

Tableau 1 Résumé des modifications d'exposition aux statines couramment utilisées lorsqu'elles sont associées à la ciclosporine

Statines	Dosages disponibles	Facteur multiplicateur d'exposition lors d'une utilisation concomitante avec la ciclosporine
Atorvastatine	10-80 mg	8-10
Simvastatine	10-80 mg	6-8
Fluvastatine	20-80 mg	2-4
Lovastatine	20-40 mg	5-8
Pravastatine	20-80 mg	5-10
Rosuvastatine	5-40 mg	5-10
Pitavastatine	1-4 mg	4-6

Il est recommandé de faire preuve de prudence en cas d'administration concomitante de ciclosporine et de lercanidipine (voir rubrique 4.4).

Après administration concomitante de ciclosporine et d'*aliskiren*, un substrat de la glycoprotéine P, la C_{max} de l'aliskiren a été multipliée par environ 2,5 et l'ASC par environ 5. Le profil pharmacocinétique de la ciclosporine n'a toutefois pas été significativement modifié. L'administration concomitante de ciclosporine et d'aliskiren n'est pas recommandée (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de dabigatran étexilate n'est pas recommandée du fait de l'activité inhibitrice de la glycoprotéine P de la ciclosporine (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de *nifédipine* et de ciclosporine peut accroître l'incidence de l'hyperplasie gingivale par rapport à ce qui est observé lorsque la ciclosporine est administrée seule.

On a montré que l'utilisation concomitante de *diclofénac* et de ciclosporine entraînait une augmentation significative de la biodisponibilité du diclofénac, avec comme conséquence possible une altération réversible de la fonction rénale. L'augmentation de la biodisponibilité du diclofénac est très probablement due à une réduction de son important effet de premier passage. Aucune augmentation de biodisponibilité des AINS à faible effet de premier passage (par exemple acide acétylsalicylique) n'est attendue s'ils sont administrés simultanément à la ciclosporine.

Des élévations de la créatininémie ont été observées dans des études utilisant l'*évérolimus* ou le *sirolimus* en association avec la ciclosporine sous forme de microémulsion à dose totale. Cet effet est souvent réversible avec une réduction de la dose de ciclosporine. L'évérolimus et le sirolimus n'ont eu qu'une influence mineure sur la pharmacocinétique de la ciclosporine. L'administration concomitante de ciclosporine augmente de manière significative les taux sanguins d'évérolimus et de sirolimus.

La prudence est requise en cas d'utilisation concomitante de *médicaments d'épargne potassique (par exemple diurétiques épargneurs de potassium, IEC, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II)* ou de *médicaments contenant du potassium* car cela peut entraîner des élévations significatives de la kaliémie (voir rubrique 4.4).

La ciclosporine peut augmenter les concentrations plasmatiques de *répaglinide* et ainsi augmenter le risque d'hypoglycémie.

Après administration concomitante de *bosentan* et de ciclosporine chez des volontaires sains, l'exposition au bosentan a été multipliée et l'exposition à la ciclosporine diminuée de 35%. L'administration concomitante de ciclosporine et de bosentan n'est pas recommandée (voir sous-rubrique ci-dessus, « Médicaments qui diminuent les taux de ciclosporine » et rubrique 4.3).

L'exposition à l'*ambrisentan* a été environ doublée, tandis que l'exposition à la ciclosporine a augmenté de façon marginale (d'environ 10%) après administration de doses répétées d'ambrisentan et de ciclosporine à des volontaires sains.

Une augmentation significative de l'exposition aux *antibiotiques de la famille des anthracyclines (par exemple doxorubicine, mitoxanthrone, daunorubicine)* a été observée chez les patients atteints de cancer lors de l'administration concomitante d'antibiotiques de la famille des anthracyclines par voie intraveineuse et de doses très fortes de ciclosporine.

Au cours du traitement par la ciclosporine, la vaccination peut être moins efficace et le recours à des vaccins vivants atténués doit être évité.

Interactions entraînant une diminution des concentrations d'autres medicaments
L'administration concomitante de ciclosporine et de mycophénolate sodique ou de mycophénolate mofétil chez les patients transplantés peut diminuer l'exposition moyenne à l'acide mycophénolique de 20 à 50% par rapport à d'autres immunosuppresseurs. Cette information doit être prise en considération, en particulier en cas d'interruption ou d'arrêt du traitement par la ciclosporine.

L'administration simultanée d'une dose unique de ciclosporine (200 mg ou 600 mg) et d'une dose unique d'eltrombopag (50 mg) a diminué l'AUCinf de l'eltrombopag de 18% à 24% et la C_{max} de 25% à 39%. L'ajustement de la dose d'eltrombopag est autorisé au cours du traitement en fonction de la numération plaquettaire du patient. La numération plaquettaire doit être contrôlée au moins une fois par semaine pendant 2 à 3 semaines lorsque l'eltrombopag est administré en même temps que la ciclosporine. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'eltrombopag en fonction de cette numération plaquettaire.

Population pédiatrique
Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas d'études cliniques adéquates ou bien contrôlées sur l'utilisation de la ciclosporine chez la femme enceinte. Il existe une quantité modérée de données sur l'utilisation de la ciclosporine chez les patientes enceintes, provenant de l'expérience post-commercialisation, y compris des registres de transplantation et de la littérature publiée, avec la majorité des cas disponibles chez les receveurs de transplantation.

Les femmes enceintes qui reçoivent un traitement immunosuppresseur après une greffe, y compris la ciclosporine et des protocoles thérapeutiques contenant de la ciclosporine, présentent un risque d'accouchement prématuré (< 37 semaines).

Des études sur le développement embryo-foetal menées chez le rat et le lapin avec la ciclosporine ont montré une toxicité embryo-foetale à des niveaux de dose inférieurs à la dose maximale recommandée pour l'homme basée sur la surface corporelle (SC) (voir rubrique 5.3).

Neoral-Sandimmun ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque possible pour le fœtus. La teneur en éthanol des formulations de Neoral-Sandimmun doit aussi être prise en compte chez la femme enceinte (voir rubrique 4.4).

Les données publiées par le National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) décrivent l'issue des grossesses chez des femmes ayant subi une transplantation rénale (482), hépatique (97) et cardiaque (43) et recevant de la ciclosporine. Les données indiquent des grossesses réussies avec un taux de natalité de 76%, 76,9% et 64% chez les patientes ayant subi une transplantation rénale, hépatique et cardiaque, respectivement. Un accouchement prématuré (< 37 semaines) a été signalé chez 52%, 35% et 35% des patientes ayant reçu une greffe de rein, de foie et de coeur, respectivement.

Les taux de fausses couches et de malformations congénitales majeures sont comparables aux taux observés dans la population générale. Un effet direct potentiel de la ciclosporine sur l'hypertension maternelle, la prééclampsie, les infections ou le diabète n'a pu être exclu en raison des limites inhérentes aux registres et aux rapports de sécurité post-commercialisation.

On dispose d'un nombre limité d'observations chez des enfants exposés à la ciclosporine *in utero*, jusqu'à un âge d'environ 7 ans. La fonction rénale et la tension artérielle de ces enfants étaient normales.

Allaitement
La ciclosporine est transmise dans le lait maternel. La ciclosporine pénètre dans le lait maternel généralement en faible quantité, mais les taux de ciclosporine dans le lait maternel peuvent être variables. Avec des taux sanguins maternels normaux de ciclosporine, un nourrisson entièrement allaité ne recevrait généralement pas plus d'environ 2 % de la dose ajustée au poids de la mère. Chez la plupart des nourrissons allaités, la ciclosporine n'était pas détectable dans le sang ; cependant, dans quelques cas, des taux sanguins allant de détectables à thérapeutiques ont été mesurés, même lorsque les taux de ciclosporine dans le lait étaient faibles. Le suivi des nourrissons allaités n'a révélé aucun effet néfaste, mais les risques à long terme d'une exposition, même réduite, sont encore inconnus.

La ciclosporine n'est pas recommandée pendant l'allaitement en raison du risque d'effets indésirables chez le nourrisson.

La teneur en éthanol des formulations de Neoral-Sandimmun doit également être prise en compte chez les femmes qui allaitent (voir rubrique 4.4).

Fertilité
On dispose de données limitées sur l'effet de Neoral-Sandimmun sur la fécondité humaine (voir rubrique 5.3). Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez les rats mâles et femelles jusqu'à 15 mg/kg/jour (en dessous de la dose maximale recommandée pour l'homme basée sur la SC) (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Neoral-Sandimmun peut entraîner des troubles neurologiques et visuels (voir rubrique 4.8). Neoral-Sandimmun peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient d'être prudent lors de la conduite d'un véhicule à moteur ou de l'utilisation de machines.
Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de Neoral-Sandimmun sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité
Les principaux effets indésirables observés dans les essais cliniques, associés à l'administration de la ciclosporine, sont un dysfonctionnement rénal, un tremblement, un hirsutisme, une hypertension artérielle, une diarrhée, une anorexie, des nausées et des vomissements.

De nombreux effets indésirables associés au traitement par la ciclosporine sont dose-dépendants et sensibles à une réduction de la dose. Dans les différentes indications, le profil global d'effets indésirables est essentiellement le même; cependant, il y a des différences pour leur incidence et leur sévérité. Les effets indésirables sont plus fréquents et, en général, plus sévères chez les patients transplantés que chez les patients traités pour

d'autres indications à cause de la dose initiale plus élevée et de la durée plus longue du traitement requis après transplantation.

Infections et infestations
Les patients qui reçoivent des traitements immunosuppresseurs, y compris la ciclosporine et des protocoles thérapeutiques incluant la ciclosporine, présentent un risque accru d'infections (infections virales, bactériennes, fongiques et parasitaires) (voir rubrique 4.4). Ces infections peuvent être généralisées ou localisées. Les infections préexistantes peuvent également s'aggraver et une réactivation d'infections à polyomavirus peut entraîner une néphropathie à polyomavirus (PVAN) ou une leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée au virus JC. Des cas graves et/ou fatals ont été rapportés.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)
Les patients qui reçoivent des traitements immunosuppresseurs, y compris la ciclosporine et des protocoles thérapeutiques incluant la ciclosporine, présentent un risque accru de développer des lymphomes ou des syndromes lymphoprolifératifs et d'autres cancers, en particulier de la peau. La fréquence des cancers augmente avec l'intensité et la durée du traitement (voir rubrique 4.4). Certains cancers peuvent être fatals.

Tableau récapitulatif des effets indésirables rapportés dans les études cliniques
Les effets indésirables observés dans les études cliniques (Tableau 1) sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissante. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissante. De plus, pour chaque effet indésirable, la catégorie de fréquence correspondante est présentée selon la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10000, < 1/1000) ; très rare (< 1/10000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques

Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Leucopénie
Peu fréquent	Thrombopénie, anémie
Rare	Syndrome hémolytique et urémique, anémie hémolytique microangiopathique
Fréquence indéterminée*	Microangiopathie thrombotique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Hyperlipidémie
Fréquent	Hyperglycémie, anorexie, hyperuricémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Tremblement, céphalées
Fréquent	Convulsions, paresthésies
Peu fréquent	Encéphalopathie incluant syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES), signes et symptômes tels que convulsions, confusion, désorientation, diminution de la réactivité, agitation, insomnie, troubles visuels, cécité corticale, coma, parésies et ataxie cérébelleuse Polyneuropathie motrice
Rare	œdème rétinien incluant œdème papillaire, avec possibilité de troubles visuels secondaires à une
Très rare	hypertension intracrânienne bénigne Migraine
Fréquence indéterminée*	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquence indéterminée*	Troubles de l'audition#
Affections vasculaires	
Très fréquent	Hypertension artérielle
Fréquent	Bouffées de chaleur
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, vomissements, gêne/douleurs abdominales, diarrhée, hyperplasie gingivale, ulcère gastroduodénal
Rare	Pancréatite
Affections hépatobiliaires	

Fréquent	Anomalies de la fonction hépatique (voir rubrique 4.4)
Fréquence indéterminée*	Hépatotoxicité et lésions hépatiques incluant cholestase, ictère, hépatite et insuffisance hépatique, dans certains cas d'issue fatale (voir rubrique 4.4)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent	Hirsutisme
Fréquent	Acné, hypertrichose
Peu fréquent	Rash allergique

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent	Myalgies, crampes musculaires
Rare	Faiblesse musculaire, myopathie
Fréquence indéterminée*	Doulers des membres inférieurs

Affections du rein et des voies urinaires

Très fréquent	Dysfonctionnement rénal (voir rubrique 4.4)

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare	Troubles menstruels, gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent	Fièvre, fatigue
Peu fréquent	Œdème, prise de poids

* Evénements indésirables rapportés après commercialisation et dont la fréquence n'est pas connue en raison de l'absence de dénominateur connu.
# Des troubles de l'audition ont été rapportés au cours de la phase post-commercialisation chez des patients présentant des taux élevés de ciclosporine.

Autres effets indésirables issus de l'expérience après commercialisation
Des cas d'hépatotoxicité et d'atteintes hépatiques, incluant cholestase, ictère, hépatite et insuffisance hépatique, ont fait l'objet de rapports sollicités ou de notifications spontanées chez des patients traités par la ciclosporine. La plupart des cas concernaient des patients présentant des comorbidités significatives, des affections sous-jacentes et d'autres facteurs de confusion, tels que des complications infectieuses et la prise de médicaments concomitants potentiellement hépatotoxiques. Dans certains cas, principalement chez des patients transplantés, des issues fatales ont été rapportées (voir rubrique 4.4).

Néphrotoxicité aiguë et chronique
Les patients traités par inhibiteurs de la calcineurine (ICN), y compris la ciclosporine et les traitements à base de ciclosporine, présentent un risque accru d'atteinte rénale aiguë ou chronique (néphrotoxicité). Des cas associés à l'utilisation de Neoral-Sandimmun ont été rapportés dans les études cliniques et après la commercialisation. Des cas de néphrotoxicité aiguë ont rapporté des perturbations ioniques, tels qu'hyperkaliémie, hypomagnésémie et hyperuricémie. Des cas de modifications morphologiques chroniques tels que hyalinose artériolaire, atrophie tubulaire et fibrose interstitielle ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

Douleurs de membres inférieurs
Des cas isolés de douleurs des membres inférieurs ont été rapportés en association avec la ciclosporine. Des douleurs des membres inférieurs ont également été observés dans le cadre du syndrome algique polyarticulaire probablement induit par la ciclosporine (SAPPIC) ou « calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS) ».

Population pédiatrique
Des études cliniques ont inclus des enfants à partir de l'âge d'un an en employant la posologie standard de ciclosporine ; le profil de sécurité a été comparable à celui observé chez l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé www.afmps.be Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be e-mail : adr@fagg-afmps.be	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

La DL_{50} de la ciclosporine administrée par voie orale est de 2329 mg/kg chez la souris, 1480 mg/kg chez le rat et > 1000 mg/kg chez le lapin. La DL_{50} lors de l'administration par voie intraveineuse est de 148 mg/kg chez la souris, 104 mg/kg chez le rat et 46 mg/kg chez le lapin.

Symptômes
L'expérience en matière de surdosage aigu avec la ciclosporine est limitée. Des doses orales de ciclosporine allant jusqu'à 10 g (environ 150 mg/kg) ont eu des conséquences cliniques relativement mineures, telles que vomissements, somnolence, céphalées, tachycardie et, chez quelques patients, une altération modérément sévère et réversible de la fonction rénale. Toutefois, des symptômes graves d'intoxication ont été rapportés après un surdosage accidentel en ciclosporine par voie parentérale chez des nouveau-nés prématurés.

Traitement
Dans tous les cas de surdosage, des mesures d'ordre général doivent être suivies et des traitements symptomatiques administrés. Dans les premières heures qui suivent une administration orale, les vomissements provoqués et le lavage gastrique peuvent être utiles. La ciclosporine est peu dialysable et n'est pas bien éliminée par hémoperfusion sur charbon actif.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs de la calcineurine, code ATC : L04AD01

La ciclosporine (également connue sous le nom de ciclosporine A) est un polypeptide cyclique à 11 acides aminés. Il s'agit d'un immunosuppresseur puissant, qui, chez l'animal, prolonge la survie des allogreffes de peau, cœur, rein, pancréas, moelle osseuse, intestin grêle ou poumon. Les études suggèrent que la ciclosporine inhibe les réactions immunitaires à médiation cellulaire, y compris l'immunité de l'allogreffe, l'hypersensibilité retardée cutanée, l'encéphalomyélite allergique expérimentale, l'arthrite à l'adjuvant de Freund, la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) et aussi la production d'anticorps dépendante des lymphocytes T. Au niveau cellulaire, elle inhibe la production et la libération de lymphokines, notamment l'interleukine 2 (facteur de croissance des lymphocytes T, TCGF). La ciclosporine semble bloquer les lymphocytes quiescents en phase G_0 ou G_1 du cycle cellulaire, et inhibe la libération de lymphokines par les lymphocytes T activés lors de la stimulation antigénique.

Les données disponibles suggèrent que l'action de la ciclosporine sur les lymphocytes est spécifique et réversible. Contrairement aux agents cytostatiques, elle ne diminue pas l'hématopoïèse et n'a pas d'effet sur les fonctions des cellules phagocytaires.

Des greffes d'organes solides et de moelle osseuse ont été réalisées avec succès chez l'Homme en utilisant la ciclosporine pour prévenir et traiter le rejet et la réaction du greffon contre l'hôte. La ciclosporine a été utilisée avec succès chez des patients transplantés hépatiques qu'ils soient positifs ou négatifs au virus de l'hépatite C (VHC). Des effets bénéfiques du traitement par la ciclosporine ont également été montrés dans diverses pathologies dont l'origine auto-immune est établie ou suspectée.

Population pédiatrique
Il a été montré que la ciclosporine est efficace dans le syndrome néphrotique cortico-dépendant.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après administration orale de Neoral-Sandimmun, le pic de concentrations sanguines de ciclosporine est obtenu en 1 à 2 heures. La biodisponibilité orale absolue après administration de Neoral-Sandimmun est de 20 à 50%. Une diminution d'environ 13 et 33% de l'ASC et de la C_{max} a été observée lorsque Neoral-Sandimmun était administré avec un repas riche en graisse. La relation entre la dose administrée et l'exposition (ASC) de la ciclosporine est linéaire dans l'intervalle de dose thérapeutique. Les variabilités inter et intra-individuelles de l'ASC et de la C_{max} sont d'environ 10-20%. Les capsules molles de Neoral-Sandimmun et la solution buvable de Neoral-Sandimmun sont bioéquivalentes.

L'administration de Neoral-Sandimmun entraîne une C_{max} plus élevée de 59% et une biodisponibilité plus élevée d'environ 29% par rapport à Sandimmun. Les données disponibles montrent qu'après conversion de Sandimmun capsules molles à Neoral-Sandimmun capsules molles selon un rapport de 1/1, les concentrations résiduelles dans le sang total sont comparables, et restent dans l'intervalle thérapeutique souhaité. L'administration de Neoral-Sandimmun améliore la linéarité entre la dose et l'exposition (ASC_B) de la ciclosporine. Il procure un profil d'absorption plus constant avec une moindre influence des prises alimentaires concomitantes et du rythme circadien que Sandimmun.

Distribution
La ciclosporine se distribue largement dans l'espace extravasculaire, avec un volume apparent de distribution moyen de 3,5 l/kg. Dans le sang, la répartition est la suivante : 33-47% dans le plasma, 4-9% dans les lymphocytes, 5-12% dans les granulocytes et 41-58% dans les hématies. Dans le plasma, 90% environ de la ciclosporine sont liés aux protéines, principalement les lipoprotéines.

Biotransformation
La ciclosporine est fortement métabolisée en une quinzaine de métabolites. Le métabolisme se fait principalement au niveau hépatique via le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et les principales voies métaboliques relèvent de monohydroxylation, de dihydroxylation et des N-déméthylation à différents endroits de la molécule. Tous les métabolites identifiés jusqu'à présent contiennent la structure peptidique intacte du composant parent ; certains possèdent une faible activité immunosuppressive (jusqu'à un dixième de médicament inchangé).

Elimination
L'élimination est essentiellement biliaire, avec seulement 6% de la dose excrétés dans l'urine après administration orale; seulement 0,1% est excrété dans l'urine sous forme de molécule mère inchangée.

Les données disponibles sur la demi-vie d'élimination terminale de la ciclosporine sont très variables selon la méthode de dosage employée et la population cible. La demi-vie d'élimination terminale a varié de 6,3 h chez des volontaires sains à 20,4 h chez des patients atteints d'une maladie hépatique sévère (voir rubriques 4.2 et 4.4). La demi-vie d'élimination des patients transplantés rénaux était d'environ 11 heures, soit dans l'intervalle de 4 à 25 heures.

Populations particulières
Patients insuffisants rénaux
Dans une étude conduite chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale, la clairance systémique représentait les deux tiers environ de la clairance systémique moyenne atteinte chez des patients ayant une fonction rénale normale. Moins de 1% de la dose administré est éliminée par dialyse.

Patients présentant une insuffisance hépatique
Une augmentation de l'exposition de la ciclosporine d'environ 2 à 3 fois a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Dans une étude conduite chez des patients atteints de maladie hépatique sévère avec cirrhose prouvée par biopsie, la demi-vie d'élimination terminale a été de 20,4 heures (extrêmes : 10,8 et 48,0 heures) contre 7,4 à 11,0 heures chez des sujets sains.

Population pédiatrique
Les données de pharmacocinétiques chez des patients pédiatriques recevant Neoral-Sandimmun ou Sandimmun sont très limitées. Chez 15 patients transplantés rénaux âgés de 3 à 16 ans, la clairance de la ciclosporine dans le sang total après administration intra-veineuse de Sandimmun était de 10,6±3,7 ml/min/kg (analyse: RIA Cyclo-Trac spécifique). Au cours d'une étude chez 7 patients transplantés rénaux âgés de 2 à 16 ans, la clairance de la ciclosporine était dans l'intervalle 9,8-15,5 ml/min/kg. Chez 9 patients transplantés hépatiques âgés de 0,65 à 6 ans, la clairance était de 9,3±5,4 ml/min/kg (analyse: CLHP). Par rapport aux données chez les patients adultes transplantés, la différence de la biodisponibilité entre Neoral-Sandimmun et Sandimmun dans la population pédiatrique est comparable à celle observée chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

La ciclosporine n'a pas montré d'effets tératogènes chez les rats et les lapins lors d'une application orale (jusqu'à 300 mg/kg/jour). La ciclosporine était embryotoxique et fœtotoxique, comme en témoignent la réduction du poids des fœtus et les retards osseux qui en découlent. Les DSEO sont inférieures à la dose maximale recommandée pour l'homme en fonction de la surface corporelle (SC). Les rates en gestation qui ont reçu 6 et 12 mg/kg/jour de ciclosporine par voie intraveineuse (en dessous de la dose maximale recommandée pour l'homme basée sur la surface corporelle (SC)) ont eu des fœtus présentant une incidence accrue de malformation septale ventriculaire.
Dans deux études publiées, des lapines exposées à la ciclosporine *in utero* (à la dose de 10 mg/kg/jour par voie sous-cutanée) ont présenté une réduction du nombre de néphrons, une hypertrophie rénale, une hypertension systémique et l'installation progressive d'une insuffisance rénale jusqu'à l'âge de 35 semaines. Ces résultats n'ont pas été observés dans d'autres espèces et on ne connaît pas leur pertinence chez l'homme.
Dans une étude sur le développement péri et postnatal chez le rat, la ciclosporine a augmenté la mortalité pré et post-implantatoire de la progéniture et réduit la prise de poids corporel des petits survivants à la dose la plus élevée de 45 mg/kg/jour. La DSEO est inférieure à la dose maximale recommandée pour l'homme basée sur la surface corporelle (SC).

Dans une étude de fertilité chez le rat, aucun effet indésirable sur la fertilité et la reproduction n'a été observé jusqu'à 15 mg/kg/jour (en dessous de la dose maximale recommandée pour l'homme basée sur la surface corporelle (SC)) chez les rats mâles et femelles.

De nombreux tests de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* ont été menés avec la ciclosporine et ils n'ont pas montré de potentiel mutagénique cliniquement pertinent.

Les études de carcinogénicité ont été conduites chez des rats et souris mâles et femelles. Dans l'étude de 78 semaines chez la souris à des doses de 1, 4 et 16 mg/kg/jour, une tendance statistiquement significative à l'augmentation des lymphomes lymphocytiques a été trouvée chez les femelles et, chez les mâles qui avaient reçu la dose moyenne, l'incidence des carcinomes hépatocellulaires a été significativement supérieure aux valeurs témoins. Dans l'étude de 24 mois chez le rat à des doses de 0,5, 2 et 8 mg/kg/jour, la fréquence d'adénomes langerhansiens a été statistiquement plus élevée chez les animaux traités à la dose faible que chez les témoins. La fréquence des carcinomes hépatocellulaires et des adénomes pancréatiques était indépendante de la dose administrée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la capsule (10 mg)
Alpha-tocophérol
Ethanol anhydre
Propylène glycol
Huile de maïs (mono di triglycérides)
Hydroxystéarate de macrogolglycérol / huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40.

Enveloppe de la capsule (10 mg)
Dioxyde de titane (E171)
Glycérol à 85%
Propylène glycol
Gélatine

Encre d'impression (10 mg)
Acide carminique (E 120)
Chlorure d'aluminium hexahydraté
Hydroxyde de sodium
Propylène glycol
Hypromellose / Hydroxypropylméthylcellulose 2910
Isopropanol / Alcool isopropylique

Contenu de la capsule (25 mg)
Alpha-tocophérol
Ethanol anhydre
Propylène glycol
Huile de maïs (mono di triglycérides)
Hydroxystéarate de macrogolglycérol / huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40

Enveloppe de la capsule (25 mg)
Oxyde de fer noir (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Glycérol à 85%
Propylène glycol
Gélatine

Encre d'impression (25 mg)
Acide carminique (E 120)

Chlorure d'aluminium hexahydraté
Hydroxyde de sodium
Propylène glycol
Hypromellose / Hydroxypropylméthylcellulose 2910
Isopropanol / Alcool isopropylique

Contenu de la capsule (50 mg)
Alpha-tocophérol
Ethanol anhydre
Propylène glycol
Huile de maïs (mono di triglycérides)
Hydroxystéarate de macrogolglycérol / huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40

Enveloppe de la capsule (50 mg)
Dioxyde de titane (E171)
Glycérol à 85%
Propylène glycol
Gélatine

Encre d'impression (50 mg)
Acide carminique (E 120)
Chlorure d'aluminium hexahydraté
Hydroxyde de sodium
Propylène glycol
Hypromellose / Hydroxypropylméthylcellulose 2910
Isopropanol / Alcool isopropylique

Contenu de la capsule (100 mg)
Alpha-tocophérol
Ethanol anhydre
Propylène glycol
Huile de maïs (mono di triglycérides)
Hydroxystéarate de macrogolglycérol / huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40

Enveloppe de la capsule (100 mg)
Oxyde de fer noir (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Glycérol à 85%
Propylène glycol
Gélatine

Encre d'impression (100 mg)
Acide carminique (E 120)
Chlorure d'aluminium hexahydraté
Hydroxyde de sodium
Propylène glycol
Hypromellose / Hydroxypropylméthylcellulose 2910
Isopropanol / Alcool isopropylique

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité. Une augmentation de la température de conservation jusqu'à 30°C sur une durée totale de 3 mois maximum n'affecte pas la qualité du produit. Les capsules de Neoral-Sandimmun doivent être laissées dans les plaquettes thermoformées jusqu'à leur utilisation. Lorsque la plaquette thermoformée est ouverte, une odeur caractéristique se remarque, ceci est normal et ne signifie pas qu'il y a un problème avec la capsule.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées aluminium/aluminium avec polyamide/aluminium/polychlorure de vinyl (PA/AL/PVC) sur la face inférieure et une feuille d'aluminium sur la face supérieure.

Neoral-Sandimmun 10 mg, *25 mg, 50 mg et 100 mg capsules molles* :

Boîtes de 5, 20, 30, 50, 60 & 90 capsules molles.
Boîtes de 100 & 250 capsules molles.
Boîtes de 100 (5 x 20), 250 (5 x 50), 300 (5 x 60) & 500 (10 x 50) capsules molles.

Toutes les presentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Pharma NV/SA
Kouterveldstraat 2
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Neoral-Sandimmun 10 mg, capsules molles : BE196953;
LU: 1999070021
Neoral-Sandimmun 25 mg, capsules molles : BE170642;
LU : 1993080411
Neoral-Sandimmun 50 mg, capsules molles : BE170764;
LU : 1993080412
Neoral-Sandimmun 100 mg, capsules molles : BE170676;
LU : 1993080413

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :
21 Septembre 1998 (10 mg)
08 Août 1995 (25/50/100 mg)
Date de dernier renouvellement : 28 février 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2026

Date d’approbation: 08/2026

1