

MENTIONS LEGALES A MAXIMA

NÉORAL[®] 100 mg/ml
solution buvable
NÉORAL[®] 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg
capsules molles
(ciclosporine)

FORMES ET PRÉSENTATIONS

Solution buvable dosée à 100 mg/ml : flacons (verre) de 50 ml avec mesurette graduée.

Capsules dosées à 10 mg, 25 mg, 50 mg et 100 mg : boîtes de 60 (sous plaquettes thermoformées alu/alu).

COMPOSITION

Solution buvable dosée à 100 mg/ml :

	<i>par flacon de 50 ml</i>
ciclosporine (DCI)	5 g

Excipients : alphatocophérol, éthanol, propylèneglycol, huile de maïs, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40).

Capsules :

	<i>par capsule dosée à</i>			
	<i>10 mg</i>	<i>25 mg</i>	<i>50 mg</i>	<i>100 mg</i>
ciclosporine (DCI)	10,0 mg	25,0 mg	50,0 mg	100,0 mg

Excipients : alphatocophérol, éthanol, propylèneglycol, huile de maïs, huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40).

Constituants de l'enveloppe de la capsule : oxyde de fer noir (uniquement pour les capsules dosées à 25 mg et 100 mg), dioxyde de titane, glycérol à 85 %, propylèneglycol, gélatine.

DONNÉES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Greffes d'organes et de tissus

- prévention du rejet du greffon, y compris dans la phase initiale de transplantation hépatique;
- traitement du rejet, chez des patients initialement traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs (pour éviter les risques associés à une immunodépression trop forte).

Greffes de moelle osseuse

- prévention du rejet après greffe ;
- traitement préventif ou curatif de la maladie du greffon contre l'hôte.

POUR UNE INFORMATION COMPLETE RELATIVE AUX AUTRES INDICATIONS DE NEORAL[®], CONSULTER LE TEXTE INTEGRAL DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT OU LA MONOGRAPHIE DU VIDAL.

Posologie et mode d'administration

La ciclosporine doit être administrée en deux prises par jour.

Un contrôle régulier de la créatininémie doit être systématiquement effectué, ainsi qu'un contrôle régulier de la pression artérielle (cf. Contre-indications et Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

Lorsque l'adaptation posologique se fait en fonction des concentrations sanguines, il est recommandé de doser la ciclosporine dans le sang total. Si le plasma est utilisé, des conditions strictes de séparation plasma-hématies et de température (2 h ; 22°C) sont à respecter.

Chez l'enfant : la posologie n'est pas différente de celle de l'adulte.

L'expérience avec Néoral est limitée chez le sujet âgé.

Les données disponibles sont insuffisantes chez les patients âgés de 65 ans et plus. Par conséquent, rien n'indique que la posologie des patients âgés soit différente de celles des patients jeunes. D'une façon générale, il est prudent d'ajuster les doses chez les sujets âgés, en débutant habituellement par la plus faible dose de la fourchette thérapeutique, pour tenir compte de la fréquence de survenue plus élevée d'atteinte des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque ainsi que des maladies concomitantes ou autres traitements associés.

Doses initiales : de 6 à 15 mg/kg/jour, avec décroissance progressive vers les doses d'entretien.

Doses d'entretien : comprises entre 2 et 6 mg/kg/jour.

Traitement associé possible : ciclosporine seule, ou associée à des doses réduites de corticostéroïdes, éventuellement à de faibles doses d'azathioprine (voir Précautions d'emploi)

Adaptation posologique (traitement d'entretien) : fonction du dosage régulier de ciclosporine dans le sang total et du rapport efficacité/tolérance.

La ciclosporine, lorsqu'elle représente le premier traitement immunosuppresseur utilisé, doit être administrée préalablement à la greffe de moelle osseuse ou à la transplantation d'organes (4 à 12 h). Dans certains cas (greffe de moelle osseuse), un calcul de la dose efficace peut être rapidement obtenu par la détermination de la cinétique après administration d'une dose-test initiale, avant la greffe.

La valeur de la concentration minimale de ciclosporine, déterminée le matin juste avant l'administration d'une nouvelle dose (T_0) doit se situer (les dosages étant effectués par une méthode déterminant spécifiquement la ciclosporine inchangée) dans une fourchette comprise entre 100 et 300 ng/ml dans le sang total. Cette fourchette varie en fonction du type de greffe et de la période de prescription.

Coût d'une capsule molle 10 mg : 0,51 euros.

Coût d'une capsule molle 25 mg : 1,15 euros.

Coût d'une capsule molle 50 mg : 2,21 euros.

Coût d'une capsule molle 100 mg : 4,24 euros.

Coût de 1 ml de solution buvable dosée à 100mg/ml : 4,30 euros.

Conversion des formes orales de Sandimmun[®] à Néoral[®]

La conversion ne doit pas être systématique.

Elle doit être réservée aux patients chez lesquels une mauvaise absorption de Sandimmun[®] ne permet pas d'atteindre les concentrations sériques recherchées malgré l'augmentation des doses de Sandimmun[®].

Elle doit être réalisée avec précaution.

Pour toutes les indications, les données disponibles indiquent qu'après conversion des formes orales de Sandimmun[®] à Néoral[®], les concentrations minimales de ciclosporine dans le sang total sont comparables dans la majorité des cas.

Chez la plupart des patients des pics de concentration plus élevés (C_{max}) et une exposition augmentée au médicament (aire sous la courbe) peuvent être observés après conversion sans pour autant observer une modification de l'état clinique. Chez un faible pourcentage de patients, ces observations sont plus marquées et peuvent avoir des conséquences cliniques. Des effets indésirables transitoires, réversibles avec la réduction de dose, peuvent apparaître après conversion (céphalée, hypertrophie gingivale, augmentation de la créatininémie et de la pression artérielle). En effet, les patients mauvais absorbeurs de ciclosporine dans sa formulation Sandimmun[®] (en particulier les transplantés hépatiques avec troubles de la sécrétion biliaire ou cholestase, mucoviscidose, les enfants ou certains transplantés rénaux) peuvent notablement améliorer leur absorption avec la formulation Néoral[®]. Dans ce cas, on observe lors de la conversion aux mêmes doses de Sandimmun[®] à Néoral[®], une exposition nettement augmentée au médicament : les doses de Néoral[®] doivent être alors réajustées individuellement, en fonction des concentrations sanguines résiduelles et des paramètres de surveillance (pression artérielle, dosage de la créatininémie).

En cas de mauvaise absorption de la ciclosporine sous Sandimmun[®], l'absorption est améliorée sous Néoral[®].

Sous Néoral[®], l'absorption présente moins de variations que sous Sandimmun[®] et la corrélation entre les concentrations résiduelles de ciclosporine et l'exposition (en terme d'aire sous la courbe) est plus importante.

Les recommandations quant aux schémas de conversion sont les suivantes :

- Le traitement par Néoral[®] doit être instauré aux mêmes doses. La concentration résiduelle de ciclosporine dans le sang total doit être déterminée dans les 4 à 7 jours après la conversion, de même que les autres paramètres de surveillance (PA, créatininémie...). La ciclosporinémie résiduelle, la créatininémie et la pression artérielle seront contrôlées de manière plus rapprochée pendant les 3 mois qui suivent la conversion à Néoral[®].
Au cas où la concentration minimale sanguine de ciclosporine excéderait le seuil thérapeutique (limite supérieure de la fourchette), ou si les paramètres de surveillance cliniques et biologiques (PA, créatininémie...) s'aggravaient, la dose quotidienne devrait être ajustée en conséquence.

La créatininémie et la pression artérielle seront contrôlées de manière plus rapprochée pendant les 3 mois qui suivent la conversion à Néoral[®]. Si les paramètres de surveillance cliniques et biologiques (P.A, créatininémie...) s'aggravaient, la dose quotidienne devrait être ajustée en conséquence.

Mode d'administration

Voie orale.

La solution buvable de Néoral[®] doit être diluée juste avant l'administration, dans un récipient en verre (éviter les récipients en plastique) avec une boisson froide (chocolat, lait, cola, jus de fruit, eau minérale gazeuse ou non).

La solution diluée doit être absorbée intégralement après agitation soigneuse.

Après utilisation, essuyer soigneusement la pipette avec un mouchoir en papier propre et la remettre dans son étui. Ne pas rincer la pipette.

Les capsules peuvent être soit avalées intactes, soit mâchées (avec un grand verre d'eau).

Compte tenu d'interférences avec la pharmacocinétique de la ciclosporine, très variables d'un patient à l'autre, l'emploi de jus de pamplemousse est formellement déconseillé.

Contre-indications

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité connue à la ciclosporine ou à l'un des excipients.
- Millepertuis, stiripentol, bosentan, rosuvastatine (cf. interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).
- Occlusion intestinale, en raison de la présence d'un dérivé d'huile de ricin.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

- Le traitement par la ciclosporine doit être prescrit avec prudence en cas d'hyperuricémie ou d'hyperkaliémie.
- Éviter les apports supplémentaires en potassium (y compris alimentaires) et les diurétiques d'épargne potassique.
- En raison de la présence d'un dérivé de l'huile de ricin, risque de sensibilisation, notamment chez l'enfant de moins de 3 ans.
- L'attention du prescripteur est attirée sur la différence de biodisponibilité entre les différentes formulations de ciclosporine et sur la confusion possible lorsque la prescription est faite sous le nom du principe actif.
- En cas de conversion du traitement par Néoral[®] vers une autre formulation de ciclosporine, il convient d'établir un suivi approprié de la ciclosporinémie, de la créatininémie et de la tension artérielle.
- Du fait du risque accru de survenue de cancer cutané, il est fortement déconseillé aux patients de s'exposer de façon prolongée au soleil sans protection, ou de traiter de façon concomitante un patient par ciclosporine et puvathérapie, ou irradiation UVB.

Précautions d'emploi

Précautions générales

- La créatininémie doit être dosée préalablement au traitement.
Une élévation, généralement dose-dépendante et réversible, de la créatininémie et de l'urée sanguine est fréquemment observée lors du traitement : elle en représente la complication potentielle la plus sérieuse.
- Surveiller attentivement la tension artérielle pendant toute la durée du traitement.

- On peut observer une augmentation de la bilirubinémie et des concentrations sanguines des enzymes hépatiques : surveiller attentivement ces paramètres.
- Tenir compte de la teneur en alcool, chez les personnes souffrant de maladie de foie, d'alcoolisme, d'épilepsie de même que chez les femmes enceintes ou qui allaitent et les enfants.
- En cas d'association à d'autres immunosuppresseurs, utiliser des doses réduites d'autres immunosuppresseurs car il y a majoration de l'immunosuppression avec risque d'infections et éventuellement de syndromes lymphoprolifératifs.

Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS être utilisé dans les cas suivants

- en association avec le jus de pamplemousse,
- en association avec : l'érythromycine, l'azithromycine, la nifédipine, les diurétiques épargneurs de potassium, l'orlistat, les sels de potassium, le modafinil, l'amiodarone, le tacrolimus (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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

Médicaments néphrotoxiques

L'utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.

Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les "cicloovirs", la ciclosporine ou le tacrolimus.

Médicaments hyperkalémiants

Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémiants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprime.

L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en oeuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte spécifiques aux médicaments hyperkaliémiants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprime, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments déjà mentionnés dans ce chapeau.

Associations contre-indiquées

- Millepertuis administré par voie orale

Diminution des concentrations plasmatiques de ciclosporine, en raison de son effet inducteur enzymatique, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet, pouvant entraîner un risque de rejet.

En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis, mais contrôler les concentrations sanguines de ciclosporine avant puis après l'arrêt du millepertuis.

- **Stiripentol**
Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (inhibition de son métabolisme hépatique).
- **Bosentan**
Diminution importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et augmentation des concentrations plasmatiques de bosentan.
- **Rosuvastatine**
Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse, ou de néphrotoxicité, par diminution du métabolisme de la rosuvastatine.

Associations déconseillées

- **Jus de pamplemousse**
Augmentation de la biodisponibilité de l'immunosuppresseur.
- **Erythromycine**
Augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie (inhibition du métabolisme hépatique de la ciclosporine).
- **Nifédipine**
Risque d'addition d'effets indésirables à type de gingivopathies. Utiliser une autre dihydropyridine.
- **Diurétiques épargneurs de potassium (seuls ou associés) (sauf en cas d'hypokaliémie)**
Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémisants).
- **Sels de potassium (sauf en cas d'hypokaliémie)**
Hyperkaliémie potentiellement létale, surtout lors d'une insuffisance rénale (addition des effets hyperkaliémisants).
- **Orlistat**
Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine par diminution de son absorption intestinale, avec risque de perte de l'activité immunosuppressive.
Prendre l'orlistat à distance de la ciclosporine (au moins 3 heures). Contrôle renforcé des dosages sanguins de ciclosporine, notamment en début d'association et lors d'augmentation éventuelle de la posologie d'orlistat.
- **Modafinil**
Risque de diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de la ciclosporine.
- **Amiodarone**
Augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine par diminution de son métabolisme, avec risque d'effets néphrotoxiques. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie de la ciclosporine pendant le traitement par l'amiodarone.
- **Tacrolimus :**
Augmentation potentielle de la néphrotoxicité de la ciclosporine.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Antagonistes du calcium : décrit pour la nicardipine, le diltiazem, le vérapamil.**
Augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine par inhibition de son métabolisme hépatique.
Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- **Colchicine**
Il a été rapporté que la ciclosporine pouvait augmenter les effets toxiques de la colchicine, conduisant à des cas de myopathies ou de neuropathies, en particulier chez des patients avec une insuffisance rénale.
En cas d'utilisation concomitante de colchicine avec la ciclosporine, une surveillance clinique rapprochée est indispensable afin de mettre en évidence le plus rapidement possible des manifestations de toxicité à la colchicine, devant mener à la réduction des doses ou à l'arrêt du traitement.
- **Danazol**
Augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine par inhibition de son métabolisme hépatique.
Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt avec contrôle de la fonction rénale.
- **Inducteurs enzymatiques : antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, phosphénytoïne, primidone) ; efavirenz, névirapine, rifabutine ; rifampicine**
Par extrapolation à partir de la rifampicine
Diminution des concentrations sanguines et de l'efficacité de la ciclosporine (augmentation de son métabolisme hépatique).
Augmentation de la posologie de l'immunosupresseur sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie après l'arrêt de l'inducteur.
- **Antiprotéases : amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir, lopinavir**
Augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine (par inhibition de son métabolisme hépatique).
Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.
- **Atorvastatine**
Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant).
Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'hypocholestérolémiant ou utilisation d'une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.
- **Simvastatine**
Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de la simvastatine).
Ne pas dépasser la dose de 10 mg de simvastatine. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

- **Fluconazole, itraconazole, kétoconazole**
Augmentation possible des concentrations sanguines de ciclosporine (inhibition de son métabolisme hépatique) et de la créatininémie.
Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- **Macrolides décrit pour la clarithromycine, l'azithromycine, la josamycine, la midécamycine et la roxithromycine**
Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie (inhibition du métabolisme hépatique de la ciclosporine).
Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- **Pristinamycine**
Augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Mécanisme invoqué : inhibition du métabolisme de la ciclosporine.
Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- **Méthotrexate**
Augmentation de la toxicité du méthotrexate et de la ciclosporine avec augmentation de la créatininémie : diminution réciproque des clairances des deux médicaments.
Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine et de méthotrexate, contrôle de la fonction rénale et adaptation des posologies pendant l'association et après son arrêt.
- **Clindamycine**
Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine avec risque de perte de l'activité immunosuppressive.
Contrôle renforcé des dosages sanguins de ciclosporine et augmentation éventuelle de sa posologie.
- **Analogues de la somatostatine**
Avec la ciclosporine administrée par voie orale, diminution des concentrations plasmatiques de ciclosporine (diminution de son absorption intestinale).
Augmentation des doses de ciclosporine sous contrôle des concentrations plasmatiques et réduction de la posologie après l'arrêt du traitement par lanréotide ou octréotide.
- **Lercanidipine**
Augmentation modérée des concentrations plasmatiques de ciclosporine et augmentation plus notable des concentrations de lercanidipine.
Décaler les prises des deux médicaments. Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, et adaptation, si nécessaire de sa posologie pendant l'association et après son arrêt.
- **Voriconazole**
Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosupresseur par inhibition de son métabolisme hépatique.
Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.
- **Quinupristine - dalfopriline**

Augmentation des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur (inhibition de son métabolisme hépatique).

Dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.

- **Ticlopidine**

Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine.

Précaution d'emploi

Augmentation de la posologie de la ciclosporine sous contrôle des concentrations sanguines. Réduction de la posologie en cas d'arrêt de la ticlopidine.

- **Acide fusidique**

Risque d'augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie.

Dosage des concentrations sanguines de ciclosporine, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant le traitement et après son arrêt.

- **AINS**

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

Surveiller la fonction rénale en début de traitement par AINS.

- **Sulfinpyrazone, terbinafine**

Diminution des concentrations sanguines de ciclosporine.

- **Everolimus**

Augmentation des concentrations sanguines d'évérolimus par la ciclosporine.

La néphrotoxicité de la ciclosporine est également augmentée lors de l'association. Dosage des concentrations sanguines d'évérolimus, éventuellement adaptation de la posologie et contrôle de la fonction rénale, pendant l'association et après son arrêt.

- **Sirolimus**

Augmentation des concentrations sanguines de sirolimus par la ciclosporine.

La néphrotoxicité de la ciclosporine est également augmentée lors de l'association. Il est recommandé d'administrer le sirolimus 4 heures après la ciclosporine. Contrôle de la fonction rénale, pendant l'association et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

- **Aminosides**

Augmentation de la créatininémie plus importante que sous immunosuppresseur seul avec majoration du risque néphrotoxique.

- **Amphotéricine B (voie IV)**

Augmentation de la créatininémie plus importante que sous ciclosporine seule (synergie des effets néphrotoxiques des deux substances).

- **Azathioprine**

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

- **Cimétidine \geq 800 mg/j**

Augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine (inhibition du métabolisme hépatique de la ciclosporine) avec risque d'effets néphrotoxiques.

- **Cytotoxiques**
Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.
- **Diurétiques thiazidiques et apparentés**
Risque d'augmentation de la créatininémie sans modification des concentrations sanguines de ciclosporine, même en l'absence de déplétion hydrosodée.
- **Globulines antilymphocytaires**
Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.
- **Méthylprednisolone (voie IV)**
Augmentation possible des concentrations sanguines de ciclosporine et de la créatininémie. Mécanisme invoqué : diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine.
- **Prednisolone (et, par extrapolation, autres corticoïdes)**
Augmentation des effets des corticoïdes : aspect cushingoïde, réduction de la tolérance aux glucides (diminution de la clairance des corticoïdes).
- **Triméthoprime (seule ou associée)**
 - Triméthoprime par voie orale : augmentation de la créatininémie avec diminution possible des concentrations sanguines de ciclosporine.
 - Triméthoprime par voie IV : la diminution des concentrations sanguines de ciclosporine peut être très importante avec disparition possible du pouvoir immunosuppresseur.
- **Vaccins vivants atténués**
Risque de maladie généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.
En particulier, utiliser un vaccin inactivé lorsqu' il existe (poliomyélite).

Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais des effets embryo et fœtotoxiques (cf. Données de sécurité précliniques).

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation de la ciclosporine sur des effectifs limités n'a apparemment révélé aucun effet malformatif à ce jour.

Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition au cours de la grossesse.

Ont été retrouvés, chez des enfants nés de patientes traitées par ciclosporine au long cours, une prématurité et un retard de croissance intra-utérin ; toutefois, la part respective du traitement et de la maladie n'est pas évaluée.

En conséquence, l'utilisation de la ciclosporine ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement

En raison du passage dans le lait maternel, l'allaitement maternel est déconseillé en cas de traitement par la ciclosporine.

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

Remarque : Ce traitement contient de l'alcool et peut entraîner des effets indésirables pouvant gêner la conduite automobile.

Effets indésirables

Effets indésirables fréquents

- Insuffisance rénale qui peut être de 2 types :
 - aiguë, réversible, dose-dépendante, pouvant simuler une crise de rejet chez le transplanté rénal,
 - néphrotoxicité chronique avec fibrose interstitielle.
- Hypertension artérielle.
- Élévation transitoire de la bilirubinémie, des phosphatases alcalines et des γ GT.
- Hypomagnésémie.
- Élévation de l'uricémie et éventuellement crise de goutte.
- Élévation légère, réversible des lipides sanguins.
- Tremblements des extrémités.
- Paresthésies survenant en début de traitement et se manifestant par des sensations de brûlure des pieds et des mains.
- Hypertrichose.
- Œdème du visage et signes de rétention hydrosodée (notamment en cas de greffe de moelle osseuse).
- Hypertrophie gingivale (favorisée par une mauvaise hygiène bucco-dentaire et l'utilisation de certaines dihydropyridines).
- Troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, en raison de la présence d'un dérivé de l'huile de ricin ; diarrhée, anorexie).

Effets indésirables rares ou exceptionnels

- Algies polyarticulaires, manifestations bilatérales et symétriques évocatrices d'algodystrophie, crampes musculaires.
- Troubles neurologiques centraux, essentiellement crises convulsives, plus rarement encéphalopathie avec syndrome confusionnel, coma, ataxie, troubles visuels rares, rares, rarement œdème papillaire, secondaire à une hypertension intracrânienne, exceptionnellement cécité corticale.
- Neuropathies périphériques, parésies
- Troubles hématologiques : anémie, thrombocytopenie, plus rarement : syndrome hémolytique et urémique, d'origine microangiopathique (avec anémie et thrombocytopenie).
- Acné, alopecie.
- Hyperkaliémie.
- Hépatotoxicité avec ictère et cytolyse.
- Pancréatite.
- Eruption cutanée.

Des syndromes lymphoprolifératifs et des tumeurs cutanées ont été rapportés, avec une fréquence et une distribution comparables à celles constatées avec d'autres immunosuppresseurs.

Surdosage

Les connaissances pratiques sont, à cet égard, limitées. Un traitement symptomatique et une surveillance attentive sont recommandés. Un lavage gastrique peut être institué dans les premières heures. Des signes de toxicité (notamment rénale) ont été éventuellement observés, avec régression possible après arrêt de la ciclosporine.

La ciclosporine ne peut être éliminée par la dialyse.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

IMMUNOSUPPRESSEURS SELECTIFS , code ATC : L04AA01.

La ciclosporine (cyclosporine A) est un polypeptide cyclique à 11 acides aminés dont l'activité immunosuppressive prolonge la survie des allogreffes d'organes (rein, cœur, foie, pancréas, poumon, intestin grêle) et de moelle osseuse.

L'étude expérimentale de la ciclosporine a mis en évidence l'inhibition des réactions immunitaires à médiation cellulaire, de la production et de la libération de lymphokines, notamment l'interleukine 2.

La ciclosporine bloque les lymphocytes quiescents, en phase G_0 ou G_1 du cycle cellulaire. Cette action apparaît spécifique et réversible. Contrairement aux agents cytostatiques, la ciclosporine ne déprime pas l'hématopoïèse et ne modifie pas la fonction phagocytaire.

Propriétés pharmacocinétiques

La solution buvable et les capsules de Néoral[®] sont bioéquivalentes. La concentration sanguine maximale, obtenue entre 1 et 6 heures avec Sandimmun[®], est plus rapidement atteinte (C_{max} obtenue en 1 heure de moins) sous Néoral[®].

La forme micronisée de Néoral[®] rend le profil d'absorption de la ciclosporine peu dépendant des sels biliaires, des enzymes pancréatiques et de l'absorption des aliments.

Plusieurs études ont montré une bonne corrélation entre la concentration sanguine de ciclosporine, mesurée précisément à la deuxième heure après la prise (C_2), et l'ASC₀₋₄ (Aire Sous la Courbe mesurée au cours des 4 premières heures suivant la prise). La mesure du C_2 permet de prédire l'ASC₀₋₄, elle-même considérée comme un bon reflet de l'exposition totale à la ciclosporine (ASC_{0-12h}).

En phase d'adaptation de la posologie, notamment au début du traitement, le recours à la mesure du C_2 peut être envisagé comme critère complémentaire de la mesure résiduelle (C_0) dans l'évaluation de l'imprégnation en ciclosporine.

En phase de surveillance (patient stable équilibré), la mesure de la ciclosporine peut être réalisée simplement en résiduelle (C_0), plus facile à mettre en œuvre et permettant la surveillance de la variabilité et de la tolérance, ainsi que la détection des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques.

La ciclosporine est distribuée, pour une grande part, dans l'espace extravasculaire. Dans le sang, la répartition est la suivante : 33-47 % dans le plasma, 10-20 % dans les leucocytes et

41-58 % dans les hématies. Dans le plasma, 90 % environ de la ciclosporine sont liés aux protéines, principalement les lipoprotéines.

La ciclosporine est fortement métabolisée. Les voies principales de biotransformation relèvent de monohydroxylation, de dihydroxylation et de N-déméthylation oxydante.

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

Après administration orale, l'élimination sanguine est biphasique avec une première phase alpha rapide (temps de demi-vie 1,2 heure), suivie d'une deuxième phase bêta plus longue (approximativement de 6 à 20 heures).

Données de sécurité précliniques

L'administration orale ou intraveineuse de fortes doses de ciclosporine, lors des études de toxicologie chez diverses espèces animales, a permis d'identifier deux principaux organes cibles : les reins et, à un moindre degré, le foie. Toutefois, le dysfonctionnement rénal et hépatique s'est montré réversible, chez la plupart des animaux, à l'arrêt du traitement.

La ciclosporine *per os* n'a pas montré d'effet tératogène ni mutagène lors des tests standard (jusqu'à 17 mg/kg/jour chez le rat et 30 mg/kg/jour chez le lapin).

Seules les doses maternotoxiques (30 mg/kg/jour chez la rate et 100 mg/kg/jour chez la lapine, *per os*) se sont avérées embryo et fœtotoxiques, mais jamais tératogènes, comme l'ont indiqué l'augmentation de la mortalité pré et postnatale, la réduction du poids corporel et les retards de développement du squelette.

Des lapins exposés à la ciclosporine *in utero* (à la dose de 10 mg/kg/j SC) et suivis jusqu'à 35 semaines, ont présenté une réduction du nombre de néphrons, une hypertrophie rénale, une hypertension systémique et l'installation progressive d'une insuffisance rénale.

Des rates gravides recevant 12 mg/kg/j de ciclosporine par voie IV portaient des fœtus présentant une incidence de malformations septales ventriculaires augmentée.

Ces résultats n'ont pas été observés dans d'autres espèces et on ne connaît pas leur pertinence chez l'homme.

Ce produit n'a montré aucun potentiel mutagène dans une série de tests de mutation génique sur bactéries ou cellules de mammifères, d'aberration chromosomique *in vitro* et *in vivo* et de réparation non programmée de l'ADN. À concentrations élevées, la ciclosporine a induit l'échange, *in vitro*, de chromatides sœurs dans les lymphocytes humains.

Le pouvoir carcinogène du produit a été évalué lors d'une étude de 78 semaines *per os*, chez la souris (1 - 4 et 16 mg/kg/jour) et lors d'une étude de 2 ans, *per os*, chez le rat (0,5 - 2 et 8 mg/kg/jour).

Chez la souris, une légère augmentation, statistiquement significative, de fréquence de lymphomes lymphocytaires, à toutes les doses testées, et de carcinomes hépatocellulaires, à la dose moyenne, chez le mâle, a été relevée par rapport aux animaux témoins.

Chez le rat, la fréquence d'adénomes pancréatiques a été statistiquement plus élevée chez les animaux traités à la faible dose que chez les témoins.

Toutes ces observations sont indépendantes de la dose administrée.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Précautions particulières de conservation

Capsules molles: à conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

Solution buvable : à conserver à une température comprise entre 15 °C et 30 °C, en évitant un stockage prolongé en dessous de 20°C.

À utiliser dans les deux mois après ouverture du flacon. Noter en clair la date d'ouverture sur l'emballage.

LISTE I

Prescription initiale hospitalière d'une durée de 6 mois.

Solution buvable

Flacon de 50 ml - AMM 346 331.5 (1995, révisée 2007) – Prix 214,95 euros.

Capsules

Boîte de 60 capsules à 10 mg - AMM 346 307.7 (1997, révisée 2007) – Prix 30,40 euros.

Boîte de 60 capsules à 25 mg - AMM 346 304.8 (1995, révisée 2007) – Prix 68,85 euros.

Boîte de 60 capsules à 50 mg - AMM 346 305.4 (1995, révisée 2007) – Prix 132,48 euros.

Boîte de 60 capsules à 100 mg - AMM 346 306.0 (1995, révisée 2007) – Prix 254,44 euros.

Remb. Séc. Soc. à 100 % - Agréé Collect.

Novartis Pharma S.A.S

2 et 4, rue Lionel Terray

92500 Rueil-Malmaison

Tél : 01.55.47.60.00

Information et Communication Médicales : Tél : 01.55.47.66.00

icm.phfr@novartis.com

« Le fichier utilisé pour vous communiquer le présent document est déclaré auprès de la CNIL. En application des dispositions des articles 34 et suivants de la loi "Informatique et Libertés" du 6 janvier 1978 et de ses textes subséquents, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire ».