

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

Note:

Ces résumé des caractéristiques du produit, étiquetage et notice sont la version applicable au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, les Autorités Compétentes Nationales mettront à jour l'information produit comme exigé.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sandimmun Neoral et noms associés (voir Annexe I) 10 mg capsules molles
Sandimmun Neoral et noms associés (voir Annexe I) 25 mg capsules molles
Sandimmun Neoral et noms associés (voir Annexe I) 50 mg capsules molles
Sandimmun Neoral et noms associés (voir Annexe I) 100 mg capsules molles

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule contient 10 mg de ciclosporine.

Excipients à effet notoire:

Ethanol: 10 mg/capsule. Sandimmun Neoral capsules molles contient 11,8% v/v d'éthanol (9,4% m/v).

Propylène glycol: 10 mg/capsule.

Hydroxystéarate de macroglycérol /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. Sandimmun Neoral capsules molles contient 11,8% v/v d'éthanol (9,4% m/v).

Propylène glycol: 25 mg/capsule.

Hydroxystéarate de macroglycérol /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. Sandimmun Neoral capsules molles contient 11,8% v/v d'éthanol (9,4% m/v).

Propylène glycol: 50 mg/capsule.

Hydroxystéarate de macroglycérol /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. Sandimmun Neoral capsules molles contient 11,8% v/v d'éthanol (9,4% m/v).

Propylène glycol: 100 mg/capsule.

Hydroxystéarate de macroglycérol /Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40): 405 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 25 mg" imprimée en rouge.

Capsules molles de gélatine, oblongues, de couleur jaune-blanc, portant l'inscription "NVR 50 mg" imprimée en rouge.

Capsules molles de gélatine, oblongues, de couleur bleu-gris, portant l'inscription "NVR 100 mg" 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 minimales, des hyalinoses segmentaires et focales ou une glomérulonéphrite membraneuse.

Sandimmun Neoral 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

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

Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 préférera 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral doivent être utilisées pour traiter une maladie du greffon contre l'hôte chronique légère.

Indications « hors greffes »

Lorsque Sandimmun Neoral 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. Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 débiter 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 débiter 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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'uvéite 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral utilisé seul est insuffisante, l'association de Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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.

Sandimmun Neoral peut être administré en association avec de faibles doses de corticoïdes et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir rubrique 4.4). Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral en 2 prises séparées, avec possibilité d'augmenter la dose en fonction de la tolérance.

Psoriasis

Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral peut être arrêté et les éventuelles rechutes ultérieures pourront être prises en charge par la réintroduction de Sandimmun Neoral 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

Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral doit être arrêté.

En cas de rechute ultérieure, celle-ci pourra être prise en charge par un nouveau traitement par Sandimmun Neoral.

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 à Sandimmun Neoral

Les données disponibles indiquent qu'après conversion de Sandimmun à Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral qu'avec Sandimmun et la corrélation entre les concentrations résiduelles de ciclosporine et l'exposition (en termes d'ASC) est plus forte avec Sandimmun Neoral qu'avec Sandimmun.

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

Chez les patients transplantés, le traitement par Sandimmun Neoral doit être instauré à une dose quotidienne identique à celle qui était utilisée avec Sandimmun. 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 Sandimmun Neoral. 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 Sandimmun Neoral doit être instauré à une dose quotidienne identique à celle qui était utilisée avec Sandimmun. 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, 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 que 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral est limitée chez le sujet âgé.

Lors des essais cliniques avec la ciclosporine 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 $\geq 50\%$ par rapport au taux initial après 3 à 4 mois de traitement.

L'ajustement de la dose chez les sujets âgés doit être réalisé 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 Sandimmun Neoral 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, 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 événements graves et/ou menaçant le pronostic vital, par exemple bosentan, dabigatran étxilate et aliskiren (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Surveillance médicale

Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral, 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 Sandimmun Neoral. 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

Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral. 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 Sandimmun Neoral 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 immédiate. 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 glycoprotéine P (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).

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 glycoprotéine P, 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 réductase (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.

Excipients à effet notoire : Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40

Sandimmun Neoral contient de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40, qui peut provoquer des troubles gastriques et une diarrhée.

Excipients à effet notoire : Ethanol

Sandimmun Neoral contient environ 12 % v/v d'éthanol. Une dose de 500 mg de Sandimmun Neoral contient 500 mg d'éthanol équivalent à près de 15 ml de bière ou 5 ml de vin. Ceci peut être nocif pour les patients alcoolodépendants et il faut en tenir compte chez les femmes enceintes ou chez celles qui allaitent, chez les patients souffrant d'une maladie du foie ou d'une épilepsie, ou si le patient est un enfant.

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

Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 minimales chez lesquels le traitement par Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral. Les patients présentant des lésions cutanées cancéreuses ou pré-cancéreuses ne doivent être traités par Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral, des syndromes lymphoprolifératifs ont été observés. Ils ont répondu à un arrêt rapide du traitement.

Les patients traités par Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral mais son apparition au cours du traitement ne constitue pas obligatoirement une raison d'interrompre Sandimmun Neoral, à moins que l'infection ne soit sévère.

Les infections cutanées à *Staphylococcus aureus* ne sont pas une contre-indication absolue au traitement par Sandimmun Neoral, 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral. 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.

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 glycoprotéine P, 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 glycoprotéine P 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, sulfapyrazone, terbinafine, bosentan.

Les produits contenant de l'*Hypericum perforatum* (millepertuis) ne doivent pas être utilisés de façon concomitante à Sandimmun Neoral 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 inducteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P 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 télaprèvir 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 %.

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).

Effets de la ciclosporine sur d'autres médicaments

La ciclosporine est un inhibiteur du CYP3A4, de la glycoprotéine P, 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 éxétilate 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'*évérolim* ou le *sirolim* 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'*évérolim* et le *sirolim* 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'*évérolim* et de *sirolim*.

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.

Population pédiatrique

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

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction chez le rat et chez le lapin.

L'expérience avec Sandimmun Neoral chez la femme enceinte est limitée. 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).

On dispose d'un nombre limité d'observations d'enfants exposés *in utero* à la ciclosporine, suivis jusqu'à l'âge d'environ 7 ans. Chez ces enfants, la fonction rénale et la pression artérielle étaient normales. Toutefois, il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez des femmes enceintes. C'est pourquoi Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral doit aussi être prise en compte chez la femme enceinte (voir rubrique 4.4).

Allaitement

La ciclosporine passe dans le lait maternel. La teneur en éthanol des formulations de Sandimmun Neoral doit également être prise en compte chez la femme qui allaite (voir rubrique 4.4). Les mères traitées par Sandimmun Neoral ne doivent pas allaiter en raison du risque potentiel de Sandimmun Neoral de provoquer des effets indésirables graves chez le nouveau-né/nourrisson allaité. La décision doit être prise soit de s'abstenir d'allaiter, soit de s'abstenir du traitement, en prenant en compte l'importance du traitement pour la mère.

Fécondité

On dispose de données limitées sur l'effet de Sandimmun Neoral sur la fécondité humaine (voir rubrique 5.3).

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

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de Sandimmun Neoral 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.

Des réactions anaphylactoïdes ont été observées après l'administration intraveineuse (voir rubrique 4.4).

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 spécifiques (incluant des kystes et des 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : 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
Rare	Polyneuropathie motrice
Très rare	Œdème rétinien incluant œdème papillaire, avec possibilité de troubles visuels secondaires à une hypertension intracrânienne bénigne
Fréquence indéterminée*	Migraine

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

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

* Événements indésirables rapportés après commercialisation et dont la fréquence n'est pas connue en raison de l'absence de dénominateur connu.

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 Sandimmun Neoral 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).

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.

4.9 Surdosage

La DL₅₀ de la ciclosporine administrée par voie orale est de 2 329 mg/kg chez la souris, 1 480 mg/kg chez le rat et > 1 000 mg/kg chez le lapin. La DL₅₀ 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 G₀ ou G₁ 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 Sandimmun Neoral, le pic de concentrations sanguines de ciclosporine est obtenu en 1 à 2 heures. La biodisponibilité orale absolue après administration de Sandimmun Neoral est de 20 à 50 %. Une diminution d'environ 13 et 33 % de l'ASC et de la C_{max} a été observée lorsque Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral et la solution buvable de Sandimmun Neoral sont bioéquivalentes.

L'administration de Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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).

Élimination

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 administrée 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 Sandimmun Neoral 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 $10,6 \pm 3,7$ 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 $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (analyse: CLHP). Par rapport aux données chez les patients adultes transplantés, la différence de la biodisponibilité entre Sandimmun Neoral et Sandimmun dans la population pédiatrique est comparable à celle observée chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

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). A des doses toxiques (30 mg/kg/jour chez le rat et 100 mg/kg/jour chez le lapin, *per os*), la ciclosporine s'est avérée embryotoxique et fœtotoxique, comme l'ont indiqué l'augmentation de la mortalité pré et post-natale, la réduction du poids fœtal et les retards de développement du squelette.

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. L'incidence des communications interventriculaires a été trouvée augmentée chez les fœtus portés par des rates gravides ayant reçu 12 mg/kg/jour de ciclosporine par voie intraveineuse (soit deux fois la dose intraveineuse recommandée chez l'Homme). Ces résultats n'ont pas été observés dans d'autres espèces et

on ne connaît pas leur pertinence chez l'Homme. Aucune altération de la fertilité n'a été montrée dans les études chez des 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

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

Dioxyde de titane (E171)

Glycérol à 85%

Propylène glycol

Gélatine

Encre d'impression

Acide carminique (E 120)

Contenu de la capsule

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

Oxyde de fer noir (E172)

Dioxyde de titane (E171)

Glycérol à 85%

Propylène glycol

Gélatine

Encre d'impression

Acide carminique (E 120)

Contenu de la capsule

Alpha-tocophérol

Ethanol anhydre

Propylène glycol

Huile de maïs (mono di triglycérides)
Hydroxystéarate de macroglycérol / huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40)

Enveloppe de la capsule

Dioxyde de titane (E171)
Glycérol à 85%
Propylène glycol
Gélatine

Encre d'impression

Acide carminique (E 120)

Contenu de la capsule

Alpha-tocophérol
Ethanol anhydre
Propylène glycol
Huile de maïs (mono di triglycérides)
Hydroxystéarate de macroglycérol / huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40)

Enveloppe de la capsule

Oxyde de fer noir (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Glycérol à 85%
Propylène glycol
Gélatine

Encre d'impression

Acide carminique (E 120)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Les capsules de Sandimmun Neoral peuvent être conservées à température ambiante ne dépassant pas 25°C. 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 Sandimmun Neoral 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 une feuille d'aluminium sur la face inférieure et une feuille d'aluminium sur la face supérieure.

[A compléter au niveau national]

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

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de {Nom de l'état membre/Agence}

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sandimmun Neoral et noms associés (voir Annexe I) 100 mg/ml, solution buvable
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution buvable contient 100 mg de ciclosporine.

Excipients à effet notoire :

Ethanol : 94,70 mg/ml. Sandimmun Neoral solution buvable contient 12 % v/v d'éthanol (9,5 % m/v).

Propylène glycol : 94,70 mg/ml.

Hydroxystéarate de macrogolglycérol : 383,70 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable

Solution limpide, jaune pâle à jaune brunâtre.

La formulation de Sandimmun Neoral est un préconcentré pour microémulsion.

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.

Sandimmun Neoral 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

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

Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 préférera 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral doivent être utilisées pour traiter une maladie du greffon contre l'hôte chronique légère.

Indications « hors greffes »

Lorsque Sandimmun Neoral 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. Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral doit être arrêté.

Uvéïte 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'uvéïte 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 Sandimmun Neoral 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'uvéïte 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 Sandimmun Neoral utilisé seul est insuffisante, l'association de Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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.

Sandimmun Neoral peut être administré en association avec de faibles doses de corticoïdes et/ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (voir rubrique 4.4). Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral en 2 prises séparées, avec possibilité d'augmenter la dose en fonction de la tolérance.

Psoriasis

Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral peut être arrêté et les éventuelles rechutes ultérieures pourront être prises en charge par la réintroduction de Sandimmun Neoral 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

Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral doit être arrêté. En cas de rechute ultérieure, celle-ci pourra être prise en charge par un nouveau traitement par Sandimmun Neoral.

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 à Sandimmun Neoral

Les données disponibles indiquent qu'après conversion de Sandimmun à Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral qu'avec Sandimmun et la corrélation entre les concentrations résiduelles de ciclosporine et l'exposition (en termes d'ASC) est plus forte avec Sandimmun Neoral qu'avec Sandimmun.

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

Chez les patients transplantés, le traitement par Sandimmun Neoral doit être instauré à une dose quotidienne identique à celle qui était utilisée avec Sandimmun. 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 Sandimmun Neoral. 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 Sandimmun Neoral doit être instauré à une dose quotidienne identique à celle qui était utilisée avec Sandimmun. 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, 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral est limitée chez le sujet âgé.

Lors des essais cliniques avec la ciclosporine 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 $\geq 50\%$ 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

Sandimmun Neoral solution buvable doit être dilué, de préférence avec du jus d'orange ou de pomme. D'autres boissons, comme des boissons non alcoolisées, peuvent toutefois être utilisées en fonction du goût de chacun. La solution doit être agitée immédiatement avant sa prise. Compte tenu de l'interférence possible avec le système enzymatique dépendant du cytochrome P450, la dilution avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse doit être évitée (voir rubrique 4.5). La seringue ne doit pas entrer en contact avec le diluant. Si la seringue doit être nettoyée, ne pas la rincer mais essuyer l'extérieur avec un mouchoir en papier sec (voir rubrique 6.6).

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

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, 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 événements 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

Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral, 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 Sandimmun Neoral. 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

Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral. 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 Sandimmun Neoral 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 glycoprotéine P (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).

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 glycoprotéine P, 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 réductase (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.

Excipients à effet notoire : Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40

Sandimmun Neoral contient de l'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40, qui peut provoquer des troubles gastriques et une diarrhée.

Excipients à effet notoire : Ethanol

Sandimmun Neoral contient environ 12 % v/v d'éthanol. Une dose de 500 mg de Sandimmun Neoral contient 500 mg d'éthanol équivalent à près de 15 ml de bière ou 5 ml de vin. Ceci peut être nocif pour les patients alcoolodépendants et il faut en tenir compte chez les femmes enceintes ou chez celles qui allaitent, chez les patients souffrant d'une maladie du foie ou d'une épilepsie, ou si le patient est un enfant.

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'uvéïte endogène

Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral chez des enfants souffrant d'uvéïte 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 minimales chez lesquels le traitement par Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral. Les patients présentant des lésions cutanées cancéreuses ou pré-cancéreuses ne doivent être traités par Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral, des syndromes lymphoprolifératifs ont été observés. Ils ont répondu à un arrêt rapide du traitement.

Les patients traités par Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral mais son apparition au cours du traitement ne constitue pas obligatoirement une raison d'interrompre Sandimmun Neoral, à moins que l'infection ne soit sévère.

Les infections cutanées à *Staphylococcus aureus* ne sont pas une contre-indication absolue au traitement par Sandimmun Neoral, 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral. 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.

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 glycoprotéine P, 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 glycoprotéine P 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 Sandimmun Neoral 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 inducteurs du CYP3A4 et/ou de la glycoprotéine P 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 télaprèvir 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 %.

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, triméthoprim (+ sulfaméthoxazole) ; dérivés de l'acide fibrique (par exemple, benzafibrate, fenofibrate), AINS (dont diclofénac, naproxène, sulindac) ; melphalan, antagonistes des récepteurs H₂ 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).

Effets de la ciclosporine sur d'autres médicaments

La ciclosporine est un inhibiteur du CYP3A4, de la glycoprotéine P, 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 éxilate 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.

Population pédiatrique

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

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction chez le rat et chez le lapin.

L'expérience avec Sandimmun Neoral chez la femme enceinte est limitée. 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).

On dispose d'un nombre limité d'observations d'enfants exposés *in utero* à la ciclosporine, suivis jusqu'à l'âge d'environ 7 ans. Chez ces enfants, la fonction rénale et la pression artérielle étaient normales. Toutefois, il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez des femmes enceintes. C'est pourquoi Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral doit aussi être prise en compte chez la femme enceinte (voir rubrique 4.4).

Allaitement

La ciclosporine passe dans le lait maternel. La teneur en éthanol des formulations de Sandimmun Neoral doit également être prise en compte chez la femme qui allaite (voir rubrique 4.4). Les mères traitées par Sandimmun Neoral ne doivent pas allaiter en raison du risque potentiel de Sandimmun Neoral de provoquer des effets indésirables graves chez le nouveau-né/nourrisson allaité. La décision doit être prise soit de s'abstenir d'allaiter, soit de s'abstenir du traitement, en prenant en compte l'importance du traitement pour la mère.

Fécondité

On dispose de données limitées sur l'effet de Sandimmun Neoral sur la fécondité humaine (voir rubrique 5.3).

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

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets de Sandimmun Neoral 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.

Des réactions anaphylactoïdes ont été observées après l'administration intraveineuse (voir rubrique 4.4).

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 spécifiques (incluant des kystes et des 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : 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
Rare	Polyneuropathie motrice
Très rare	Œdème rétinien incluant œdème papillaire, avec possibilité de troubles visuels secondaires à une hypertension intracrânienne bénigne
Fréquence indéterminée*	Migraine

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

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.

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 Sandimmun Neoral 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).

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.

4.9 Surdosage

La DL₅₀ de la ciclosporine administrée par voie orale est de 2 329 mg/kg chez la souris, 1 480 mg/kg chez le rat et > 1 000 mg/kg chez le lapin. La DL₅₀ 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 G₀ ou G₁ 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 Sandimmun Neoral, le pic de concentrations sanguines de ciclosporine est obtenu en 1 à 2 heures. La biodisponibilité orale absolue après administration de Sandimmun Neoral est de 20 à 50 %. Une diminution d'environ 13 et 33 % de l'ASC et de la C_{max} a été observée lorsque Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral et la solution buvable de Sandimmun Neoral sont bioéquivalentes.

L'administration de Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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 Sandimmun Neoral 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).

Élimination

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 administrée 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 Sandimmun Neoral 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 $10,6 \pm 3,7$ 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 $9,3 \pm 5,4$ ml/min/kg (analyse: CLHP). Par rapport aux données chez les patients adultes transplantés, la différence de la biodisponibilité entre Sandimmun Neoral et Sandimmun dans la population pédiatrique est comparable à celle observée chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

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). A des doses toxiques (30 mg/kg/jour chez le rat et 100 mg/kg/jour chez le lapin, *per os*), la ciclosporine s'est avérée embryotoxique et fœtotoxique, comme l'ont indiqué l'augmentation de la mortalité pré et post-natale, la réduction du poids fœtal et les retards de développement du squelette.

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. L'incidence des communications interventriculaires a été trouvée augmentée chez les fœtus portés par des rates gravides ayant reçu 12 mg/kg/jour de ciclosporine par voie intraveineuse (soit deux fois la dose intraveineuse recommandée chez l'Homme). Ces résultats n'ont pas été observés dans d'autres espèces et on ne connaît pas leur pertinence chez l'Homme. Aucune altération de la fertilité n'a été montrée dans les études chez des 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

Alpha-tocophérol
Ethanol anhydre
Propylène glycol
Huile de maïs (mono-di-triglycérides)
Hydroxystéarate de macroglycérol
Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température comprise entre 15 °C et 30 °C en évitant un stockage en dessous de 20 °C pendant plus d'un mois car Sandimmun Neoral contient des composants huileux d'origine naturelle qui ont tendance à se solidifier à basse température. Un gel peut se former au-dessous de 20 °C, mais la formation de ce gel est réversible jusqu'à des températures de 30 °C. De petites paillettes ou un léger sédiment peuvent persister. Ceux-ci ne remettent pas en cause l'efficacité et la sécurité du produit et l'administration au moyen de la pipette reste fiable. A utiliser dans les 2 mois après ouverture du flacon.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 50 ml en verre brun avec capsule en aluminium et bouchon en caoutchouc. Une mesurette graduée est également fournie.

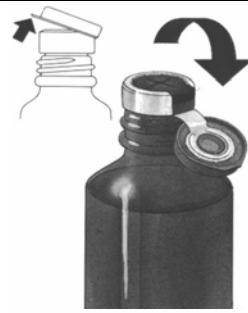
[A compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Sandimmun Neoral, solution buvable, est livré avec deux seringues doseuses. La seringue doseuse de 1 ml est utilisée pour mesurer des volumes inférieurs ou égaux à 1 ml (chaque graduation de 0,05 ml correspond à 5 mg de ciclosporine). La seringue doseuse de 4 ml est utilisée pour mesurer des volumes de plus de 1 ml jusqu'à 4 ml (chaque graduation de 0,1 ml correspond à 10 mg de ciclosporine).

Utilisation initiale de Sandimmun Neoral, solution buvable

1. Soulever le volet au centre de la capsule métallique d'étanchéité.



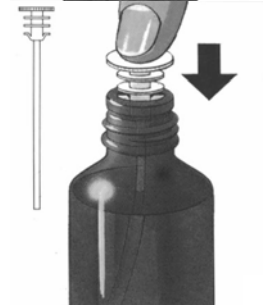
2. Arracher complètement la capsule d'étanchéité.



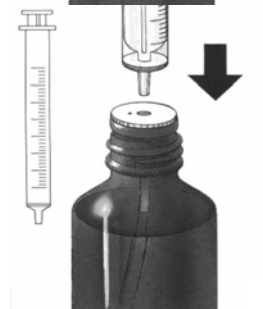
3. Enlever le bouchon noir et le jeter.



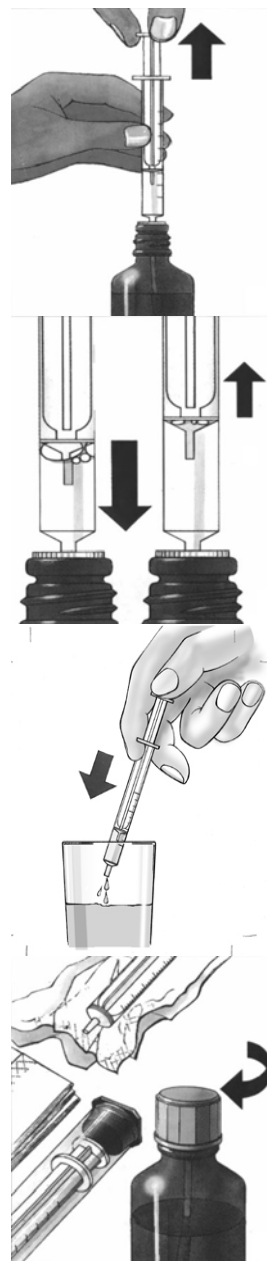
4. Bien enfoncer le tube à bouchon blanc dans le goulot du flacon.



5. Choisir la seringue doseuse en fonction du volume prescrit. Pour un volume inférieur ou égal à 1 ml, utiliser la seringue de 1 ml. Pour un volume supérieur à 1 ml, utiliser la seringue de 4 ml. Introduire l'embout de la seringue dans le bouchon blanc.



6. Aspirer le volume de solution prescrit (positionner la partie inférieure de la bague du piston en regard de la graduation correspondant au volume prescrit).
7. Eliminer les grosses bulles d'air qui peuvent se former en enfonçant puis en relevant le piston à plusieurs reprises avant de retirer la seringue contenant la dose prescrite. La présence de quelques petites bulles n'a pas d'importance et n'a aucune influence sur la dose.
8. Expulser le médicament hors de la seringue dans un petit verre contenant une boisson liquide (à l'exception du jus de pamplemousse). Eviter tout contact entre la seringue et le liquide contenu dans le verre. Le médicament peut être mélangé juste avant la prise. Mélanger et boire immédiatement l'intégralité du mélange. Une fois mélangé, le liquide doit être pris immédiatement après la préparation.
9. Après utilisation, essuyer l'extérieur de la seringue, exclusivement avec un chiffon sec, avant de la remettre dans l'étui. Laisser le bouchon blanc et le tube en place dans le flacon. Fermer le flacon avec le bouchon fourni.



Utilisations ultérieures

Reprendre au point 5.

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

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}
 {tel}
 {fax}
 {e-mail}

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de {Nom de l'état membre/Agence}

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sandimmun Neoral et noms associés (voir Annexe I) 10 mg capsules molles
Sandimmun Neoral et noms associés (voir Annexe I) 25 mg capsules molles
Sandimmun Neoral et noms associés (voir Annexe I) 50 mg capsules molles
Sandimmun Neoral et noms associés (voir Annexe I) 100 mg capsules molles
[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Ciclosporine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Ciclosporine

[A compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'éthanol (voir la notice pour plus d'informations)

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Capsule molle

[A compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

[A compléter au niveau national]

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

[A compléter au niveau national]

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

[A compléter au niveau national]

8. DATE DE PEREMPTION

[A compléter au niveau national]

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

[A compléter au niveau national]

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}
{tel}
{fax}
{e-mail}

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

[A compléter au niveau national]

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sandimmun Neoral et noms associés (voir Annexe I) 10 mg capsules molles

Sandimmun Neoral et noms associés (voir Annexe I) 25 mg capsules molles

Sandimmun Neoral et noms associés (voir Annexe I) 50 mg capsules molles

Sandimmun Neoral et noms associés (voir Annexe I) 100 mg capsules molles

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

Ciclosporine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom}

3. DATE DE PEREMPTION

[A compléter au niveau national]

4. NUMERO DE LOT

[A compléter au niveau national]

5. AUTRES

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ETIQUETAGE DE LA BOITE ET DU FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sandimmun Neoral et noms associés (voir Annexe I) 100 mg/ml, solution buvable
[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

Ciclosporine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 100 mg de ciclosporine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'éthanol (voir la notice pour plus d'informations)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable contenant 100 mg de ciclosporine par ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

[A compléter au niveau national]

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

[A compléter au niveau national]

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

[A compléter au niveau national]

8. DATE DE PEREMPTION

[A compléter au niveau national]

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

[A compléter au niveau national]

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

[A compléter au niveau national]

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

NOTICE :

Notice : information du patient

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

ciclosporine

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Sandimmun Neoral et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sandimmun Neoral
3. Comment prendre Sandimmun Neoral
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Sandimmun Neoral
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Sandimmun Neoral et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Sandimmun Neoral

Le nom de votre médicament est Sandimmun Neoral. Il contient la substance active ciclosporine. Il appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'agents immunosuppresseurs. Ces médicaments sont utilisés pour diminuer les réactions immunitaires de l'organisme.

Dans quel cas Sandimmun Neoral est-il utilisé et comment agit-il

- **Si vous avez eu une greffe d'organe, de moelle osseuse ou de cellules souches**, la fonction de Sandimmun Neoral est de contrôler votre système immunitaire. Sandimmun Neoral empêche le rejet des organes greffés en bloquant le développement de certaines cellules qui sinon attaqueraient les tissus greffés.
- **Si vous souffrez d'une maladie auto-immune**, dans laquelle votre système immunitaire attaque vos propres cellules, Sandimmun Neoral stoppe cette réaction immunitaire. Ces maladies peuvent être des affections oculaires menaçant votre vision (uvéite endogène, y compris uvéite de Behçet), les formes sévères de certaines maladies de la peau (dermatite atopique ou eczéma et psoriasis), une polyarthrite rhumatoïde sévère ou une maladie rénale appelée syndrome néphrotique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sandimmun Neoral

Si vous prenez Sandimmun Neoral après une greffe, il ne pourra vous être prescrit que par un médecin ayant l'expérience des greffes et/ou des maladies auto-immunes.

Les conseils donnés dans cette notice peuvent varier selon que vous prenez le médicament pour une greffe ou pour une maladie auto-immune.

Respectez attentivement les instructions de votre médecin. Elles peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice.

Ne prenez jamais Sandimmun Neoral :

- si vous êtes allergique à la ciclosporine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- avec des produits contenant de l'*Hypericum perforatum* (millepertuis)
- avec des produits contenant du *dabigatran éxilate* (utilisé pour éviter la formation de caillots sanguins suite à une intervention chirurgicale) ou *bosentan* et *aliskiren* (utilisés pour réduire l'hypertension artérielle).

Ne prenez pas Sandimmun Neoral et **informez votre médecin** si vous êtes dans la situation mentionnée ci-dessus. En cas de doute, consultez votre médecin avant de prendre Sandimmun Neoral.

Avertissements et précautions**Avant et pendant le traitement par Sandimmun Neoral, prévenez immédiatement votre médecin dans les cas suivants :**

- si vous avez des signes d'infection, tels que fièvre ou mal de gorge. Sandimmun Neoral déprime le système immunitaire et pourrait également affecter la capacité de votre corps à combattre les infections.
- si vous avez des problèmes hépatiques.
- si vous avez des problèmes de reins. Votre médecin effectuera des examens de sang réguliers et pourra modifier la dose de votre traitement, si nécessaire.
- si vous présentez une élévation de la tension artérielle. Votre médecin contrôlera régulièrement votre tension artérielle et pourra vous donner un médicament pour diminuer la tension artérielle, si nécessaire.
- si vous avez de faibles taux de magnésium dans le corps. Votre médecin pourra vous donner des suppléments de magnésium à prendre, notamment juste après l'opération si vous avez bénéficié d'une greffe.
- si vous avez des taux élevés de potassium dans le sang.
- si vous souffrez de crises de goutte.
- si vous avez besoin d'une vaccination.

Si vous vous trouvez dans l'une des situations mentionnées ci-dessus avant le traitement ou en cours de traitement par Sandimmun Neoral, prévenez immédiatement votre médecin.

Exposition au soleil et protection contre le soleil

Sandimmun Neoral déprime votre système immunitaire. Cela augmente votre risque de développer des cancers, en particulier des cancers de la peau et du système lymphoïde. Vous devez limiter votre exposition au soleil et aux rayons UV en :

- Portant des vêtements protecteurs appropriés.
- Appliquant souvent un écran solaire avec un indice de protection élevé.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre Sandimmun Neoral :

- si vous avez ou avez eu des problèmes liés à l'alcool.
- si vous souffrez d'épilepsie.
- si vous avez des problèmes hépatiques.
- si vous êtes enceinte.
- si vous allaitez.
- si ce médicament est prescrit pour un enfant.

Si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou si vous avez un doute), adressez-vous à votre médecin avant de prendre Sandimmun Neoral. En effet, ce médicament contient de l'alcool (voir rubrique ci-dessous, "Sandimmun Neoral contient de l'éthanol").

Surveillance au cours de votre traitement par Sandimmun Neoral

Votre médecin contrôlera :

- les **taux de ciclosporine dans votre sang**, notamment si vous avez bénéficié d'une greffe,

- votre **pression artérielle** avant le début de votre traitement, puis régulièrement pendant le traitement,
- le bon fonctionnement de **vos reins**,
- vos **lipides sanguins (graisses)**.

Pour toutes questions sur la manière dont Sandimmun Neoral agit ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, demandez plus d'informations à votre médecin.

De plus, si vous prenez Sandimmun Neoral pour une maladie non liée à une greffe (uvéite intermédiaire ou postérieure et uvéite de Behçet, dermatite atopique, polyarthrite rhumatoïde sévère ou syndrome néphrotique), ne prenez pas Sandimmun Neoral :

- si vous avez des problèmes de reins (à l'exception d'un syndrome néphrotique).
- si vous avez une infection qui n'est pas contrôlée par les médicaments.
- si vous souffrez d'un cancer, quel que soit son type.
- si vous avez une tension artérielle élevée (hypertension artérielle) qui n'est pas contrôlée par les médicaments. Si une hypertension artérielle apparaît au cours du traitement et que celle-ci ne peut pas être contrôlée, Sandimmun Neoral devra être arrêté par votre médecin.

Ne prenez pas Sandimmun Neoral si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Sandimmun Neoral.

Si vous êtes traité pour une uvéite de Behçet, votre médecin vous surveillera avec une attention particulière si vous présentez des symptômes neurologiques (par exemple : augmentation des pertes de mémoire, changements de la personnalité avec le temps, troubles psychiatriques ou de l'humeur, sensation de brûlure dans les membres, diminution de la sensibilité dans les membres, sensation de picotement dans les membres, faiblesse dans les membres, troubles de la marche, maux de tête avec ou sans nausées et vomissements, troubles de la vision y compris limitation des mouvements du globe oculaire).

Votre médecin vous surveillera étroitement si vous êtes âgé et que vous êtes traité pour un psoriasis ou une dermatite atopique. Si Sandimmun Neoral vous a été prescrit pour traiter un psoriasis ou une dermatite atopique, vous ne devez être exposé ni à une PUVA-thérapie ni aux UVB au cours du traitement.

Enfants et adolescents

Sandimmun Neoral ne doit pas être administré à des enfants en dehors d'une greffe, sauf pour le traitement du syndrome néphrotique.

Sujets âgés (65 ans et plus)

L'expérience avec Sandimmun Neoral chez le patient âgé est limitée. Votre médecin surveillera le bon fonctionnement de vos reins. Si vous avez plus de 65 ans et que vous souffrez de psoriasis ou de dermatite atopique, vous ne devrez être traité par Sandimmun Neoral que si votre maladie est particulièrement sévère.

Autres médicaments et Sandimmun Neoral

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants avant ou pendant le traitement par Sandimmun Neoral :

- Médicaments pouvant modifier vos taux de potassium. Il s'agit des médicaments qui contiennent du potassium, des suppléments de potassium, des diurétiques appelés diurétiques épargneurs de potassium et de certains médicaments qui diminuent la tension artérielle.
- Méthotrexate. Ce médicament est utilisé pour traiter les tumeurs, le psoriasis sévère et la polyarthrite rhumatoïde sévère.
- Médicaments pouvant augmenter ou diminuer le taux de ciclosporine (la substance active contenue dans Sandimmun Neoral) dans votre sang. Votre médecin pourra contrôler le taux de ciclosporine dans votre sang lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par d'autres médicaments.

- Les médicaments qui peuvent augmenter le taux de ciclosporine dans votre sang sont les suivants : antibiotiques (tels que érythromycine ou azithromycine), antifongiques (voriconazole, itraconazole), médicaments utilisés pour des problèmes cardiaques ou une hypertension artérielle (diltiazem, nifédipine, vérapamil, amiodarone), métoclopramide (utilisé pour stopper les nausées), contraceptifs oraux, danazol (utilisé pour traiter les troubles menstruels), médicaments utilisés pour traiter la goutte (allopurinol), acide cholique et dérivés (utilisés pour traiter les calculs biliaires), inhibiteurs de protéase utilisés pour traiter l'infection par le VIH, imatinib (utilisé pour traiter les leucémies ou les cancers), colchicine, télaprévir (utilisé pour traiter les hépatites C).
- Les médicaments qui peuvent diminuer le taux de ciclosporine dans votre sang sont les suivants : barbituriques (utilisés pour vous aider à dormir), certains médicaments anticonvulsivants (tels que carbamazépine ou phénytoïne), octréotide (utilisé pour traiter les acromégalias ou les tumeurs neuroendocrines situées dans l'intestin), antibiotiques utilisés pour traiter une tuberculose, orlistat (utilisé pour favoriser la perte de poids), médicaments à base de plantes contenant du millepertuis, ticlopidine (utilisée après un accident vasculaire cérébral), certains médicaments qui diminuent la tension artérielle (bosentan) et terbinafine (antifongique utilisé pour traiter les infections des orteils et des ongles).
- Médicaments pouvant affecter vos reins. Il s'agit des médicaments suivants : antibiotiques (gentamicine, tobramycine, ciprofloxacine), antifongiques contenant de l'amphotéricine B, médicaments utilisés dans les infections urinaires qui contiennent du triméthoprim, médicaments anticancéreux contenant du melphalan, médicaments utilisés pour diminuer la quantité d'acide dans votre estomac (inhibiteurs de la sécrétion acide de la famille des anti-H₂), tacrolimus, antidouleurs (anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que le diclofénac), fibrates (utilisés pour diminuer la quantité de graisses dans le sang).
- Nifédipine. Ce médicament est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle et les douleurs cardiaques. Si vous prenez la nifédipine pendant votre traitement par la ciclosporine, il se peut que vos gencives gonflent au-dessus de vos dents.
- Digoxine (utilisée pour traiter les problèmes cardiaques), médicaments qui diminuent le cholestérol (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, également appelés statines), prednisolone, étoposide (utilisé pour traiter le cancer), répaglinide (antidiabétique), immunosuppresseurs (évérolimus, sirolimus), ambrisentan et une catégorie de médicaments anticancéreux appelés anthracyclines (comme la doxorubicine).

Si vous êtes dans l'une quelconque des situations mentionnées ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Sandimmun Neoral.

Sandimmun Neoral avec des aliments et boissons

Ne prenez pas Sandimmun Neoral avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse car ceux-ci peuvent modifier l'action de Sandimmun Neoral.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous expliquera quels sont les risques potentiels du traitement par Sandimmun Neoral pendant la grossesse.

- **Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse.** L'expérience avec Sandimmun Neoral chez la femme enceinte est limitée. D'une façon générale, Sandimmun Neoral ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous devez prendre ce médicament, votre médecin discutera avec vous des bénéfices et des risques potentiels de la prise de ce médicament pendant la grossesse.
- **Prévenez votre médecin si vous allaitez.** Il est déconseillé d'allaiter pendant le traitement par Sandimmun Neoral car la ciclosporine, la substance active, passe dans le lait maternel. Cela pourrait nuire à votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sandimmun Neoral contient de l'alcool. Cela pourrait altérer votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Sandimmun Neoral contient de l'éthanol

Sandimmun Neoral contient environ 12,0 % v/v d'éthanol (alcool), soit jusqu'à 500 mg par prise pour les doses utilisées chez les patients transplantés. Cela équivaut à près de 15 ml de bière ou 5 ml de vin par prise.

L'alcool peut être nocif si vous avez des problèmes liés à l'alcool, une épilepsie, une lésion cérébrale, des problèmes hépatiques ou si vous êtes enceinte ou que vous allaitez. Il pourrait également être nocif si ce médicament est administré à un enfant.

Sandimmun Neoral contient de l'huile de ricin

Sandimmun Neoral contient de l'huile de ricin qui peut entraîner des troubles gastriques et des diarrhées.

3. Comment prendre Sandimmun Neoral

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Ne prenez pas plus que la dose recommandée.

La dose de ce médicament sera soigneusement ajustée à vos propres besoins par votre médecin. Une trop grande quantité de ce médicament peut altérer le fonctionnement de vos reins. Vous aurez des examens de sang réguliers et des visites à l'hôpital, notamment après une greffe. Cela vous permettra de discuter avec votre médecin de votre traitement et de lui faire part de vos problèmes éventuels.

Quelle quantité de Sandimmun Neoral faut-il prendre

Votre médecin déterminera la dose de Sandimmun Neoral qui vous convient. Cette dose dépend de votre poids et de la raison pour laquelle vous prenez ce médicament. Votre médecin vous dira également à quelle fréquence vous devez prendre votre médicament.

- **Chez l'adulte :**

- Greffe d'organe, de moelle osseuse ou de cellules souches**

- La dose quotidienne totale est généralement comprise entre 2 mg et 15 mg par kilogramme de votre poids. Cette dose est répartie en 2 prises.
 - En règle générale, des doses plus fortes sont utilisées avant et juste après la greffe. Des doses plus faibles sont utilisées après stabilisation de votre greffe d'organe ou de moelle osseuse.
 - Votre médecin ajustera votre dose afin de vous administrer celle qui est idéale pour vous. Pour cela, votre médecin pourra avoir besoin de faire certains examens sanguins.

- Uvélite endogène**

- La dose quotidienne totale est généralement comprise entre 5 mg et 7 mg par kilogramme de votre poids. Cette dose est répartie en 2 prises.

- Syndrome néphrotique**

- La dose quotidienne totale chez l'adulte est généralement de 5 mg par kilogramme de votre poids. Cette dose est répartie en 2 prises. Chez les patients souffrant de problèmes de reins, la première dose prise chaque jour ne doit pas dépasser 2,5 mg par kilogramme de votre poids.

- Polyarthrite rhumatoïde sévère**

- La dose quotidienne totale est généralement comprise entre 3 mg par kilogramme de votre poids et 5 mg par kilogramme de poids. Cette dose est répartie en 2 prises.

- Psoriasis et dermatite atopique**

- La dose quotidienne totale est généralement comprise entre 2,5 mg par kilogramme de poids et 5 mg par kilogramme de poids. Cette dose est répartie en 2 prises.

- **Chez l'enfant :**

- Syndrome néphrotique**

- La dose quotidienne totale chez l'enfant est généralement de 6 mg par kilogramme de poids. Cette dose est répartie en 2 prises. Chez les patients souffrant de problèmes de reins, la première dose prise chaque jour ne doit pas dépasser 2,5 mg par kilogramme de poids.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin et ne modifiez jamais la dose vous-même, y compris si vous vous sentez bien.

Changement de Sandimmun à Sandimmun Neoral

Vous prenez peut-être déjà un autre médicament appelé Sandimmun capsules molles ou Sandimmun solution buvable. Il se peut que votre médecin décide de remplacer ce traitement par ce médicament, Sandimmun Neoral capsules molles.

- Ces médicaments contiennent tous de la ciclosporine comme substance active.
- Sandimmun Neoral est une formulation de ciclosporine améliorée et différente de Sandimmun. La ciclosporine est mieux absorbée dans votre sang avec Sandimmun Neoral et l'absorption risque moins d'être modifiée si le médicament est pris avec de la nourriture. Cela signifie que les taux de ciclosporine dans votre sang resteront plus constants avec Sandimmun Neoral qu'avec Sandimmun.

Si votre médecin change votre traitement de Sandimmun à Sandimmun Neoral :

- Ne revenez à la prise de Sandimmun que si votre médecin vous demande de le faire.
- Après le changement de Sandimmun pour Sandimmun Neoral, votre médecin vous surveillera plus étroitement pendant une courte période du fait de la modification de l'absorption de la ciclosporine dans votre sang. Votre médecin s'assurera que vous recevez la dose qui correspond à vos propres besoins.
- Il se peut que vous présentiez des effets indésirables. Dans ce cas, prévenez votre médecin ou votre pharmacien. Il est possible que votre dose doive être diminuée. Ne diminuez jamais la dose vous-même, sauf si un médecin vous a demandé de le faire.

Si votre médecin vous passe d'une formulation orale de ciclosporine à une autre

Après le changement d'une formulation orale de ciclosporine pour une autre :

- Votre médecin vous surveillera plus étroitement pendant une courte période.
- Il se peut que vous présentiez des effets indésirables. Dans ce cas, prévenez votre médecin ou votre pharmacien. Il est possible que votre dose doive être changée. Ne changez jamais la dose vous-même, sauf si un médecin vous a demandé de le faire.

Quand prendre Sandimmun Neoral

Prenez Sandimmun Neoral **à la même heure chaque jour**. Cela est très important si vous avez bénéficié d'une greffe.

Comment prendre Sandimmun Neoral

Votre dose quotidienne doit toujours être administrée en 2 prises séparées.

Sortir les capsules de la plaquette thermoformée. Avalez les capsules entières avec de l'eau.

Pendant combien de temps faut-il prendre Sandimmun Neoral

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devrez prendre Sandimmun Neoral. Cela dépend de la raison pour laquelle vous prenez ce médicament : après une greffe, pour le traitement d'une maladie sévère de la peau, d'une polyarthrite rhumatoïde, d'une uvéite ou d'un syndrome néphrotique. Dans le cas du traitement d'une éruption sévère, le traitement dure généralement 8 semaines.

Vous devez continuer à prendre Sandimmun Neoral aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit.

Si vous avez des questions sur la durée du traitement par Sandimmun Neoral, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez pris plus de Sandimmun Neoral que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement une quantité plus importante de votre médicament que vous n'auriez dû, prévenez immédiatement votre médecin ou rendez-vous aux urgences de l'hôpital le plus proche. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre Sandimmun Neoral

- Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Cependant, s'il est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Puis continuez à prendre votre traitement normalement.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Sandimmun Neoral

Vous ne devez pas arrêter de prendre Sandimmun Neoral à moins que votre médecin ne vous l'ait demandé.

Continuez à prendre Sandimmun Neoral même si vous vous sentez bien. L'arrêt de votre traitement par Sandimmun Neoral peut augmenter le risque de rejet de votre organe greffé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves

Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants :

- Comme d'autres médicaments qui agissent sur le système immunitaire, il est possible que la ciclosporine influence la capacité de votre corps à combattre les infections et entraîne le développement de tumeurs ou autres cancers, en particulier de la peau. Les signes d'infections peuvent être de la fièvre ou un mal de gorge.
- Modifications de votre vue, perte de coordination, maladresse, perte de mémoire, difficultés à parler ou à comprendre ce que les autres disent et faiblesse musculaire peuvent être les signes d'une infection du cerveau appelée leuco-encéphalopathie multifocale progressive.
- Problèmes cérébraux avec des signes tels que convulsions, confusion, sensation de désorientation, diminution de la réactivité, changements de personnalité, sensation d'agitation, somnolence, changements de la vue, cécité, coma, paralysie d'une partie ou de tout le corps, raideur du cou, perte de coordination avec ou sans troubles de l'élocution ou mouvements inhabituels des yeux.
- Gonflement à l'arrière de l'œil, pouvant s'accompagner d'une vision trouble. Vous pourriez également avoir une altération de la vision en raison de la pression plus élevée à l'intérieur de la tête (hypertension intracrânienne bénigne).
- Problèmes et lésions hépatiques avec ou sans jaunissement de la peau et des yeux, nausées, perte d'appétit et urines foncées.
- Problèmes de reins, pouvant réduire de manière importante la quantité d'urine produite.
- Faible taux de globules rouges ou de plaquettes. Les signes sont notamment une pâleur de la peau, une sensation de fatigue, un essoufflement, des urines foncées (signe de dégradation des globules rouges), des ecchymoses ou des saignements sans raison apparente, un sentiment de confusion, une sensation de désorientation, une diminution de la vigilance et des problèmes de reins.

Les autres effets indésirables incluent :

Effets indésirables très fréquents : *Ces effets indésirables peuvent affecter plus d'1 personne sur 10.*

- Problèmes de reins.
- Hypertension artérielle.
- Maux de tête.
- Secousses de votre corps que vous ne pouvez pas contrôler.

- Croissance excessive des poils sur le corps et le visage.
- Taux élevé de lipides dans le sang.

Si vous ressentez l'un de ces effets comme grave, **parlez-en à votre médecin.**

Effets indésirables fréquents : *Ces effets indésirables peuvent affecter entre 1 et 10 personnes sur 100.*

- Crises convulsives (convulsions).
- Problèmes hépatiques.
- Taux élevé de sucre dans le sang.
- Fatigue.
- Manque d'appétit.
- Nausées (malaise), vomissements, douleurs abdominales, constipation, diarrhée.
- Croissance excessive des cheveux.
- Acné, bouffées de chaleur.
- Fièvre.
- Faible taux de globules blancs.
- Sensation d'engourdissement ou de picotements.
- Douleurs musculaires, spasmes musculaires.
- Ulcère de l'estomac.
- Gonflement de la gencive qui peut recouvrir les dents
- Taux élevé d'acide urique et de potassium dans le sang, taux faible de magnésium dans le sang.

Si vous ressentez l'un de ces effets comme grave, **parlez-en à votre médecin.**

Effets indésirables peu fréquent : *Ces effets indésirables peuvent affecter entre 1 et 10 personnes sur 1 000.*

- Symptômes de troubles cérébraux avec des crises convulsives soudaines, confusion, insomnie, désorientation, troubles de la vision, perte de connaissance, sensation de faiblesse dans les membres, diminution des mouvements.
- Eruption.
- Gonflement général.
- Prise de poids.
- Faible taux de globules rouges, faible taux de plaquettes dans le sang qui peut augmenter le risque de saignements.

Si vous ressentez l'un de ces effets comme grave, **parlez-en à votre médecin.**

Effets indésirables rares : *Ces effets indésirables peuvent affecter entre 1 et 10 personnes sur 10 000.*

- Problèmes nerveux avec engourdissement ou picotement dans les doigts et les orteils.
- Inflammation du pancréas avec des douleurs sévères de la partie supérieure de l'estomac.
- Faiblesse dans les muscles, perte de force musculaire, douleur dans les muscles des jambes ou des mains ou à un autre endroit de votre corps.
- Destruction des globules rouges, lié à un problème rénal avec des symptômes tels qu'un gonflement du visage, de l'estomac, des mains et/ou des pieds, diminution de la quantité d'urine produite, difficultés à respirer, douleurs dans la poitrine, crises convulsives, perte de connaissance.
- Changements du cycle menstruel, augmentation de volume des seins chez les hommes.

Si vous ressentez l'un de ces effets comme grave, **parlez-en à votre médecin.**

Effets indésirables très rares : *Ces effets indésirables peuvent affecter entre 1 et 10 personnes sur 100 000.*

- Gonflement à l'arrière de l'œil qui peut être associé à une augmentation de la pression à l'intérieur de la tête et une altération de la vision.

Si vous ressentez cet effet comme grave, **parlez-en à votre médecin.**

Autres effets indésirables dont la fréquence est indéterminée : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

- Problèmes hépatiques graves avec ou sans coloration jaune des yeux ou de la peau, des nausées (malaise), manque d'appétit, coloration foncée des urines, gonflement du visage, des pieds, des mains et/ou du corps entier.
- Saignements sous la peau ou apparition de tache violette sur la peau, saignement soudain sans cause apparente.
- Migraine ou maux de tête sévères s'accompagnant souvent de nausées et de vomissements et sensibilité à la lumière.

Si vous ressentez l'un de ces effets comme grave, **parlez-en à votre médecin.**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

Il n'y a aucun effet indésirable supplémentaire à attendre chez les enfants et les adolescents par rapport aux adultes.

5. Comment conserver Sandimmun Neoral

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- Ne conservez pas vos capsules dans un endroit chaud (température maximale 25°C).
- Laissez vos capsules dans l'emballage. Sortez-les uniquement au moment de prendre votre médicament.
- 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 les capsules.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Sandimmun Neoral

- La substance active est la ciclosporine. Chaque capsule contient 10 mg de ciclosporine.
- Les autres composants sont :
 - o Contenu de la capsule: alpha-tocophérol, éthanol anhydre, propylène glycol, huile de maïs (mono di triglycérides), hydroxystéarate de macroglycérol / huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40).
 - o Enveloppe de la capsule: Dioxyde de titane (E171), glycérol à 85%, propylène glycol, gélatine.
 - o Encre d'impression: acide carminique (E 120).
- La substance active est la ciclosporine. Chaque capsule contient 25 mg de ciclosporine.
- Les autres composants sont :
 - o Contenu de la capsule: alpha-tocophérol, éthanol anhydre, propylène glycol, huile de maïs (mono di triglycérides), hydroxystéarate de macroglycérol / huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40).
 - o Enveloppe de la capsule: Oxyde de fer noir (E172), dioxyde de titane (E171), glycérol à 85%, propylène glycol, gélatine.
 - o Encre d'impression: acide carminique (E 120).
- La substance active est la ciclosporine. Chaque capsule contient 50 mg de ciclosporine.
- Les autres composants sont :
 - o Contenu de la capsule: alpha-tocophérol, éthanol anhydre, propylène glycol, huile de maïs (mono di triglycérides), hydroxystéarate de macroglycérol / huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40).

o Enveloppe de la capsule: Dioxyde de titane (E171), glycérol à 85%, propylène glycol, gélatine.
o Encre d'impression: acide carminique (E 120).

- La substance active est la ciclosporine. Chaque capsule contient 100 mg de ciclosporine.
- Les autres composants sont :
 - o Contenu de la capsule: alpha-tocophérol, éthanol anhydre, propylène glycol, huile de maïs (mono di triglycérides), hydroxystéarate de macrogolglycérol / huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée (40).
 - o Enveloppe de la capsule: Oxyde de fer noir (E172), dioxyde de titane (E171), glycérol à 85%, propylène glycol, gélatine.
 - o Encre d'impression: acide carminique (E 120).

Aspect de Sandimmun Neoral et contenu de l'emballage extérieur

Les capsules molles de Sandimmun Neoral 10 mg sont de couleur jaune à blanc, de forme ovale et portent l'inscription "NVR 10" imprimée en rouge

Les capsules molles de Sandimmun Neoral 25 mg sont de couleur bleu à gris, de forme ovale et portent l'inscription "NVR 25mg" imprimée en rouge.

Les capsules molles de Sandimmun Neoral 50 mg sont de couleur jaune à blanc, de forme oblongue et portent l'inscription "NVR 50mg" imprimée en rouge.

Les capsules molles de Sandimmun Neoral 100 mg sont de couleur bleu à gris, de forme oblongue et portent l'inscription "NVR 100mg" imprimée en rouge.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

{Nom de l'état membre} {Nom du médicament}

{Nom de l'état membre} {Nom du médicament}

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA} {mois AAAA}.

[A compléter au niveau national]

Notice : information du patient

Sandimmun Neoral 100 mg/ml, solution buvable

ciclosporine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Sandimmun Neoral et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sandimmun Neoral
3. Comment prendre Sandimmun Neoral
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Sandimmun Neoral
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Sandimmun Neoral et dans quel cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Sandimmun Neoral

Le nom de votre médicament est Sandimmun Neoral. Il contient la substance active ciclosporine. Il appartient à un groupe de médicaments connus sous le nom d'agents immunosuppresseurs. Ces médicaments sont utilisés pour diminuer les réactions immunitaires de l'organisme.

Dans quel cas Sandimmun Neoral est-il utilisé et comment agit-il

- **Si vous avez eu une greffe d'organe, de moelle osseuse ou de cellules souches**, la fonction de Sandimmun Neoral est de contrôler votre système immunitaire. Sandimmun Neoral empêche le rejet des organes greffés en bloquant le développement de certaines cellules qui sinon attaqueraient les tissus greffés.
- **Si vous souffrez d'une maladie auto-immune**, dans laquelle votre système immunitaire attaque vos propres cellules, Sandimmun Neoral stoppe cette réaction immunitaire. Ces maladies peuvent être des affections oculaires menaçant votre vision (uvéïte endogène, y compris uvéïte de Behçet), les formes sévères de certaines maladies de la peau (dermatite atopique ou eczéma et psoriasis), une polyarthrite rhumatoïde sévère ou une maladie rénale appelée syndrome néphrotique.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Sandimmun Neoral

Si vous prenez Sandimmun Neoral après une greffe, il ne pourra vous être prescrit que par un médecin ayant l'expérience des greffes et/ou des maladies auto-immunes.

Les conseils donnés dans cette notice peuvent varier selon que vous prenez le médicament pour une greffe ou pour une maladie auto-immune.

Respectez attentivement les instructions de votre médecin. Elles peuvent être différentes des informations générales présentées dans cette notice.

Ne prenez jamais Sandimmun Neoral :

- si vous êtes allergique à la ciclosporine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- avec des produits contenant de l'*Hypericum perforatum* (millepertuis)
- avec des produits contenant du *dabigatran éxilate* (utilisé pour éviter la formation de caillots sanguins suite à une intervention chirurgicale) ou *bosentan* et *aliskiren* (utilisés pour réduire l'hypertension artérielle).

Ne prenez pas Sandimmun Neoral et **informez votre médecin** si vous êtes dans la situation mentionnée ci-dessus. En cas de doute, consultez votre médecin avant de prendre Sandimmun Neoral.

Avertissements et précautions

Avant et pendant le traitement par Sandimmun Neoral, prévenez immédiatement votre médecin dans les cas suivants :

- si vous avez des signes d'infection, tels que fièvre ou mal de gorge. Sandimmun Neoral déprime le système immunitaire et pourrait également affecter la capacité de votre corps à combattre les infections.
- si vous avez des problèmes hépatiques.
- si vous avez des problèmes de reins. Votre médecin effectuera des examens de sang réguliers et pourra modifier la dose de votre traitement, si nécessaire.
- si vous présentez une élévation de la tension artérielle. Votre médecin contrôlera régulièrement votre tension artérielle et pourra vous donner un médicament pour diminuer la tension artérielle, si nécessaire.
- si vous avez de faibles taux de magnésium dans le corps. Votre médecin pourra vous donner des suppléments de magnésium à prendre, notamment juste après l'opération si vous avez bénéficié d'une greffe.
- si vous avez des taux élevés de potassium dans le sang.
- si vous souffrez de crises de goutte.
- si vous avez besoin d'une vaccination.

Si vous vous trouvez dans l'une des situations mentionnées ci-dessus avant le traitement ou en cours de traitement par Sandimmun Neoral, prévenez immédiatement votre médecin.

Exposition au soleil et protection contre le soleil

Sandimmun Neoral déprime votre système immunitaire. Cela augmente votre risque de développer des cancers, en particulier des cancers de la peau et du système lymphoïde. Vous devez limiter votre exposition au soleil et aux rayons UV en :

- Portant des vêtements protecteurs appropriés.
- Appliquant souvent un écran solaire avec un indice de protection élevé.

Demandez conseil à votre médecin avant de prendre Sandimmun Neoral :

- si vous avez ou avez eu des problèmes liés à l'alcool.
- si vous souffrez d'épilepsie.
- si vous avez des problèmes hépatiques.
- si vous êtes enceinte.
- si vous allaitez.
- si ce médicament est prescrit pour un enfant.

Si vous êtes dans l'une des situations mentionnées ci-dessus (ou si vous avez un doute), adressez-vous à votre médecin avant de prendre Sandimmun Neoral. En effet, ce médicament contient de l'alcool (voir rubrique ci-dessous, "Sandimmun Neoral contient de l'éthanol").

Surveillance au cours de votre traitement par Sandimmun Neoral

Votre médecin contrôlera :

- les **taux de ciclosporine dans votre sang**, notamment si vous avez bénéficié d'une greffe,
- votre **pression artérielle** avant le début de votre traitement, puis régulièrement pendant le traitement,
- le bon fonctionnement de **votre foie et de vos reins**,

- vos **lipides sanguins (graisses)**.

Pour toutes questions sur la manière dont Sandimmun Neoral agit ou sur la raison pour laquelle ce médicament vous a été prescrit, demandez plus d'informations à votre médecin.

De plus, si vous prenez Sandimmun Neoral pour une maladie non liée à une greffe (uvéite intermédiaire ou postérieure et uvéite de Behçet, dermatite atopique, polyarthrite rhumatoïde sévère ou syndrome néphrotique), ne prenez pas Sandimmun Neoral :

- si vous avez des problèmes de reins (à l'exception d'un syndrome néphrotique).
- si vous avez une infection qui n'est pas contrôlée par les médicaments.
- si vous souffrez d'un cancer, quel que soit son type.
- si vous avez une tension artérielle élevée (hypertension artérielle) qui n'est pas contrôlée par les médicaments. Si une hypertension artérielle apparaît au cours du traitement et que celle-ci ne peut pas être contrôlée, Sandimmun Neoral devra être arrêté par votre médecin.

Ne prenez pas Sandimmun Neoral si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Sandimmun Neoral.

Si vous êtes traité pour une uvéite de Behçet, votre médecin vous surveillera avec une attention particulière si vous présentez des symptômes neurologiques (par exemple : augmentation des pertes de mémoire, changements de la personnalité avec le temps, troubles psychiatriques ou de l'humeur, sensation de brûlure dans les membres, diminution de la sensibilité dans les membres, sensation de picotement dans les membres, faiblesse dans les membres, troubles de la marche, maux de tête avec ou sans nausées et vomissements, troubles de la vision y compris limitation des mouvements du globe oculaire).

Votre médecin vous surveillera étroitement si vous êtes âgé et que vous êtes traité pour un psoriasis ou une dermatite atopique. Si Sandimmun Neoral vous a été prescrit pour traiter un psoriasis ou une dermatite atopique, vous ne devez être exposé ni à une PUVA-thérapie ni aux UVB au cours du traitement.

Enfants et adolescents

Sandimmun Neoral ne doit pas être administré à des enfants en dehors d'une greffe, sauf pour le traitement du syndrome néphrotique.

Sujets âgés (65 ans et plus)

L'expérience avec Sandimmun Neoral chez le patient âgé est limitée. Votre médecin surveillera le bon fonctionnement de vos reins. Si vous avez plus de 65 ans et que vous souffrez de psoriasis ou de dermatite atopique, vous ne devrez être traité par Sandimmun Neoral que si votre maladie est particulièrement sévère.

Autres médicaments et Sandimmun Neoral

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

En particulier, informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants avant ou pendant le traitement par Sandimmun Neoral :

- Médicaments pouvant modifier vos taux de potassium. Il s'agit des médicaments qui contiennent du potassium, des suppléments de potassium, des diurétiques appelés diurétiques épargneurs de potassium et de certains médicaments qui diminuent la tension artérielle.
- Méthotrexate. Ce médicament est utilisé pour traiter les tumeurs, le psoriasis sévère et la polyarthrite rhumatoïde sévère.
- Médicaments pouvant augmenter ou diminuer le taux de ciclosporine (la substance active contenue dans Sandimmun Neoral) dans votre sang. Votre médecin pourra contrôler le taux de ciclosporine dans votre sang lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par d'autres médicaments.
 - Les médicaments qui peuvent augmenter le taux de ciclosporine dans votre sang sont les suivants : antibiotiques (tels que érythromycine ou azithromycine), antifongiques (voriconazole, itraconazole), médicaments utilisés pour des problèmes cardiaques ou une hypertension

artérielle (diltiazem, nicardipine, vérapamil, amiodarone), métoclopramide (utilisé pour stopper les nausées), contraceptifs oraux, danazol (utilisé pour traiter les troubles menstruels), médicaments utilisés pour traiter la goutte (allopurinol), acide cholique et dérivés (utilisés pour traiter les calculs biliaires), inhibiteurs de protéase utilisés pour traiter l'infection par le VIH, imatinib (utilisé pour traiter les leucémies ou les cancers), colchicine, télaprèvir (utilisé pour traiter les hépatites C).

- Les médicaments qui peuvent diminuer le taux de ciclosporine dans votre sang sont les suivants : barbituriques (utilisés pour vous aider à dormir), certains médicaments anticonvulsivants (tels que carbamazépine ou phénytoïne), octréotide (utilisé pour traiter les acromégalias ou les tumeurs neuroendocrines situées dans l'intestin), antibiotiques utilisés pour traiter une tuberculose, orlistat (utilisé pour favoriser la perte de poids), médicaments à base de plantes contenant du millepertuis, ticlopidine (utilisée après un accident vasculaire cérébral), certains médicaments qui diminuent la tension artérielle (bosentan) et terbinafine (antifongique utilisé pour traiter les infections des orteils et des ongles).
- Médicaments pouvant affecter vos reins. Il s'agit des médicaments suivants : antibiotiques (gentamicine, tobramycine, ciprofloxacine), antifongiques contenant de l'amphotéricine B, médicaments utilisés dans les infections urinaires qui contiennent du triméthoprim, médicaments anticancéreux contenant du melphalan, médicaments utilisés pour diminuer la quantité d'acide dans votre estomac (inhibiteurs de la sécrétion d'acide de la famille des anti-H₂), tacrolimus, antidouleurs (anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que le diclofénac), fibrates (utilisés pour diminuer la quantité de graisses dans le sang).
- Nifédipine. Ce médicament est utilisé pour traiter l'hypertension artérielle et les douleurs cardiaques. Si vous prenez la nifédipine pendant votre traitement par la ciclosporine, il se peut que vos gencives gonflent au-dessus de vos dents.
- Digoxine (utilisée pour traiter les problèmes cardiaques), médicaments qui diminuent le cholestérol (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, également appelés statines), prednisolone, étoposide (utilisé pour traiter le cancer), répaglinide (antidiabétique), immunosuppresseurs (évérolimus, sirolimus), ambrisentan et une catégorie de médicaments anticancéreux appelés anthracyclines (comme la doxorubicine).

Si vous êtes dans l'une quelconque des situations mentionnées ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Sandimmun Neoral.

Sandimmun Neoral avec des aliments et boissons

Ne prenez pas Sandimmun Neoral avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse car ceux-ci peuvent modifier l'action de Sandimmun Neoral.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous expliquera quels sont les risques potentiels du traitement par Sandimmun Neoral pendant la grossesse.

- **Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse.** L'expérience avec Sandimmun Neoral chez la femme enceinte est limitée. D'une façon générale, Sandimmun Neoral ne doit pas être pris pendant la grossesse. Si vous devez prendre ce médicament, votre médecin discutera avec vous des bénéfices et des risques potentiels de la prise de ce médicament pendant la grossesse.
- **Prévenez votre médecin si vous allaitez.** Il est déconseillé d'allaiter pendant le traitement par Sandimmun Neoral car la ciclosporine, la substance active, passe dans le lait maternel. Cela pourrait nuire à votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sandimmun Neoral contient de l'alcool. Cela pourrait altérer votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Sandimmun Neoral contient de l'éthanol

Sandimmun Neoral contient environ 12,0 % v/v d'éthanol (alcool), soit jusqu'à 500 mg par prise pour les doses utilisées chez les patients transplantés. Cela équivaut à près de 15 ml de bière ou 5 ml de vin par prise.

L'alcool peut être nocif si vous avez des problèmes liés à l'alcool, une épilepsie, une lésion cérébrale, des problèmes hépatiques ou si vous êtes enceinte ou que vous allaitez. Il pourrait également être nocif si ce médicament est administré à un enfant.

Sandimmun Neoral contient de l'huile de ricin

Sandimmun Neoral contient de l'huile de ricin qui peut entraîner des troubles gastriques et des diarrhées.

3. Comment prendre Sandimmun Neoral

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Ne prenez pas plus que la dose recommandée.

La dose de ce médicament sera soigneusement ajustée à vos propres besoins par votre médecin. Une trop grande quantité de ce médicament peut altérer le fonctionnement de vos reins. Vous aurez des examens de sang réguliers et des visites à l'hôpital, notamment après une greffe. Cela vous permettra de discuter avec votre médecin de votre traitement et de lui faire part de vos problèmes éventuels.

Quelle quantité de Sandimmun Neoral faut-il prendre

Votre médecin déterminera la dose de Sandimmun Neoral qui vous convient. Cette dose dépend de votre poids et de la raison pour laquelle vous prenez ce médicament. Votre médecin vous dira également à quelle fréquence vous devez prendre votre médicament.

- **Chez l'adulte :**

- Greffe d'organe, de moelle osseuse ou de cellules souches**

- La dose quotidienne totale est généralement comprise entre 2 mg et 15 mg par kilogramme de votre poids. Cette dose est répartie en 2 prises.
 - En règle générale, des doses plus fortes sont utilisées avant et juste après la greffe. Des doses plus faibles sont utilisées après stabilisation de votre greffe d'organe ou de moelle osseuse.
 - Votre médecin ajustera votre dose afin de vous administrer celle qui est idéale pour vous. Pour cela, votre médecin pourra avoir besoin de faire certains examens sanguins.

- Uvéite endogène**

- La dose quotidienne totale est généralement comprise entre 5 mg et 7 mg par kilogramme de votre poids. Cette dose est répartie en 2 prises.

- Syndrome néphrotique**

- La dose quotidienne totale chez l'adulte est généralement de 5 mg par kilogramme de votre poids. Cette dose est répartie en 2 prises. Chez les patients souffrant de problèmes de reins, la première dose prise chaque jour ne doit pas dépasser 2,5 mg par kilogramme de votre poids.

- Polyarthrite rhumatoïde sévère**

- La dose quotidienne totale est généralement comprise entre 3 mg par kilogramme de votre poids et 5 mg par kilogramme de votre poids. Cette dose est répartie en 2 prises.

- Psoriasis et dermatite atopique**

- La dose quotidienne totale est généralement comprise entre 2,5 mg par kilogramme de poids et 5 mg par kilogramme de poids. Cette dose est répartie en 2 prises.

- **Chez l'enfant :**

- Syndrome néphrotique**

- La dose quotidienne totale chez l'enfant est généralement de 6 mg par kilogramme de poids. Cette dose est répartie en 2 prises. Chez les patients souffrant de problèmes de reins, la première dose prise chaque jour ne doit pas dépasser 2,5 mg par kilogramme de poids.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin et ne modifiez jamais la dose vous-même, y compris si vous vous sentez bien.

Changement de Sandimmun à Sandimmun Neoral

Vous prenez peut-être déjà un autre médicament appelé Sandimmun capsules molles ou Sandimmun solution buvable. Il se peut que votre médecin décide de remplacer ce traitement par ce médicament, Sandimmun Neoral solution buvable.

- Ces médicaments contiennent tous de la ciclosporine comme substance active.
- Sandimmun Neoral est une formulation de ciclosporine améliorée et différente de Sandimmun. La ciclosporine est mieux absorbée dans votre sang avec Sandimmun Neoral et l'absorption risque moins d'être modifiée si le médicament est pris avec de la nourriture. Cela signifie que les taux de ciclosporine dans votre sang resteront plus constants avec Sandimmun Neoral qu'avec Sandimmun.

Si votre médecin change votre traitement de Sandimmun à Sandimmun Neoral :

- Ne revenez à la prise de Sandimmun que si votre médecin vous demande de le faire.
- Après le changement de Sandimmun pour Sandimmun Neoral, votre médecin vous surveillera plus étroitement pendant une courte période du fait de la modification de l'absorption de la ciclosporine dans votre sang. Votre médecin s'assurera que vous recevez la dose qui correspond à vos propres besoins.
- Il se peut que vous présentiez des effets indésirables. Dans ce cas, prévenez votre médecin ou votre pharmacien. Il est possible que votre dose doive être diminuée. Ne diminuez jamais la dose vous-même, sauf si un médecin vous a demandé de le faire.

Si votre médecin vous passe d'une formulation orale de ciclosporine à une autre

Après le changement d'une formulation orale de ciclosporine pour une autre :

- Votre médecin vous surveillera plus étroitement pendant une courte période.
- Il se peut que vous présentiez des effets indésirables. Dans ce cas, prévenez votre médecin ou votre pharmacien. Il est possible que votre dose doive être changée. Ne changez jamais la dose vous-même, sauf si un médecin vous a demandé de le faire.

Quand prendre Sandimmun Neoral

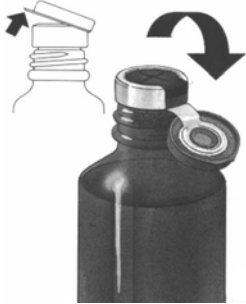
Prenez Sandimmun Neoral **à la même heure chaque jour**. Cela est très important si vous avez bénéficié d'une greffe.

Comment prendre Sandimmun Neoral

Votre dose quotidienne doit toujours être administrée en 2 prises séparées.

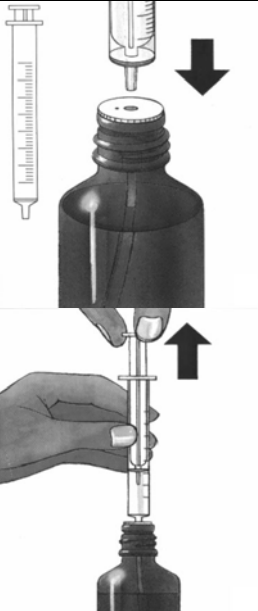
- Pour l'utilisation initiale, suivez les étapes 1 à 9.
- Pour les utilisations ultérieures, suivez les étapes 5 à 9.

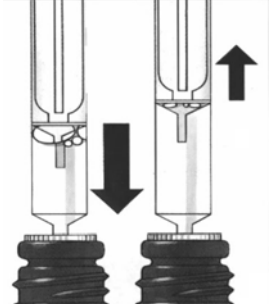
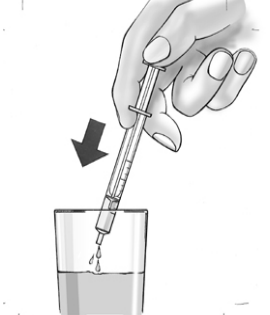
Ouverture d'un nouveau flacon de Sandimmun Neoral, solution buvable

1.	Soulever le volet au centre de la capsule métallique d'étanchéité.	
----	--	---

2.	Arracher complètement la capsule d'étanchéité.	
3.	Enlever le bouchon noir et le jeter.	
4.	Bien enfoncer le tube avec le bouchon blanc dans le goulot du flacon.	

Mesure de la dose

5.	Choisir la seringue doseuse d'après la quantité de médicament que vous devez mesurer : - Pour une quantité de médicament de 1 ml ou moins, utiliser la seringue de 1 ml. - Pour une quantité de médicament supérieure à 1 ml, utiliser la seringue de 4 ml. Introduire l'embout de la seringue dans le bouchon blanc.	
6.	Tirer sur le piston jusqu'à ce que la bonne quantité de médicament ait été aspirée. - La partie inférieure de la bague du piston doit se trouver en regard du repère sur la seringue qui montre la quantité de médicament.	

7.	Enfoncer le piston à plusieurs reprises. - Cela permettra d'éliminer les grosses bulles d'air. La présence de quelques petites bulles dans la seringue n'a pas d'importance et n'a aucune influence sur la dose. S'assurer que la seringue contient la bonne quantité de médicament. Retirer ensuite la seringue du flacon.	
8.	Expulser le médicament hors de la seringue dans un petit verre contenant une boisson liquide, de préférence du jus d'orange ou de pomme. - Veiller à ce que la seringue ne touche pas le liquide dans le verre. - Mélanger et boire immédiatement tout le contenu du verre.	
9.	Après utilisation, essuyer l'extérieur de la seringue, exclusivement avec un chiffon sec. - Puis remettre la seringue dans son étui. - Laisser le bouchon blanc et le tube en place dans le flacon. - Fermer le flacon avec le bouchon fourni.	

Pendant combien de temps faut-il prendre Sandimmun Neoral

Votre médecin vous dira pendant combien de temps vous devrez prendre Sandimmun Neoral. Cela dépend de la raison pour laquelle vous prenez ce médicament : après une greffe, pour le traitement d'une maladie sévère de la peau, d'une polyarthrite rhumatoïde, d'une uvéite ou d'un syndrome néphrotique. Dans le cas du traitement d'une éruption sévère, le traitement dure généralement 8 semaines.

Vous devez continuer à prendre Sandimmun Neoral aussi longtemps que votre médecin vous l'a prescrit.

Si vous avez des questions sur la durée du traitement par Sandimmun Neoral, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous avez pris plus de Sandimmun Neoral que vous n'auriez dû

Si vous avez pris accidentellement une quantité plus importante de votre médicament que vous n'auriez dû, prévenez immédiatement votre médecin ou rendez-vous aux urgences de l'hôpital le plus proche. Vous pourriez avoir besoin de soins médicaux.

Si vous oubliez de prendre Sandimmun Neoral

- Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Cependant, s'il est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Puis continuez à prendre votre traitement normalement.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Sandimmun Neoral

Vous ne devez pas arrêter de prendre Sandimmun Neoral à moins que votre médecin ne vous l'ait demandé.

Continuez à prendre Sandimmun Neoral même si vous vous sentez bien. L'arrêt de votre traitement par Sandimmun Neoral peut augmenter le risque de rejet de votre organe greffé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, bien qu'ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves

Prévenez immédiatement votre médecin si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants :

- Comme d'autres médicaments qui agissent sur le système immunitaire, il est possible que la ciclosporine influence la capacité de votre corps à combattre les infections et entraîne le développement de tumeurs ou autres cancers, en particulier de la peau. Les signes d'infections peuvent être de la fièvre ou un mal de gorge.
- Modifications de votre vue, perte de coordination, maladresse, perte de mémoire, difficultés à parler ou à comprendre ce que les autres disent et faiblesse musculaire peuvent être les signes d'une infection du cerveau appelée leuco-encéphalopathie multifocale progressive.
- Problèmes cérébraux avec des signes tels que convulsions, confusion, sensation de désorientation, diminution de la réactivité, changements de personnalité, sensation d'agitation, somnolence, changements de la vue, cécité, coma, paralysie d'une partie ou de tout le corps, raideur du cou, perte de coordination avec ou sans troubles de l'élocution ou mouvements inhabituels des yeux.
- Gonflement à l'arrière de l'œil, pouvant s'accompagner d'une vision trouble. Vous pourriez également avoir une altération de la vision en raison de la pression plus élevée à l'intérieur de la tête (hypertension intracrânienne bénigne).
- Problèmes et lésions hépatiques avec ou sans jaunissement de la peau et des yeux, nausées, perte d'appétit et urines foncées.
- Problèmes de reins, pouvant réduire de manière importante la quantité d'urine produite.
- Faible taux de globules rouges ou de plaquettes. Les signes sont notamment une pâleur de la peau, une sensation de fatigue, un essoufflement, des urines foncées (signe de dégradation des globules rouges), des ecchymoses ou des saignements sans raison apparente, un sentiment de confusion, une sensation de désorientation, une diminution de la vigilance et des problèmes de reins.

Les autres effets indésirables incluent :

Effets indésirables très fréquents : *Ces effets indésirables peuvent affecter plus d'1 personne sur 10.*

- Problèmes de reins.
- Hypertension artérielle.
- Maux de tête.
- Secousses de votre corps que vous ne pouvez pas contrôler.
- Croissance excessive des poils sur le corps et le visage.
- Taux élevé de lipides dans le sang.

Si vous ressentez l'un de ces effets comme grave, **parlez-en à votre médecin.**

Effets indésirables fréquents : *Ces effets indésirables peuvent affecter entre 1 et 10 personnes sur 100.*

- Crises convulsives (convulsions).
- Problèmes hépatiques.
- Taux élevé de sucre dans le sang.

- Fatigue.
- Manque d'appétit.
- Nausées (malaise), vomissements, douleurs abdominales, constipation, diarrhée.
- Croissance excessive des cheveux.
- Acné, bouffées de chaleur.
- Fièvre.
- Faible taux de globules blancs.
- Sensation d'engourdissement ou de picotements.
- Douleurs musculaires, spasmes musculaires.
- Ulcère de l'estomac.
- Gonflement de la gencive qui peut recouvrir les dents
- Taux élevé d'acide urique et de potassium dans le sang, taux faible de magnésium dans le sang.

Si vous ressentez l'un de ces effets comme grave, **parlez-en à votre médecin.**

Effets indésirables peu fréquent : *Ces effets indésirables peuvent affecter entre 1 et 10 personnes sur 1 000.*

- Symptômes de troubles cérébraux avec des crises convulsives soudaines, confusion, insomnie, désorientation, troubles de la vision, perte de connaissance, sensation de faiblesse dans les membres, diminution des mouvements.
- Eruption.
- Gonflement général.
- Prise de poids.
- Faible taux de globules rouges, faible taux de plaquettes dans le sang qui peut augmenter le risque de saignements.

Si vous ressentez l'un de ces effets comme grave, **parlez-en à votre médecin.**

Effets indésirables rares : *Ces effets indésirables peuvent affecter entre 1 et 10 personnes sur 10 000.*

- Problèmes nerveux avec engourdissement ou picotement dans les doigts et les orteils.
- Inflammation du pancréas avec des douleurs sévères de la partie supérieure de l'estomac.
- Faiblesse dans les muscles, perte de force musculaire, douleur dans les muscles des jambes ou des mains ou à un autre endroit de votre corps.
- Destruction des globules rouges, lié à un problème rénal avec des symptômes tels qu'un gonflement du visage, de l'estomac, des mains et/ou des pieds, diminution de la quantité d'urine produite, difficultés à respirer, douleurs dans la poitrine, crises convulsives, perte de connaissance.
- Changements du cycle menstruel, augmentation de volume des seins chez les hommes.

Si vous ressentez l'un de ces effets comme grave, **parlez-en à votre médecin.**

Effets indésirables très rares : *Ces effets indésirables peuvent affecter entre 1 et 10 personnes sur 100 000.*

- Gonflement à l'arrière de l'œil qui peut être associé à une augmentation de la pression à l'intérieur de la tête et une altération de la vision.

Si vous ressentez cet effet comme grave, **parlez-en à votre médecin.**

Autres effets indésirables dont la fréquence est indéterminée : la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

- Problèmes hépatiques graves avec ou sans coloration jaune des yeux ou de la peau, des nausées (malaise), manque d'appétit, coloration foncée des urines, gonflement du visage, des pieds, des mains et/ou du corps entier.
- Saignements sous la peau ou apparition de tache violette sur la peau, saignement soudain sans cause apparente.
- Migraine ou maux de tête sévères s'accompagnant souvent de nausées et de vomissements et sensibilité à la lumière.

Si vous ressentez l'un de ces effets comme grave, **parlez-en à votre médecin.**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

Il n'y a aucun effet indésirable supplémentaire à attendre chez les enfants et les adolescents par rapport aux adultes.

5. Comment conserver Sandimmun Neoral

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage.
- A conserver à température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).
- Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas conserver à une température inférieure à 20 °C pendant plus d'un mois. En effet, ce produit contient des huiles qui pourraient devenir solides à faible température.
- Si le médicament est mis au réfrigérateur par erreur, laissez-le revenir à température ambiante avant de le réutiliser. La présence de paillettes ou de petits morceaux (sédiments) dans le médicament n'altère pas l'action du médicament ou sa sécurité d'emploi. La dose peut toujours être correctement mesurée avec la seringue.
- Le contenu du flacon est stable pendant 2 mois après l'ouverture. Au-delà de 2 mois, vous devez utiliser un nouveau flacon.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Sandimmun Neoral

- La substance active est la ciclosporine. 1 ml de solution buvable contient 100 mg de ciclosporine.
- Les autres composants sont : DL-alpha-tocophérol, éthanol anhydre, propylène glycol, huile de maïs (mono-di-triglycérides), hydroxystéarate de macrogolglycérol (Ph. Eur.)/huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée 40 (USP).

Aspect de Sandimmun Neoral et contenu de l'emballage extérieur

Sandimmun Neoral se présente sous forme de solution buvable. C'est un liquide limpide, jaune pâle à jaune brunâtre.

Il se présente en flacon en verre de 50 ml, avec deux seringues pour mesurer la dose.

- La seringue de 1 ml est utilisée pour mesurer des doses de 1 ml ou moins. Chaque repère sur la seringue correspond à 0,05 ml. Cela correspond à 5 mg de ciclosporine.
- La seringue de 4 ml est utilisée pour mesurer des doses supérieures à 1 ml et jusqu'à 4 ml. Chaque repère sur la seringue correspond à 0,1 ml. Cela correspond à 10 mg de ciclosporine.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

{tel}

{fax}
{e-mail}

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

{Nom de l'état membre} {Nom du médicament}
{Nom de l'état membre} {Nom du médicament}

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA} {mois AAAA}.

[A compléter au niveau national]