

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sandimmun 250 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La solution à diluer pour perfusion contient 50 mg/ml. Chaque ampoule de 1 ml contient 50 mg de ciclosporine. Chaque ampoule de 5 ml contient 250 mg de ciclosporine.

Excipients à effet notoires:

Ethanol: 278 mg/ml. Sandimmun 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion contient environ 34% v/v d'éthanol (27,8% m/v d'éthanol).

Ricinoléate de macroglycérol/huile de ricin polyoxyéthylénée 35 : 650 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion

Solution limpide, marron-jaune oléagineuse.

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).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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

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

Indications dans la greffe

Greffes d'organes solides

La dose recommandée de Sandimmun solution à diluer pour perfusion est d'environ un tiers de la dose orale correspondante et le passage dès que possible à un traitement oral est recommandé.

Pour référence, la première dose orale de Sandimmun ou de Neoral-Sandimmun est de 10 à 15 mg/kg,

administrée en 2 prises séparées et le traitement doit être débuté au cours des 12 heures précédant l'intervention chirurgicale. 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 oral ou Neoral-Sandimmun est administré avec d'autres immunosuppresseurs (par exemple avec des corticoïdes ou dans le cadre d'une trithérapie ou d'une quadrithérapie), des doses plus faibles peuvent être utilisées (par exemple une dose comprise entre 3 et 6 mg/kg, administrée en 2 prises séparées pour l'initiation du traitement).

Greffes de moelle osseuse

La dose initiale doit être administrée la veille de la greffe. Dans la plupart des cas, on 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 oral ou Neoral-Sandimmun à des doses orales 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 oral ou Neoral-Sandimmun est utilisé pour l'instauration du traitement, la dose quotidienne recommandée est comprise entre 12,5 et 15 mg/kg, administrée en 2 prises séparées; le traitement doit être débuté la veille de la greffe.

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

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

Populations particulières

Patients insuffisants rénaux

Toutes les indications

La ciclosporine subit une élimination rénale minimale 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).

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 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 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

Administration intraveineuse.

Les types de récipients appropriés pour la solution pour perfusion sont mentionnés dans la rubrique 6.2.

Compte-tenu du risque de réactions anaphylactiques (voir rubrique 4.4), l'utilisation de Sandimmun solution à diluer pour perfusion doit être réservée aux patients ayant reçu une greffe d'organe et qui sont dans l'incapacité de prendre le médicament par voie orale (ex : juste après une opération chirurgicale), ou chez lesquels l'absorption des formes orales pourrait être altérée par des troubles gastro-intestinaux. Dans ces cas, il est recommandé de passer à une administration par voie orale dès que possible. L'initiation du traitement chez les patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse est une autre utilisation reconnue de Sandimmun solution à diluer pour perfusion.

La solution à diluer pour perfusion doit être diluée dans la proportion de 1/20 à 1/100 dans une solution isotonique de chlorure de sodium ou de glucose à 5% en utilisant une technique aseptique appropriée et administrée en perfusion intraveineuse lente de 2 à 6 heures.

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament

Pour les instructions concernant la préparation et la manipulation du médicament, 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 (P-gp), transporteur actif multi-spécifique d'efflux ou de protéines de transport des anions organiques (OATP) et pour lesquels des élévations des concentrations plasmatiques sont associées à des 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 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.

Huile de ricin polyoxyéthylénée et réactions anaphylactiques

Sandimmun solution à diluer pour perfusion contient de l'huile de ricin polyoxyéthylénée, qui peut entraîner des réactions anaphylactiques après administration intraveineuse. Ces réactions peuvent être des bouffées de chaleur au visage et dans la partie supérieure du thorax, et des oedèmes pulmonaires non cardiogéniques, avec détresse respiratoire aiguë, dyspnée, respiration sifflante, modification de la pression artérielle et tachycardie. Une précaution particulière est donc nécessaire chez les patients ayant précédemment reçu des préparations contenant de l'huile de ricin polyoxyéthylénée (ex : une préparation contenant Cremophor® EL) par injection ou perfusion intraveineuse, et chez les patients présentant des antécédents allergiques. Ainsi, les patients recevant Sandimmun solution à diluer pour perfusion doivent être sous surveillance continue pendant au moins les 30 premières minutes après le début de la perfusion puis à intervalles fréquents. En cas de réaction anaphylactique, la perfusion doit être arrêtée. Une solution aqueuse d'adrénaline à 1/1000 et une source d'oxygène doivent être disponibles à proximité du lit. L'administration prophylactique d'un antihistaminique (H₁ + H₂) avant celle de Sandimmun solution à diluer pour perfusion a également été démontré comme efficace dans la prévention de la survenue de réactions anaphylactiques.

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, 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. 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 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 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.

Hypertension artérielle

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

Elévation des lipides sanguins

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

Hyperkaliémie

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

Hypomagnésémie

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

Hyperuricémie

La prudence est requise chez les patients présentant une hyperuricémie.

Vaccins vivants atténués

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

Interactions

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

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

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

La ciclosporine est un inhibiteur du CYP3A4, de la P-gp, transporteur actif multi-spécifiques d'efflux et des protéines de transport des anions organiques (OATP) et elle peut augmenter les taux plasmatiques des médicaments associés qui sont des substrats de cette enzyme et/ou de ces transporteurs. La prudence est requise lors de l'administration concomitante de tels médicaments et de la ciclosporine ou une utilisation concomitante doit être évitée (voir rubrique 4.5). La ciclosporine augmente l'exposition aux inhibiteurs de la HMG-CoA 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.

Utilisation pédiatrique dans des indications hors greffes

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

Excipients à effet notoire : huile de ricin polyoxyéthylénée 35

Sandimmun contient de l'huile de ricin polyoxyéthylénée 35, qui peut provoquer de graves réactions allergiques.

Excipients à effet notoire : éthanol

Sandimmun contient 278 mg d'alcool (éthanol) par ml, équivalent à 34,4% v/v. Une dose de 100 mg de Sandimmun contient 556 mg d'éthanol équivalent à près de 14 ml de bière ou 6 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'aura pas d'effets notables.

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

Interactions médicamenteuses

Parmi les nombreuses substances rapportées pour interférer avec la ciclosporine, seules celles dont les

interactions sont bien établies et considérées comme ayant des implications cliniques sont mentionnées ci-dessous.

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

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

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

Médicaments qui diminuent les taux de ciclosporine

Tous les inducteurs du CYP3A4 et/ou de la P-gp peuvent entraîner une diminution des taux de ciclosporine. Exemples de médicaments qui diminuent les taux de ciclosporine :

Barbituriques, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne ; nafcilin, 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 du fait du risque de diminution des taux sanguins de la ciclosporine et donc d'une diminution de l'efficacité (voir rubrique 4.3).

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

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

Médicaments qui augmentent les taux de ciclosporine

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

Les macrolides : L'*érythromycine* peut entraîner une augmentation de l'exposition de la ciclosporine de 4 à 7 fois, entraînant parfois une néphrotoxicité. Un doublement de l'exposition à la ciclosporine a été rapporté avec la *clarithromycine*. L'*azithromycine* augmente le taux de ciclosporine d'environ 20%.

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

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

La co-administration du 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%.

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

Interactions avec les aliments

La consommation concomitante de pamplemousse et de jus de pamplemousse augmente la biodisponibilité de la ciclosporine.

Associations augmentant le risque de néphrotoxicité

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

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

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

Impact du traitement par Direct Acting Antivirals (DAA) (antiviraux à effet direct)

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

Effets de la ciclosporine sur d'autres médicaments

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

et/ou des transporteurs.

Des exemples sont listés ci-dessous :

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

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

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

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

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

L'administration concomitante de dabigatran 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'*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, mitoxantrone, daunorubicine) a été observée chez les patients atteints de cancer lors de l'administration concomitante d'antibiotiques de la famille des anthracyclines par voie intraveineuse et de doses très fortes de ciclosporine.

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

Interactions entraînant une diminution des concentrations d'autres médicaments

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

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

Population pédiatrique

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les femmes enceintes qui reçoivent un traitement immunosuppresseur après une greffe, y compris la ciclosporine et des protocoles thérapeutiques contenant de la ciclosporine, présentent un risque

d'accouchement prématuré (< 37 semaines).

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

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

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

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

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

Allaitement

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

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

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

Fertilité

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

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

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

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de Sandimmun sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Synthèse du profil de sécurité

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

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

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 précisées (incl kystes et polypes)

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables rapportés dans les études cliniques

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

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent	Leucopénie
Peu fréquent	Thrombopénie, anémie
Rare	Syndrome hémolytique et urémique, anémie hémolytique microangiopathique
Fréquence indéterminée*	Microangiopathie thrombotique, purpura thrombocytopénique thrombotique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent	Hyperlipidémie
Fréquent	Hyperglycémie, anorexie, hyperuricémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie

Affections du système nerveux

Très fréquent	Tremblement, céphalées
---------------	------------------------

Fréquent	Convulsions, paresthésies
Peu fréquent	Encéphalopathie incluant syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES), signes et symptômes tels que convulsions, confusion, désorientation, diminution de la réactivité, agitation, insomnie, troubles visuels, cécité corticale, coma, parésies et ataxie cérébelleuse
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 de l'oreille et du labyrinthe

Fréquence indéterminée*	Troubles de l'audition [#]
-------------------------	-------------------------------------

Affections vasculaires

Très fréquent	Hypertension artérielle
Fréquent	Bouffées de chaleur

Affections gastro-intestinales

Fréquent	Nausées, vomissements, gêne/douleurs abdominales, diarrhée, hyperplasie gingivale, ulcère gastroduodéal
Rare	Pancréatite

Affections hépatobiliaires

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent	Hirsutisme
Fréquent	Acné, hypertrichose
Peu fréquent	Rash allergique

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent	Myalgies, crampes musculaires
Rare	Faiblesse musculaire, myopathie
Fréquence indéterminée*	Douleurs dans les membres inférieurs

Affections du rein et des voies urinaires

Très fréquent	Dysfonctionnement rénal (voir rubrique 4.4)
---------------	---

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare	Troubles menstruels, gynécomastie
------	-----------------------------------

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent	Fièvre, fatigue
Peu fréquent	Œdème, prise de poids

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

[#] Des troubles de l'audition ont été rapportés au cours de la phase post-commercialisation chez des patients présentant des taux élevés de ciclosporine.

Autres effets indésirables issus de l'expérience après commercialisation

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

Néphrotoxicité aiguë et chronique

Les patients traités par inhibiteurs de la calcineurine (ICN), y compris la ciclosporine et les traitements

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

Douleurs dans les membres inférieurs

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

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

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

4.9 Surdosage

La DL₅₀ de la ciclosporine administrée par voie orale est de 2329 mg/kg chez la souris, 1480 mg/kg chez le rat et > 1000 mg/kg chez le lapin. La 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

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

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 varie de 6,3 heures chez les volontaires sains à 20,4 heures chez les patients présentant une maladie hépatique sévère. L'élimination est essentiellement biliaire, avec seulement 6% de la dose excrétée dans l'urine après administration orale, et avec moins de 1% sous forme inchangée (voir rubriques 4.2 et 4.4). La demi-vie d'élimination chez les patients transplantés rénaux est d'environ 11 heures avec un intervalle compris entre 4 et 25 heures.

Populations particulières

Patients insuffisants rénaux

Dans une étude conduite chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale, la clairance

systémique représentait les deux tiers environ de la clairance systémique moyenne atteinte chez des patients ayant une fonction rénale normale. Moins de 1% de la dose administré est éliminée par dialyse.

Patients présentant une insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

Les données de pharmacocinétiques chez des patients pédiatriques recevant Sandimmun ou Neoral-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 Neoral-Sandimmun et Sandimmun dans la population pédiatrique est comparable à celle observée chez les adultes.

5.3 Données de sécurité préclinique

La ciclosporine n'a pas montré d'effets tératogènes chez les rats et les lapins lors d'une application orale (jusqu'à 300 mg/kg/jour). La ciclosporine était embryotoxique et fœtotoxique, comme en témoignent la réduction du poids des fœtus et les retards osseux qui en découlent. Les DSEO sont inférieures à la dose maximale recommandée pour l'homme en fonction de la surface corporelle (SC). Les rates en gestation qui ont reçu 6 et 12 mg/kg/jour de ciclosporine par voie intraveineuse (en dessous de la dose maximale recommandée pour l'homme basée sur la surface corporelle (SC)) ont eu des fœtus présentant une incidence accrue de malformation septale ventriculaire.

Dans deux études publiées, des lapines exposées à la ciclosporine *in utero* (à la dose de 10 mg/kg/jour par voie sous-cutanée) ont présenté une réduction du nombre de néphrons, une hypertrophie rénale, une hypertension systémique et l'installation progressive d'une insuffisance rénale jusqu'à l'âge de 35 semaines. Ces résultats n'ont pas été observés dans d'autres espèces et on ne connaît pas leur pertinence chez l'homme.

Dans une étude sur le développement péri et postnatal chez le rat, la ciclosporine a augmenté la mortalité pré et post-implantatoire de la progéniture et réduit la prise de poids corporel des petits survivants à la dose la plus élevée de 45 mg/kg/jour. La DSEO est inférieure à la dose maximale recommandée pour l'homme basée sur la surface corporelle (SC).

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

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

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

et des adénomes pancréatiques était indépendante de la dose administrée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Ethanol anhydre

Ricinoléate de macroglycérol /huile de ricin polyoxyéthylénée 35

6.2 Incompatibilités

Sandimmun solution à diluer pour perfusion contient du ricinoléate de macroglycérol /huile de ricin polyoxyéthylénée 35, pouvant entraîner le décrochage du phtalate contenus dans le polychlorure de vinyl. Si possible, des récipients en verre doivent être utilisés pour la perfusion. Des récipients en plastique ne doivent être utilisés que s'ils sont conformes aux normes actuelles de la Pharmacopée européenne "Récipients stériles en matière plastique pour le sang humain et les produits du sang" ou "Récipients vides et stériles en matériau à base de polychlorure de vinyle plastifié pour le sang humain et les produits du sang". Les récipients et bouchons ne doivent pas contenir d'huile de silicone ni de corps gras.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Sur la base des données de stabilité chimique et physique en cours d'utilisation, la perfusion doit être terminée dans les 6 heures à température ambiante. Jetez toute solution diluée non utilisée. Si elle n'est pas administrée immédiatement, la solution diluée peut être conservée entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur), à condition que la durée totale de conservation et de perfusion soit inférieure à 24 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. Pour les conditions de conservation après dilution et après la première ouverture du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml et 5 ml, ampoule en verre (type I) incolore.

Emballage contenant 10 ampoules de 1 ml.

Emballage contenant 10 ampoules de 5 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Sandimmun solution à diluer pour perfusion doit être inspecté visuellement pour détecter la présence de particules et une décoloration avant la dilution. La solution diluée pour perfusion doit être préparée par un professionnel de santé en utilisant des techniques aseptiques appropriées et administrée dès que possible.

La solution doit être diluée dans la proportion de 1/20 à 1/100 dans une solution isotonique de chlorure de sodium ou de glucose à 5% en utilisant une technique aseptique appropriée, et administrée en perfusion intraveineuse lente de 2 à 6 heures. Jetez toute solution diluée non utilisée. Si elle n'est pas administrée immédiatement, la solution diluée peut être conservée entre 2 °C et 8 °C (au réfrigérateur), à condition que la durée totale de conservation et de perfusion soit inférieure à 24 heures.

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

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

Novartis Pharma S.A.
Medialaan 40, bus 1, B-1800 Vilvoorde, België

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

BE124546 (5 ml)

LU : 1983090382

• 0714939 (1*10 AMP. 5ml)

BE477786 (1 ml)

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

Date de première autorisation : 9 septembre 2015 (1 ml) ; 19 octobre 1983 (5 ml)

Date de dernier renouvellement: 28 février 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2026